

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Stefan D. Jerotić

**ANALIZA STRUKTURE RETINE U
POREMEĆAJIMA IZ SPEKTRA PSIHOZA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2022.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE**

Stefan D. Jerotić

**RETINAL STRUCTURE ANALYSIS IN
PSYCHOSIS SPECTRUM DISORDERS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2022

MENTOR:

Prof. dr Nađa Marić Bojović, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za mentalno zdravlje, Beograd

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Doc. dr Čedo Miljević**, docent, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za mentalno zdravlje, Beograd
2. **Doc. dr Dijana Risimić**, docent, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinika za oftalmologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije
3. **Prof. dr Vojislava Bugarski Ignjatović**, redovni profesor, Univerzitet u Novom Sadu, Klinika za neurologiju, Klinički centar Vojvodine

Datum odbrane:

Zahvaljujem se svom mentoru Prof. Dr Nađi Marić Bojović na tome što mi je otvorila vrata psihijatrije i uvela me u naučno-istraživački rad.

Neizmerno mnogo hvala mojoj porodici koja je uvek bila uz mene.

ANALIZA STRUKTURE RETINE U POREMEĆAJIMA IZ SPEKTRA PSIHOZA

Sažetak

Uvod: Spektar psihoza čini grupa poremećaja čija je centralna karakteristika poremećaj testa realnosti. Sa fenomenološke tačke gledišta, osnovnu iskustvenu determinantu psihoze čini poremećaj u doživljaju sopstva ("kako je to biti *ja*?"). Savremeno razumevanje psihotičnih poremećaja podrazumeva konceptualizaciju u vidu dimenzije koja obuhvata nozološke entitete poput shizofrenije, akutnog prolaznog duševnog oboljenja sa ili bez simptoma shizofrenije, shizoafektivnog poremećaja, i neorganskog psihotičnog poremećaja. Od konceptualizacije bolesti, shizofrenija se smatrala progresivnim oboljenjem koje se karakteriše strukturnim promenama u mozgu. Dosadašnji nalazi neuro-vizuelizacionih istraživanja ukazuju da osobe sa dijagnozom poremećaja iz spektra psihoza imaju značajne promene u raznorodnim regionima centralnog nervnog sistema (CNS) u odnosu na zdrave ispitanike. Takođe, uočeno je i prisustvo polnog dimorfizma u pojedinim strukturama CNS-a čiji je odnos izmenjen kod pacijenata sa dijagnozom poremećaja iz spektra psihoza. Retina čini integrativni deo CNS-a i predstavlja jedinu strukturu ovog sistema u okviru koje se nervno tkivo može vizuelizovati direktno, *in vivo*. Aksoni retine nisu mijelinizovani, niti su zaklonjeni kostima lobanje, te predstavljaju jedinstven model za direktnu opservaciju neuronskih struktura. Opservaciju retine i njenih slojeva omogućavaju skeneri nove generacije koji funkcionišu na principu optičke koherentne tomografije (OCT). OCT je imidžing tehnika koja proizvodi slike preseka tkiva sa aksijalnom rezolucijom od 4-7 µm. Upotreba OCT skenera omogućava vizuelizaciju pojedinih slojeva retine, poput vlakana retinalnog živca (RNFL), sloja ganglijskih ćelija i unutrašnjeg pleksiformnog sloja (GC-IPL), kao i volumena i debljine makule. Nalazi dosadašnjih OCT studija u shizofreniji i srodnim poremećajima nisu sasvim konzistentni. Većina istraživanja ukazuje da su promene u strukturi retine prisutne kod pacijenata sa poremećajem iz spektra psihoza. Međutim, stepen izraženosti strukturnih promena, kao i zahvaćenost retinalnih slojeva značajno varira između istraživanja.

Ciljevi: Primarni ciljevi istraživanja podrazumevali su: (1) ispitivanje postojanja razlika između zdravih ispitanika i pacijenata sa dijagnozom poremećaja iz spektra psihoza (F20.x-F29 prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, deseta revizija) u sledećim parametrima retine – RNFL, GC-IPL, debljina i volumen makule i odnos optičke ekskavacije i diska; (2) ispitivanje povezanosti debljine/volumena pojedinih parametara retine sa dnevnom dozom antipsihotične terapije, dužinom trajanja bolesti i merama

premorbidnog prilagođavanja kod pacijenata sa dijagnozom poremećaja iz spektra psihoza. Sekundarni cilj istraživanja je podrazumevao ispitivanje razlika u parametrima strukture retine između polova u okviru grupe pacijenata sa dijagnozom poremećaja iz spektra psihoza i zdravih ispitanika, kao i uticaj interakcije pola i grupe (pacijent/kontrola) na strukturu retine.

Metod: U istraživanju je učestvovalo ukupno 83 ispitanika. Grupu pacijenata je činilo 44 pacijenta sa potvrđenom dijagnozom poremećaja iz spektra psihoza, a kontrolnu grupu 39 zdravih ispitanika. Procena prve pojave simptoma u cilju izračunavanja ukupnog trajanja bolesti je sprovedena primenom Nottingemske skale za početak (*Nottingham Onset Schedule*, NOS). Skala za premorbidno prilagođavanje je upotrebljena u grupi pacijenata za procenu funkcionalnosti tokom psihosocijalnog razvoja (*Premorbid Adjustment Scale*, PAS). Ukupna dnevna doza primenjene antipsihotične terapije je izračunata na osnovu ekvivalentnih doza hlorpromazina. Parametri retine oba oka su ispitani upotrebom *spectral-domain* OCT uređaja kod svih ispitanika. Ispitivani parametri retine su uključivali: debljinu peripapilarnog RNFL, debljinu GC-IPL, debljinu makule i njenog centralnog polja, ukupni volumen makule, volumen optičke ekskavacije i odnos optičke ekskavacije i optičkog diska.

Rezultati: Značajno istanjenje retine kod pacijenata sa psihotičnim poremećajima, u odnosu na zdrave kontrole uočeno je u sledećim parametrima, u oba oka: centralnom makularnom polju, volumenu makule, ukupnoj debljini makule, kao i u pojedinim unutrašnjim i spoljašnjim segmentima makule. Uočeno je značajno istanjenje GC-IPL kod pacijenata sa psihotičnim poremećajima obostrano, kao i u pojedinim regionima. Nisu uočene značajne razlike u debljini peripapilarnog RNFL između pacijenata i kontrola. Ukupna doza antipsihotične terapije je bila značajno povezana sa odnosom optičke ekskavacije i diska, kao i volumenom optičke ekskavacije obostrano. Značajan uticaj pola je uočen u centralnom polju makule i odnosu optičke ekskavacije i diska obostrano. Značajna interakcija grupe (pacijent/kontrola) i pola je uočena u ukupnoj debljini makule levog oka koja je bila snižena kod pacijenata ženskog pola.

Zaključak: Istanjenje pojedinih slojeva retine je prisutno kod pacijenata sa poremećajem iz spektra psihoza. Redukcija debljine retine ukazuje da psihotični proces prate neurobiološke promene koje dovode do neurodegeneracije tkiva retine koje su najizraženije u makuli, odnosno u sloju ganglijskih ćelija. Utvrđivanje promena na retini u psihotičnim poremećajima može omogućiti bolje razumevanje etiopatogenetskih promena, kao i rasvetljavanje potencijala ovih promena kao mogućeg markera bolesti

(*trait*) ili trenutnog stanja (*state*), a u cilju boljeg prepoznavanja bolesti, kao i dizajniranja novih i uvremenjenih terapijskih intervencija za poremećaje iz spektra psihoza.

Ključne reči: psihoza, shizofrenija, retina, RNFL, GC-IPL, makula, polne razlike

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: neuronauke

UDK broj:

RETINAL STRUCTURE ANALYSIS IN PSYCHOSIS SPECTRUM DISORDERS

Abstract

Introduction: Psychosis spectrum can be conceptualized as a dimension which includes discrete nosological categories such as: schizophrenia, acute and transient psychotic disorders, schizoaffective disorder and other and unspecified nonorganic psychosis. The main element of these disorders, by current nosological standards is disturbance of reality testing. From a phenomenological point of view, the main subjective determinant in psychosis is self-disturbance (“what is it like to be *me*?”). Since its conceptualization, schizophrenia has been considered a progressive disorder which is marked by structural brain disturbance. Methods of neurovisualization have indicated that heterogeneous brain areas are affected. Moreover, a sexual dimorphism in healthy humans seems to be disturbed in psychosis spectrum disorders. Retina is an integral part of the central nervous system (CNS). It is the only nervous structure that can be visualized directly, *in vivo*. Retinal axons are non-myelinated, nor are they concealed by the cranium. This makes retinal tissue a unique model for direct observation of neural structure. Observation of retinal structures is made possible by recent advances in imaging, most notably with the appearance of scanners functioning on the principles of optical coherence tomography (OCT). OCT imaging is a non-contact technique which produces retinal scans with an axial resolution of 4-7 μm . Owing to this, visualization of particular retinal layers is possible, such as: retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglionic cell layer and inner plexiform layer (GC-IPL), as well as macular thickness and volume. Up until now, OCT imaging studies in schizophrenia and related disorders have yielded conflicting data. Most of recent research in this area indicates that structural retinal disturbance is present in psychosis spectrum disorders. However, the extent and degree of aberrations in retinal layers varies significantly between studies.

Aims: Primary aims of this study were to: (1) investigate differences between healthy participants and patients with a psychosis spectrum diagnosis (F20.x-F29 according to International Classification of Diseases, tenth revision) in the following retinal parameters – RNFL, GC-IPL, macular thickness and volume, cup-to-disk ratio; (2) to evaluate for potential associations between thickness/volume of particular retinal parameters with total daily dosage of antipsychotic therapy, duration of illness and measures of premorbid adjustment in patients with a psychosis spectrum diagnosis. Secondary aim of this study was to evaluate for differences in retinal parameters

between sexes in healthy participants and patients, and assess for potential interactions between sex and group (patient/control) on retinal structure.

Method: The investigation included 83 participants in total. The patient group was made up of 44 patients with a confirmed psychosis spectrum diagnosis. Control group was made up of 39 healthy participants. Duration of illness was assessed using Nottingham Onset Schedule. Premorbid Adjustment Scale was used in order to assess functional impairments during psychosocial development. Total daily dosages of antipsychotic therapy were calculated according to chlorpromazine equivalents. Retinal parameters in both eyes were examined in all participants using *spectral-domain* OCT device. Assessed retinal parameters included: peripapillary RNFL thickness, GC-IPL thickness, macular volume and thickness, optic cup volume, and cup-to-disk ratio.

Results: Reduction of retinal tissue was shown in patients in the following parameters: central macular field, macular volume, macular thickness, as well as individual macular segments (outer and inner macular ring). A reduction of GC-IPL thickness was also observed in the patient group, in both eyes. No differences were observed in peripapillary RNFL thickness. Daily antipsychotic dose correlated with cup-to-disk ratio, as well as optical cup volume, bilaterally. A significant effect of sex was determined in the central field of the macula, as well as in cup-to-disk ratio, in both eyes. An interaction between group (patient/control) and sex was observed in macular thickness of the left eye, which was lower in the female patients.

Conclusion: Reduction of individual layers of retina is present in patients with psychosis spectrum disorders. This reduction indicates that the psychotic process is accompanied by neurobiological changes which lead to neurodegeneration of retinal tissue, most prominently in the macula and ganglionic cell layer. Identifying changes in the retina in psychosis spectrum disorders could enable researchers a better understanding of etiopathological changes, and elucidate whether retinal disturbance has the potential to be a trait or state marker of the disorder, in order to improve detection of psychosis spectrum disorders, as well as, direct the design of timely and new therapeutic interventions.

Key words: psychosis, schizophrenia, retina, RNFL, GC-IPL, macula, sex differences

Academic area of expertise: medicine

Field of academic expertise: neuroscience, psychiatry

UDK number:

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Koncept psihoze	1
1.2. Etiologija i biološki faktori u poremećajima iz spektra psihoza.....	3
1.3. Strukturne promene centralnog nervnog sistema u poremećajima iz spektra psihoza	5
1.3.1. Razvoj vizuelizacionih metoda za ispitivanje strukture mozga u shizofreniji i srodnim poremećajima.....	5
1.3.2. Strukturne promene mozga u shizofreniji i poremećajima iz spektra psihoza.....	6
1.3.3. Polne razlike u strukturi mozga kod poremećaja iz spektra psihoza.....	7
1.4. Vizuelni sistem i retina	8
1.4.1. Struktura retine i vizuelnog puta.....	8
1.4.2. Optička koherentna tomografija kao metod ispitivanja optičkih struktura	12
1.5. Strukturne promene retine u poremećajima iz spektra psihoza	15
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	18
3. MATERIJAL I METODE	19
3.1. Vrsta studije	19
3.2. Uključivanje ispitanika	19
3.3. Instrumenti merenja.....	20
3.4. Statistička analiza	28
4. REZULTATI.....	29
4.1. Demografske i kliničke osobine ispitanika.....	29
4.2. Struktura retine kod pacijenata sa poremećajem iz spektra psihoza i zdravih ispitanika	32
4.2.1. Vlakna retinalnog živca.....	32
4.2.2. Makula	34
4.2.3. Sloj ganglijskih ćelija.....	36
4.2.4. Kliničke karakteristike i strukturni parametri retine	37
4.3. Polne razlike u strukturnim parametrima retine.....	37
5. DISKUSIJA	40

6. ZAKLJUČCI.....	50
7. LITERATURA.....	51

1. UVOD

1.1. Koncept psihoze

“Psihoza” kao termin se prvi put pojavljuje pre oko 170 godina. Značenje pojma psihoza i njegova upotreba u psihijatriji i u oblasti duševnog zdravlja je u velikoj meri određivano naučnim i društvenim kontekstom vremena (Beer, 1995). Iako se psihoza tek od prve polovine devetnaestog veka koristi kao termin koji obuhvata patološke pojave psihičkog života (Berrios & Marková, 2021), usled nedostatka nozoloških standarda za precizno definisanje koncepta duševnih poremećaja uopšte, jasan konsenzus o tome šta treba podrazumevati pod terminom “psihoza” nije postojao sve do početka upotrebe deskriptivne psihopatologije u opisu kliničke slike pacijenata koji su se lečili od teških poremećaja duševnog života.

Danas se psihozom označava delimično heterogena grupa poremećaja čija je glavna karakteristika poremećaj testiranja realnosti. Poremećaj testiranja realnosti podrazumeva gubitak sposobnosti razlikovanja unutrašnjih doživljaja od spoljašnje realnosti (Lieberman & First, 2018). Međutim, sa filozofske tačke gledišta, poremećaj testiranja realnosti kao koncept zasniva se na dualističkom pogledu na ljudsku prirodu. Naime, kartezijanski dualizam je ontološka pozicija koja postulira postojanje dve supstance: *res cogitans* (mentalni procesi koji su povezani sa prisustvom nematerijalnog uma) i *res extensa* (telesne ili materijalne supstance prisutne van nematerijalnog uma (Dekart, 2012). Ogromni naponi u okviru analitičke filozofije su učinjeni kako bi se objasnila ili osporila dualistička koncepcija ljudske prirode (npr. interakcionizam, fizikalizam, eliminativni materijalizam itd.) Danas, prominentni psihijatri odbacuju kartezijanski dualizam (Kendler, 2005) kao neosnovan za ontološko objašnjenje ljudske prirode. Međutim sa odbacivanjem dualizma gubi se osnovni kriterijum za definisanje psihoze.

Sa fenomenološke tačke gledišta, upotreba kriterijuma *poremećaja testa realnosti* za definisanje psihoze podrazumeva izjednačavanje psihoze sa greškom u tačnosti interpretacije materijalne supstance sveta (Dekartov *res extensa*). Materijalna supstanca sveta bi pri tome predstavljala objektivni pokazatelj sveta van nematerijalnog uma koji interpretira (Sass, 2017). Stoga, upotreba kriterijuma poremećaj testiranja realnosti podrazumeva prihvatanje pretpostavke o dualnoj ontološkoj osnovi – nematerijalni um i materijalni svet.

Sa druge strane, učestalo je mišljenje, naročito među laicima, da je psihoza sinonim za shizofreniju. Shizofrenija je složen psihički poremećaj koji je prvi put opisan na sistematičan način od strane Emila Krepelina krajem devetnaestog veka (tada nazivana *Dementia Praecox*) i od tada je u nekom obliku prisutna u svim dijagnostičkim sistemima koji se tiču mentalnih poremećaja, od preteča poput *Statistical Manual for the Use of Institutions for the Insane* (prekursor *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM*, 1917. godina) i šeste revizije Međunarodne Klasifikacije Bolesti (MKB-6, prvi put sadrži posebnu sekciju za mentalne poremećaje, 1947. godina) do savremenih dijagnostičkih sistema, DSM-5 i MKB-11 (Bhati, 2013). Danas, harmonizovani kriterijumi za dijagnostiku ovog poremećaja uključuju, između ostalog, prisustvo halucinacija, sumanutosti i dezorganizovanog govora/ponašanja. Navedeni kriterijumi jesu takvi da mogu biti definisani kao poremećaj testa realnosti, stoga je jasno zbog čega se psihoza koristi kao sinonim za shizofreniju. Međutim, imajući u vidu prethodno pomenutu, problematičnu konceptualnu osnovu poremećenog testa realnosti, izjednačavanje ovog pojma sa shizofrenijom je neosnovano. Psihoteičnim se nazivaju i stanja kod kojih postoje prominentni afektivni simptomi poput manije, depresije, zatim psihoza precipitirana traumatskim događajem, kao i pojave "masovnih" ili kolektivnih psihoteičnih stanja (Kusters, 2020).

Šta dakle predstavlja jezgro koncepta psihoze? Istraživači i teoretičari iz oblasti fenomenologije i fenomenološke psihopatologije kao osnovnu determinantu psihoze ističu "poremećaj sopstva" (*self-disturbance*). Ova vrsta izmene u doživljavanju samog sebe ("kako je to biti ja?") podrazumeva pojavu promena u doživljavanju jezika (npr. teškoće u razumevanju emocionalnih/ekspresivnih aspekata govora), vremena i prostora (od halucinatornih fenomena do izmena u afektivnom doživljavanju prostora i promena intenziteta vizuelnih opažaja), drugih ljudi (npr. pervazivna sumnjičavost, utisak paranoje), doživljaja atmosfere (npr. sumanuto raspoloženje ili povišen doživljaj prisustva obrazaca povezanosti u sredini) i egzistencijalne orijentacije (npr. utisak posebnog uvida u "višu istinu", mesijanski doživljaji, doživljaj sumanute krivice i sl.) (Sass et al., 2017). Ovakva fenomenološka karakterizacija spektra psihoze ukazuje na širinu i preplitanje simptomatoloških pojava koje se ne mogu jasno podvesti pod kategoriju shizofrenije, već pripadaju celokupnom dijapazonu dijagnoza koji se odnose na psihoze (F20.x-F29 i šire).

Dodatno, istaknuti istraživači u psihijatriji danas tvrde da je neophodno shizofreniju u potpunosti povući kao entitet iz kliničke upotrebe, kao i da je neophodno da na svetskom nivou dođe do usvajanja trans-sindromalnog okvira za psihičke patnje ove vrste, te da celokupnu kategoriju srodnih poremećaja treba podvesti pod termin -

poremećaji iz spektra psihoza (Guloksuz & van Os, 2021). Među argumentima za odbacivanje shizofrenije kao jasne nozološke kategorije navode se: etiološka nespecifičnost, fenotipska nespecifičnost, nedovoljno opravdano isticanje kliničke upotrebljivosti ovako definisane kategorije, i sl.

Navedeni problemi sa konceptualizacijom psihotičnih poremećaja su se delimično odrazili i na promenu u poslednjoj klasifikaciji za ove poremećaje, tako da se sada u MKB-11 poglavlje u kome se nalazi spektar psihoze kao primarna manifestacija mentalnih poremećaja se naziva "Poremećaji iz spektra shizofrenije i drugi primarni psihotični poremećaj", umesto ranijeg "Shizofrenija, shizotipski i sumanutni poremećaji". (Andrić-Petrović & Marić, 2019; Gaebel, Zielasek, & Cleveland, 2013).

Imajući sve navedeno u vidu, u ovom istraživanju opredelili smo se za analizu psihoze kao spektra poremećaja, koja, prema savremenim nozološkim standardima, obuhvata sledeće dijagnostičke kategorije: shizofrenija, akutna prolazna duševna oboljenja sa ili bez simptoma shizofrenije, shizoafektivni poremećaj i neorganski psihotični poremećaj (neoznačeni).

1.2. Etiologija i biološki faktori u poremećajima iz spektra psihoza

Prve manifestacije shizofrenije i poremećaja iz spektra psihoza se najčešće klinički manifestuju krajem druge, ili početkom treće decenije života. Smatra se simptomatologija evoluirala kroz više stadijuma (Lieberman & First, 2018), s tim da u klinički fokus dolaze mahom sindromalni, progresivni i hronični stadijum dok se prodromalni stadijum, ili još raniji "premorbidni" stadijum klinički ređe detektuju i teže se prate.

Etiologija psihotičnih poremećaja je multifaktorska i, prema današnjim saznanjima, obuhvata niz činilaca poput (Harrison, Cowen, Burns, & Fazel, 2017):

- genetičkih: polimorfizmi jednog nukleotida (*single nucleotide polymorphisms – SNP*) (Ripke et al., 2014); *copy number variants (CNV)*, kao što je delecija 22q11; retke genetske varijante (npr. SETD1A)
- ranih uticaja sredine: malnutricija majke tokom trudnoće; infekcije majke tokom trudnoće; komplikacije prilikom porođaja; rođenje u urbanoj sredini

- društvenih uticaja: migracija; status etničke manjine
- neurohemijskih: disfunkcija dopamina; disfunkcija glutamata i NMDA posredovane transmisije;

Iako se veliki broj faktora može karakterisati kao uticaji sredine, u smislu da nije kodiran unutar DNK, većina se smatra biološkim (Andreasen, 2020). Potraga za neurobiološkim supstratom koji bi bio specifičan za psihotične poremećaje i predstavlja indikator prisustva bolesti, ili koji bi predviđao odgovor na terapiju traje decenijama. I dalje ne postoji nijedan biološki parametar koji bi odgovarao ovim kriterijumima (Falkai, 2011). Uprkos tome, prepoznati su brojni biološki etiološki faktori u shizofreniji i srodnim poremećajima. Oni uključuju nalaze koje potiču iz genetike, neuroanatomije (dobijene upotrebom strukturnog neuroimidžinga), analize funkcionalnih kola (dobijene upotrebom funkcionalnog neuroimidžinga), neuropatologije, elektrofiziologije, neurohemije, neurofarmakologije (Andreasen, 2020).

Najuticajnija hipoteza o nastanku i razvoju shizofrenije koja obuhvata i stavlja u kontekst sve ove etiološke faktore jeste neurorazvojna hipoteza (Collin & Keshavan, 2018; Murray & Lewis, 1987; Weinberger, 1987). Poremećaji u ranom razvoju centralnog nervnog sistema (CNS), u vidu insulta ("udarca") koji nastaju perinatalno predstavljaju "prvi udarac", dok u toku kasnijeg razvoja dolazi do "drugog udarca", neposredno pred prvu kliničku manifestaciju bolesti. Smatra se da je jedan od mogućih uzroka ovog "drugog udarca" programirano orezivanje sinapsi tokom adolescencije (tzv. sinaptički *pruning*), koje je u slučaju osoba sa psihozom ekscesivno (Keshavan et al., 2020). Međutim, takođe se smatra da, nakon početka bolesti dolazi i do neke vrste neurodegenerativnog procesa (Lieberman, 1999). Iako neuroimidžing studije do sada nisu dovele do otkrića biomarkera za shizofreniju i druge psihotične poremećaje, ova istraživanja imaju potencijal da dovedu do jasnijeg sagledavanja pomenute neurodegenerativne i neurorazvojne hipoteze, kao i potencijal da ilustruju barem deo biološkog supstrata poremećaja iz spektra psihoza (Keshavan et al., 2020).

1.3. Strukturne promene centralnog nervnog sistema u poremećajima iz spektra psihoza

1.3.1. Razvoj vizuelizacionih metoda za ispitivanje strukture mozga u shizofreniji i srodnim poremećajima

Od konceptualizacije bolesti, shizofrenija se smatrala progresivnim oboljenjem koje se karakteriše strukturnim promenama u mozgu. Početkom dvadesetog veka, psihijatrijska istraživanja bila su usmerena prema pronalaženju neuroanatomskog supstrata koji se nalazi u korenu mentalnih poremećaja (Harrington, 2019). Čak i Emil Krepelin i Eugen Blojler su smatrali da će shizofrenija (*Dementia Praecox* prema Krepelinu, odn. grupa shizofrenija prema Blojleru) biti razjašnjena sa pronalaskom tačnog supstrata biološkog poremećaja mozga (Shenton, Dickey, Frumin, & McCarley, 2001). Još 1920-ih godina, pokazana su proširenja moždanih komora kod pacijenata sa hroničnom shizofrenijom u pneumoencefalografskim studijama (DeLisi, 1999; DeLisi, Szulc, Bertisch, Majcher, & Brown, 2006; Jacobi & Winkler, 1928; Moore, Nathan, Elliott, & Laubach, 1935). Nakon inicijalnih istraživanja, entuzijazam naučnika za otkrivanje patoanatomskog supstrata koji može ležati u korenu psihotičnih poremećaja je opao. Razlozi za to delimično leže u činjenici da je tokom vremena došlo do značajne promene paradigme u sagledavanju svih psihijatrijskih poremećaja. Sa porastom popularnosti psihoanalize i dinamskih tumačenja psihijatrijskih poremećaja uopšte, biološka istraživanja ove grupe poremećaja su bila zanemarena. Takođe, metode za ispitivanje neuroanatomskih promena bile su već iscrpljene i zastarele. Međutim, iznenadnim otkrićem antipsihotika prve generacije tokom šezdesetih godina dvadesetog veka, zatim velikim zaokretom DSM-a III uz pomoć Vašingtonske grupe tzv. neo-Krepelinovaca (od psihoanalize, prema teorijski neutralnim konceptima za dijagnostiku mentalnih poremećaja), a potom i razvojem savremenih imidžing metoda, istraživanja morfologije mozga su ponovo došla u fokus psihijatrijske nauke.

Prelomnu tačku čini nalaz Eve Johnston koja je u saradnji sa Christopher Frith-om, Tim Crow-om, Janet Husband i Luois Kreel-om 1976 godine, upotrebom kompjuterizovane tomografije (CT) definitivno utvrdili postojanje proširenja lateralnih komora kod pacijenata sa hroničnom formom shizofrenije (Johnstone, Frith, Crow, Husband, & Kreel, 1976), time potvrđujući prve pneumoencefalografske studije. Nakon pojave magnetnog rezonantnog imidžinga (MRI), prva studija ovom metodom je sprovedena 1984. godine (Smith et al., 1984). Smatra se da je MRI prva značajna vizuelizaciona metoda koja je omogućila evaluaciju pojedinih regiona mozga u

shizofreniji *in vivo*. CT tehnologija, iako adekvatna za vizuelizaciju lateralnih komora, nije omogućavala precizno razgraničavanje između različitih regiona sive mase, za razliku od MRI (Shenton et al., 2001). Stoga, u periodu od osamdesetih godina 20. veka, pa do današnjeg dana sproveden je veliki broj vizuelizacionih studija upotrebom strukturnog MRI.

1.3.2. Strukturne promene mozga u shizofreniji i poremećajma iz spektra psihoza

Tokom godina sprovedeno je preko 350 studija koje su ispitivale strukturne promene CNS-a u shizofreniji upotrebom MRI (Kuo & Pogue-Geile, 2019). Takođe, urađeno je preko 30 meta-analiza koje su uključile navedene studije (Brugger & Howes, 2017; Shepherd, Laurens, Matheson, Carr, & Green, 2012).

Iako delimično heterogeni, dosadašnji nalazi neuro-vizuelizacionih studija ukazuju da osobe sa shizofrenijom, u odnosu na zdrave kontrole, imaju značajno manje volumene hipokampusa, amigdale, talamusa, nc. accumbens-a, kao i manji intrakranijalni volumen u celini (Marić, Kamer, Dani, Paunović, & Falkai, 2003). Takođe, podaci ukazuju da osobe sa shizofrenijom imaju veći volumen paliduma i lateralnih komora (Keshavan et al., 2020; Van Erp et al., 2016). Dodatno, longitudinalne MRI studije su ukazuju da, tokom godina, dolazi do istanjenja kortikalne debljine kod osoba sa shizofrenijom u odnosu na kontrole. Ove promene su najizraženije u temporalnom i levom frontalnom korteksu i povezane su sa lošijim ishodom u vidu izraženije simptomatologije i lošije funkcionalnosti (Van Haren et al., 2011). Značajno je napomenuti da su neka istraživanja utvrdila uticaj kumulativne doze primenjenih antipsihotika na smanjenje kortikalne debljine (Ho, Andreasen, Ziebell, Pierson, & Magnotta, 2011; Van Erp et al., 2016), iako postoje i studije koje ukazuju da su ova smanjenja sive mase više u vezi sa patofiziološkim tokom psihotičnog procesa (Cannon et al., 2015).

Iako je više od trideset godina MRI najpotentniji metod za evaluaciju strukturnih promena mozga kod pacijenata sa shizofrenijom, postoje više ograničenja koja su direktno vezana za tehnologiju MRI. Naime, svako pojedinačno MRI snimanje podrazumeva i obaveznu analizu dobijene slike slike odgovarajućom tehnikom (*post-processing*) (Perlini, Bellani, & Brambilla, 2012). Dve glavne *post-processing* tehnike za izračunavanje volumena struktura uključuju: (1) analizu prethodno manuelno odabranog regiona uz postavljanje *a priori* hipoteze (*region-of-interest post-processing analysis*) (Levitt, Bobrow, Lucia, & Srinivasan, 2010) ili (2) analizu celokupnog mozga uz

volumetrijsku analizu zasnovanu na morfometriji vokselu (*voxel-based post-processing analysis*) (Tomelleri et al., 2009). Nedostaci *region-of-interest* MRI tehnike uključuju – neophodnost postavljanja *a priori hipoteze*, velika ulaganja vremena u trening istraživača za razgraničavanje pojedinih regiona mozga, kao i mogućnost ljudske greške u ovom procesu (Astrakas & Argyropoulou, 2010). Nedostaci volumetrijskih analiza zasnovanim na morfometriji vokselu uključuju nedovoljnu tačnost u analizi lokalizacije regionalnih volumetrijskih promena, validnost upotreba t-testova i F statističkih inferencija u slučajevima kada podaci nisu normalno distribuisani, senzitivnost na detekciju ne-linearnih razlika itd. (Mechelli, Price, Friston, & Ashburner, 2005).

1.3.3. Polne razlike u strukturi mozga kod poremećaja iz spektra psihoza

Polne razlike u različitim kliničkim elementima shizofrenije su pokazane i obuhvataju, između ostalog, razlike u godinama starosti pri pojavi prvih manifestacija bolesti (Eranti, MacCabe, Bundy, & Murray, 2013), funkcionalnom oporavku (Thorup et al., 2007), stepenu izraženosti neurokognitivnih deficita (Kao et al., 2013; Zhang et al., 2017) i socijalnoj kogniciji (Andric Petrovic et al., 2019).

Imajući u vidu da su ovi klinički aspekti shizofrenije i srodnih poremećaja su najverovatnije povezani sa neurobiološkim pokazateljima kao što je struktura CNS-a, jasna je potreba za ispitivanjem polnih razlika u moždanim strukturama CNS-a. Do sada je uz pomoć MRI utvrđeno postojanje seksualnog dimorfizma u više moždanih regiona, uključujući: korteks (Goldstein et al., 2002), hipokampus (Irle et al., 2011), hipotalamus (Goldstein et al., 2007), insularni korteks (Duggal, Muddasani, & Keshavan, 2005), kao i asimetriju sive mase (Frederikse et al., 2000) i indeks girifikacije (Matsuda & Ohi, 2018).

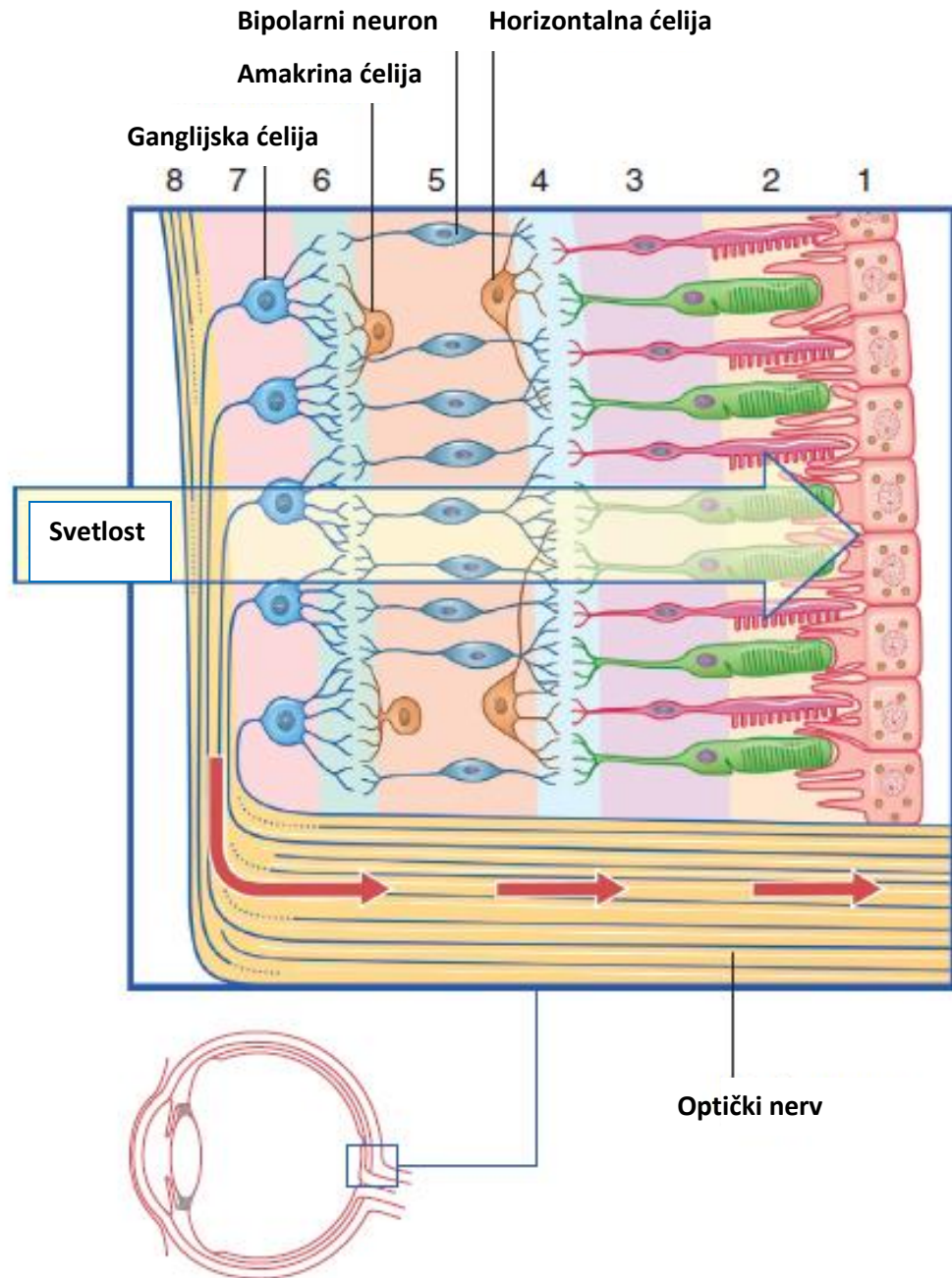
Imajući u vidu nedvosmisleno postojanje strukturnih promena kod pacijenata sa psihozom, kao i činjenicu da mrežnjača oka predstavlja integralni deo CNS-a, izvesno je da lokus određenih strukturalnih promena može biti lokalizovan i na retini. Uz pomoć novih tehnologija za strukturalni imidžing, tek poslednjih godina se otvorila mogućnost za preciznu analizu strukturnih promena retine.

1.4. Vizuelni sistem i retina

Postoji nekoliko razloga zbog kojih je retina pogodna za vizuelizaciju u poremećajima iz spektra psihoza. Pre svega, retina je jedini deo CNS-a u okviru kojeg se nervno tkivo može vizuelizovati direktno, *in vivo* (Jerotić & Marić, 2018; Silverstein & Rosen, 2015). Naime, aksoni retine su ne-mijelinizovani, za razliku od brojnih drugih struktura CNS-a. Takođe, ovi aksoni nisu zakloenjeni kostima lobanje. Stoga, predstavljaju jedinstven model za direktnu opservaciju neuronskih struktura (Jerotić & Marić, 2018). U narednom segmentu, detaljnije je opisana struktura retine i vizuelnog puta.

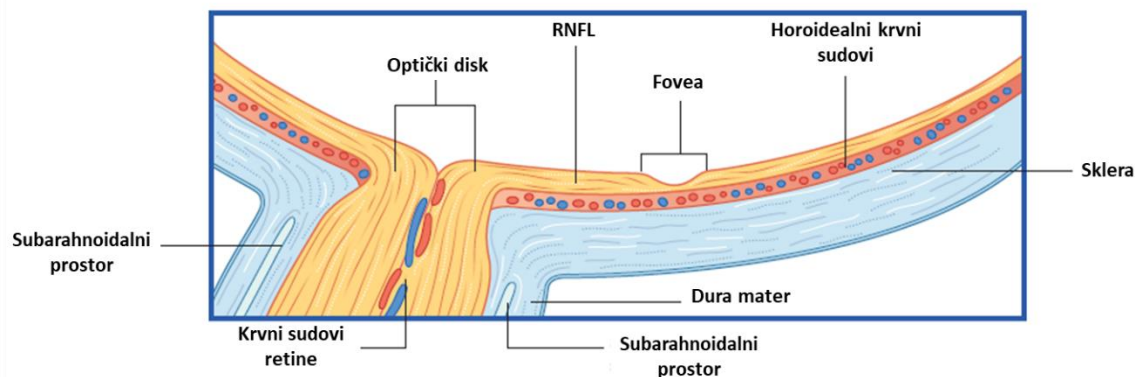
1.4.1. Struktura retine i vizuelnog puta

Retina predstavlja deo centralnog nervnog sistema čija je histološka struktura organizovana u deset slojeva (Slika 1): (1) pigmentni sloj (*str. pigmenti retinae*), (2) fotoreceptorski sloj (*str. bacillorum et conorum*), (3) spoljna granična membrana (*membrana limitans externa*), (4) spoljni nuklearni sloj (*str. nucleare externum*, u literaturi poznatiji kao - *outer nuclear layer* - ONL), (5) spoljni pleksiformni sloj (*str. reticulare externum*, u literaturi poznatiji kao - *outer plexiform layer* - OPL), (6) unutrašnji nuklearni sloj (*str. nucleare internum*, u literaturi poznatiji kao *inner nuclear layer* - INL), (7) unutrašnji pleksiformni sloj (*str. reticulare internum*, u literaturi poznatiji kao - *inner plexiform layer* - IPL), (8) sloj ganglijskih ćelija (*str. ganglionare* - GC) (9) sloj vlakana retinalnog živca (*str. fibrarum nervi optici* - RNFL) i (10) unutrašnja bazalna membrana (*membrana limitans interna*) (Mtui, Gruener, & Dockery, 2015). Sloj ganglijskih ćelija i unutrašnjeg pleksiformnog sloja se vrlo često sagledava objedinjeno (GC-IPL). Glavni neuroni su serijski postavljeni i čine ih fotoreceptori (priranjaju uz pigmentni sloj), bipolarni neuroni (nalaze se u unutrašnjem nuklearnom sloju) i ganglijske ćelije čiji aksoni čine RNFL i konvergiraju ka optičkom disku, nastavljajući put kroz centralni nervni sistem kao optički živac. Pored serijske organizacije, retina sadrži dve grupe neurona koji su transverzalno postavljeni: horizontalne i amakrine ćelije.



Slika 1. Slojevi retine. (1) Pigmentni sloj; (2) Fotoreceptorski sloj; (3) Spoljni nuklearni sloj; (4) Spoljni pleksiformni sloj; (5) Unutrašnji nuklearni sloj; (6) Unutrašnji pleksiformni sloj; (7) Sloj ganglijskih ćelija; (8) Sloj vlakana retinalnog živca. Napomena: na slici nisu prikazane spoljna granična membrana i unutrašnja bazalna membrana. Adaptirano prema Mtui et al., 2015.

Fotosenzitivni deo retine ima dijamer koji iznosi oko 30-40 mm, sa ukupnom površinom od oko 11 cm² (Evangelou & Alrawashdeh, 2016). Centralni deo retine zauzima region eliptičnog oblika koji se naziva *macula lutea* i predstavlja mesto najveće oštine vida. Sloj ganglijskih ćelija je u ovom regionu pozicioniran upolje od centralnog dela (*fovea*), tako da svetlost dopire direktno do fotoreptorskog sloja, uz minimalnu distorziju (Mtui et al., 2015). Horizontalni presek struktura oka u nivou optičkog diska i fovee je prikazan na Slici 2. Debljina retine varira, najdeblja je u regionu optičkog diska (oko 0.56 mm) (Evangelou & Alrawashdeh, 2016). Dijamer optičkog diska je merljiv vertikalno i horizontalno. Vertikalni dijamer diska iznosi prosečno 1.77 mm, dok horizontalni prosečno oko 1.88 mm (Quigley, Brown, Morrison, & Drance, 1990). Ovaj dijamer najviše zavisi od odnosa optičkog diska i otvora na skleri (odnos ekskavacije i očnog diska – *cup-to-disk ratio*) (Evangelou & Alrawashdeh, 2016).



Slika 2. Horizontalni presek struktura oka u nivou optičkog diska i fovee. Adaptirano prema Mtui et al., 2015.

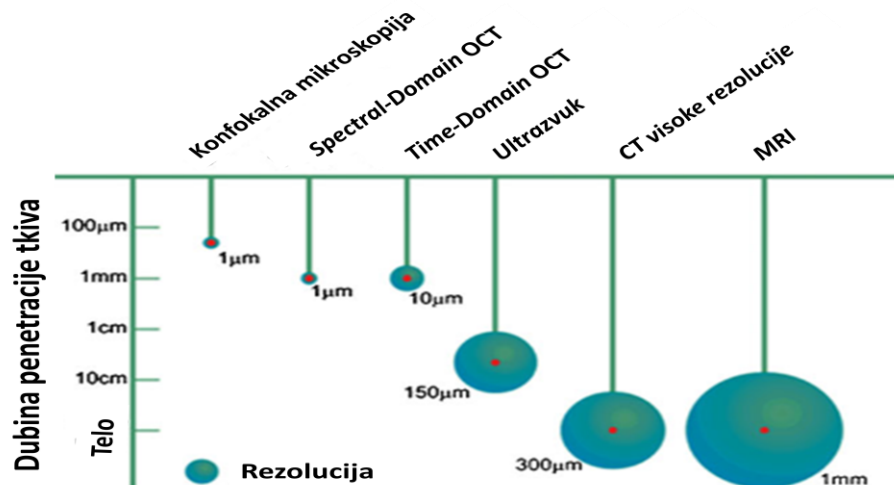
Anatomski put vizuelne informacije počinje u fotoreptorskim neuronima koji su osetljivi na količinu svetla (štapici) ili elektromagnetnu talasnu dužinu (čepici). Fotoreptori ostvaruju sinaptički kontakt sa bipolarnim ćelijama. Bipolarne ćelije se dalje sinapsiraju sa ganglijskim ćelijama u nivou unutrašnjeg pleksiformnog sloja. Ganglijske ćelije su morfološki gledano najveći neuroni retine i u procesu transmisije vizuelne informacije generišu snažan akcioni potencijal koji omogućava kondukciju brzinu dovoljnu da dostigne strukture talamusa i mezencefalona. Imajući navedeno u vidu, treba napomenuti da debljina sloja ganglijskih ćelija iznosi prosečno između 5 i 20 µm. Za sve druge tipove neurona koji se nalaze u retini, razdaljine su vrlo kratke, pa je za prenos informacija dovoljna promena elektrotonusa, ili promene membranskog potencijala manjeg stepena koje omogućavaju intercelularnu komunikaciju (Mtui et al., 2015). Ganglijske ćelije se mogu podeliti na parvocelularne i magnocelularne.

Parvocelularne ganglijske ćelije imaju malo receptivno polje, odnosno imaju kontakt sa malim brojem čepića i štapića (preko bipolarnih ćelija). Parvocelularne ganglijske ćelije su senzitivne na boju i oblik objekta koji se opaža. Manji broj ganglijskih ćelija čini populacija magnocelularnih ganglijskih ćelija koje imaju velika receptivna polja i koja su posebno osetljiva na pokret, odnosno promenu položaja u okviru vizuelnog polja. Po napuštanju očnog prostora u zoni optičkog diska, grupisani aksoni ganglijskih ćelija, koji se sada nazivaju optički živac, putuju do optičke hijazme. U nivou optičke hijazme, vlakna iz nazalne (medijalne) polovine retine se ukrštaju, dok vlakna iz temporalne (lateralne) hemiretine ostaju neukrštena. Nakon ukrštanja vlakna nastavljaju put kao *tractus opticus*. Deo vlakana se sinapsira sa suprahijazmatskim jedrom hipotalamusa, omogućavajući održavanje cirkadijalnog ritma. Medijalni koren *tractus opticus*-a koga čini oko 10% vlakana ulazi u diencefalon gde završavaju put u sledećim strukturama: (1) gornjem kolikulusu (omogućava automatsko skeniranje sredine), (2) *nuclei pulvinares* talamusa (sporedni, ekstra-genikulatni put do asocijativnog vizuelnog korteksa), (3) *nucleus pretectalis* (omogućava refleks pupile na svetlost), (4) parvocelularnoj retikularnoj formaciji (imaju funkciju povišenja tonusa budnosti). Lateralni koren *tractus opticus*-a koga čini oko 90% vlakana se sinapsira sa *corpus geniculatum laterale* koje je glavno relejno jedro talamusa u okviru optičkog puta. *Corpus geniculatum laterale* je organizovan u vidu šest ćelijskih slojeva (*laminae*). Slojevi 2, 3 i 5 se sinapsiraju sa neukrštenim, ipsilateralnim vlaknima, dok se slojevi 1, 4 i 6 sinapsiraju sa ukrštenim, kontralateralnim vlaknima *tractus opticus*-a. Dva najdublja sloja (5 i 6) primaju podatke porekla magnocelularnih ganglijskih ćelija i detektuju pokret, odnosno poziciju, brzinu i smer kretanja opaženog objekta. Slojevi 1, 2, 3 i 4 se sinapsiraju sa aksonima porekla parvocelularnih ganglijskih ćelija i dobijaju informacije koji se tiču vizuelnih detalja i boje objekta (Mtui et al., 2015). Aksoni neurona *corpus geniculatum laterale* u vidu optičke radijacije (*tractus geniculocalcarinus*) putuju do primarnog vizuelnog korteksa u zidu *sulcus calcarinus*-a (Brodmanova area 17). Asocijativna polja vizuelnog korteksa učestvuju u daljoj obradi informacija doprinose kreiranju doživljenog smisla opažene informacije. Internacionalno prihvaćena nomenklatura primarnog i asocijativnog vizuelnog korteksa deli regione na segmente od V1 do V5. V1 region predstavlja primarni vizuelni korteks (Brodmanova area 17), V2 odgovara Brodmanovoj arei 18, V3 odgovara Brodmanovoj arei 19, V4 odgovara fuziformnom girusu (anteromedijalna Brodmanova area 19 – tzv. "Šta?" vizuelni put), V5 učestvuje u svesnoj detekciji kretanja ("Gde?" vizuelni put) i odgovara anterolateralnoj Brodmanovoj arei 19 (Mtui et al., 2015).

1.4.2. Optička koherentna tomografija kao metod ispitivanja optičkih struktura

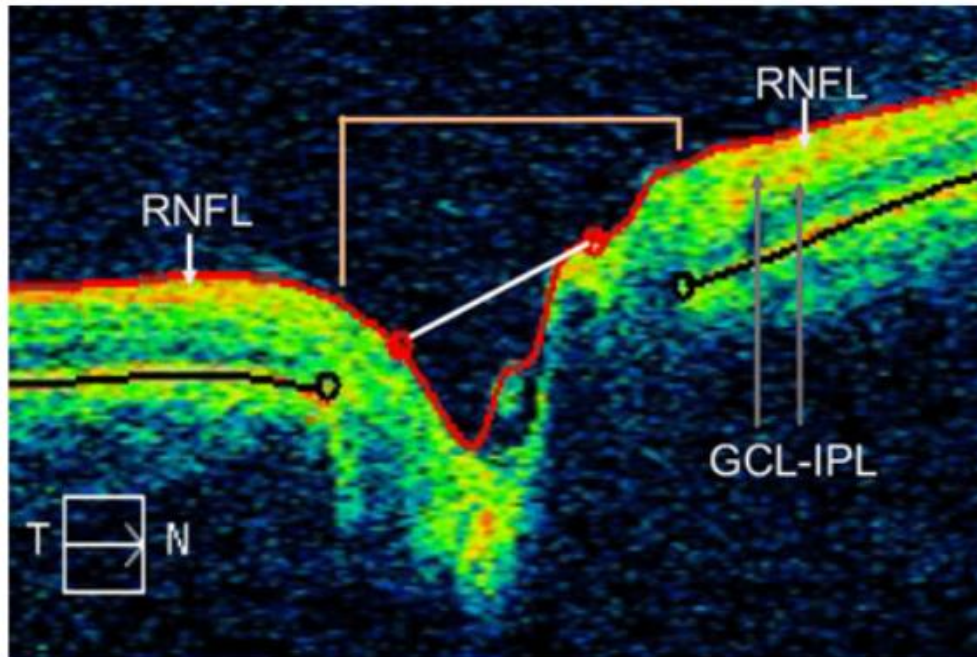
Tehnološki napredak metoda neuro-vizuelizacije metoda poslednjih godina je omogućio precizno posmatranje retine. Jedna od oblasti u okviru koje je došlo do najvećih pomaka jeste metoda koja se zasniva na primeni optičke koherentne tomografije (OCT). OCT predstavlja bez-kontaktnu imidžing tehniku koja proizvodi slike tkiva visoke rezolucije. Usled ovih osobina, smatra se da je njena primena naročito značajna za evaluaciju tkiva organa kod kojih nije moguće uzeti biopsiju (Aumann, Donner, Fischer, & Müller, 2019). Takođe, mogućnost pravljenja snimaka visoke rezolucije doprineo je da se OCT naziva i *in vivo* biopsija retine.

Uprkos uspehu imidžing metoda poput MRI, fMRI, radioskopskog imidžinga (PET i SPECT), ultrazvuka i sl., jedno od njihovih glavnih ograničenja predstavlja niska prostorna rezolucija. Smatra su razlike u tkivu koje se mogu detektovati, u najboljem slučaju, u rangu oko 0.5 mm. S druge strane, izrazito precizne metode poput konfokalne i konvencionalne mikroskopije, fluorescencije i sl. dostižu rezoluciju manju od mikrometra. Međutim, osnovno ograničenje predstavlja nemogućnost ispodpovišinske penetracije biološkog tkiva (Popescu et al., 2011). Naspram ovih metoda, OCT kao potpuno neinvazivna tehnika, generiše *in vivo* slike dostižući aksijalnu rezoluciju od između 10 i 5 μm . Odnosi između dubine penetracije tkiva i rezolucije koju navedeni aparati mogu da postignu su prikazani na Slici 3.

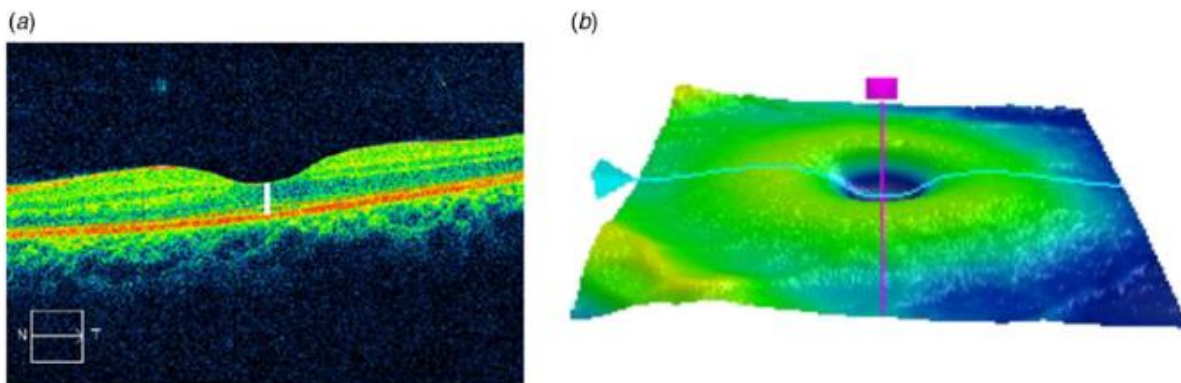


Slika 3. Odnos dubine penetracije tkiva i rezolucije snimka u okviru tehnologija koje se često koriste za strukturnu vizuelizaciju. OCT – optička koherentna tomografija. CT – kompjuterizovana tomografija. MRI – magnetni rezonantni imidžing. Adaptirano prema Popescu et al., 2011.

Osnovni princip OCT imidžinga je zasnovan na merenju vremenskog eho zadržavanja, kao i količine rasutog svetla koje se odbija od tkiva. Usled sličnih principa, OCT se često upoređuje sa ultrazvučnim tehnikama. Obe tehnike su zasnovane na principu usmeravanja svetla prema tkivu, koje se potom odbija, a zakašnjenje odibjenog svetla omogućava dobijanje mere dubine tkiva. Za razliku od ultrazvuka, OCT upotrebljava zrake koji su blizu infracrvenog spektra, koji putuju značajno brže od ultrazvuka (Aumann et al., 2019). Preciznije, OCT imidžing metoda je zasnovana na principu svetlosne interferencije. Svetlo putuje iz izvora na aparata, da bi potom bilo podeljeno na dva snopa. Jedan snop postaje referentni, koji se uz pomoć ogledala reflektuje unazad, prema sistemu interferencije. Drugi snop se pruža u pravcu tkiva, i razliva po biološkom materijalu, nakon čega se odbija unazad prema sistemu interference. U ovom procesu, u uzorku koji nije homogen (poput bioloških tkiva), različite strukture imaju drugačije indekse refrakcije, te se svetlost odbija kada susretne spoj materije različitog indeksa refrakcije. Sistem interferencije koji uključuje referentni i snop i snop koji se pruža prema tkivu generiše obrazac koji biva snimljen i obrađen (Popescu et al., 2011). Rezultat ovog procesa predstavlja slika retinalnog tkiva. Primer snimka optičkog diska je prikazan na Slici 4. Primer snimka makule je prikazan na Slici 5.



Slika 4. Horizontalni tomogram koji prikazuje region optičkog diska. RNFL – sloj vlakana retinalnog živca. GC-IPL – sloj ganglijskih ćelija i unutrašnja pleksiformna membrana. Adaptirano prema Silverstein, Paterno, Cherneski, & Green, 2018.



Slika 5. (a) Horizontalni tomogram koji prikazuje region makule. (b) Topografska mapa koja prikazuje region makule koji je obuhvaćen snimkom OCT aparata. Snimkom je obuhvaćena makula u celini, sa udubljenjem koje predstavlja foveolu centralis. Adaptirano prema Silverstein, Paterno, Cherneski, & Green, 2018.

U tehnologiji OCT metoda, postoje dve generacije skenera. Prvu generaciju skenera čine *time-domain* OCT (TD-OCT) aparati. Oni su razvijeni tokom devedestih godina dvadesetog veka i doživeli su široku upotrebu u oftalmologiji. TD-OCT aparati funkcionišu po prethodno navedenom principu, pri čemu se merenje vrši po principu korak-po-korak, stalnim i postepenim pomeranjem referentnog ogledala (Popescu et al., 2011; Schmitt, 1999). Drugu generaciju OCT aparata čine skeneri koji funkcionišu po principu *Fourier-domain* (FD-OCT). Za razliku od TD-OCT, kod FD-OCT sistema, eho odbijene svetlosti dolazi sa svih aksijalnih dubina, a referentno ogledalo je statično. Usled toga odsustva potrebe da se referentno ogledalo pomera, FD-OCT sistemi su u mogućnosti da između 45 i 100 puta brže dobijaju podatke od TD-OCT aparata. Rezultat je značajno unapređenje rekonstrukcije snimljenog tkiva, koje omogućava 3D rekonstrukciju posebnih slojeva tkiva (Popescu et al., 2011). Ovi OCT sistemi dostižu aksijalnu rezoluciju od $<5 \mu\text{m}$ (Adhi & Duker, 2013). FD-OCT skeniranje se sprovodi prema dva principa, na osnovu kojih razlikujemo i dva tipa savremenih OCT skenera: *spectral-domain* (SD-OCT) i *swept-source* OCT (SS-OCT). SD-OCT tehnologija OCT aparata omogućava aksijalnu rezoluciju od oko $4\text{-}7 \mu\text{m}$. Stoga, SD-OCT aparati omogućavaju kvantifikaciju pojedinih slojeva koja dostiže celularni nivo, imajući u vidu prethodno pomenutu debljinu sloja ganglijskih ćelija koja iznosi prosečno $5\text{-}20 \mu\text{m}$.

Kao što je prethodno pomenuto, razlozi za ispitivanje retine kod osoba sa poremećajem iz spektra psihoza su višestruki. Pre svega, retina je ektodermalnog

porekla, kao i ostatak mozga i predstavlja integralni deo CNS-a. Preciznije, embriološki retina potiče primarne neuralne brazde, tj *prosencephalon*. Usled strukturalne i funkcionalne sličnosti sa ostatkom mozga, često se naziva i “prozorom u mozak”. Takođe, od *prosencephalon*-a takođe potiču i gotovo sve morfološke strukture kod kojih su detektovane strukturne promene o kojima će biti reči u sledećem segmentu. Od *prosencephalon*-a se razvija *telencephalon* (uključuje celokupan cerebralni korteks, bazalne ganglije) i *diencephalon* (uključuje hipotalamus, talamus i optičke vezikule).

Osim strukturalnih i embrioloških sličnosti, još jedan od argumenata za eksploraciju retine u psihotičnim poremećajima predstavlja činjenica da su simptomi u vidu prisustva promena u vidnom polju prisutni kod preko 60% pacijenata. Simptomi uključuju izmene u doživljaju osvetljenosti, kontura, pokreta ili boje opaženog objekta (Jerotic, Ignjatovic, Silverstein, & Maric, 2020; Silverstein, 2016).

Kao što je prethodno pomenuto, osnovne neurohemijske prepostavke o patofiziološkom nastaku psihotičnih poremećaja uključuju promene u dopaminergičkoj transmisiji. U retini su lokalizovani kako D1, tako i D2 receptori, a dopamin je jedan od glavnih retinalnih neurotransmitera (Silverstein & Rosen, 2015). U kontekstu svih navedenih argumenata, strukturne promene retine u poremećajima iz spektra psihoza predstavljaju relativno novu oblast, istraživanjem koje se može doći do dragocenih saznanja od značaja za ovu grupu poremećaja.

1.5. Strukturne promene retine u poremećajima iz spektra psihoza

Do sada, više istraživačkih grupa je ispitivalo strukturu retine u poremećajima iz spektra psihoza upotrebom OCT tehnologije (Ascaso et al., 2015; Celik et al., 2016; Chu, Kolappan, Barnes, Joyce, & Ron, 2012; Jerotic, Ignjatovic, et al., 2020; Jerotic, Ristic, et al., 2020a; Joe et al., 2018; Kurtulmus et al., 2020; Lee, Tajunisah, Sharmilla, Peyman, & Subrayan, 2013; Miller et al., 2020; Samani et al., 2018; Schönfeldt-Lecuona et al., 2019; Silverstein et al., 2018; Topcu-Yilmaz, Aydin, & Cetin Ilhan, 2019; Yilmaz et al., 2016).

Rezultati dosadašnjih ispitivanja nisu sasvim konzistentni. Većina publikovanih studija ukazuje da su promene u strukturi retine kod pacijenata sa poremećajima iz

spektra psihoze prisutne. Međutim, stepen izraženosti strukturnih promena, kao i zahvaćenost retinalnih slojeva značajno varira između istraživanja. Neka istraživanja ukazuju na istanjenje RNFL i regiona makule (Ascaso et al., 2015; Celik et al., 2016; Lee et al., 2013; Yilmaz et al., 2016). Nalazi drugih studija ukazuju da promene postoje samo u makuli (Joe et al., 2018; Miller et al., 2020; Topcu-Yilmaz et al., 2019). Jedna istraživačka grupa je pronašla promene samo u IPL (Kurtulmus et al., 2020), dok je druga istraživačka grupa pronašla promene u RNFL i GC-IPL (Celik et al., 2016). Naša istraživačka grupa je pokazala da su promene prisutne u regionu makule i GC-IPL (Jerotic, Ristic, et al., 2020a).

Višestruki su razlozi zbog kojih su moguće diskrepance u dosadašnjim nalazima. Neki od razloga su sledeći: varijajuće karakteristike populacije koja se ispituje (starost, dužina trajanja bolesti, veličina uzorka), različiti metodološki pristupi u analizi pacijenata (spektar psihoze naspram shizofrenije kao jedine dijagnostičke kategorije), nekonzistentnost u evaluaciji efekta antipsihotične terapije, procena uticaja somatskih komorbiditeta, kao i upotreba različitih tipova OCT skenera (TD-OCT naspram SD-OCT) (Jerotic, Ignjatovic, et al., 2020).

Prema našem najboljem saznanju, do sada su publikovani rezultati obrađeni i kroz tri meta-analize. U meta-analizi koji su objavili Pan i saradnici (Pan, Zhou, Xiang, & Yu, 2018), autori su analizirali studije koje su evaluirale RNFL kod pacijenata sa shizofrenijom. Sedam, do tada objavljenih studija je uključeno u analizu, čineći ukupno 245 pacijenata i 220 kontrola. Rezultati ove meta-analize ukazali su na istanjenje ukupne debljine RNFL, kao i istanjenje donjeg, nazalnog i temporalnog kvadranta. Međutim, ova meta-analiza nije evaluirala razlike u makuli ili GC-IPL, iako se smatra da je istanjenje GC-IPL najsenzitivniji marker gubitka ćelija retine (González-López et al., 2014). Takođe, usled relativno malih uzoraka analiziranih studija, nije bilo moguće utvrditi odnose RNFL sa dužinom trajanja bolesti, niti prosečnim dnevnim dozama primenjene farmakoterapije (Jerotic, Ignjatovic, et al., 2020). Ipak, imajući u vidu da je ova meta-analiza prva u ovoj oblasti, dala je veliki doprinos literaturi utvrđivanjem nalaza istanjenja RNFL kod pacijenata sa shizofrenijom, u odnosu na zdrave kontrole.

Drugu značajnu meta-analizu su sproveli Lizano i sar. (Lizano et al., 2019). U ovu studiju su bile uključeni osobe sa dijagnozom shizofrenije, kao i osobe sa dijagnozom bipolarnog poremećaja, čineći ukupno 541 pacijenta i 904 zdrave kontrole. U analize su bili uključeni višestruki retinalni parametri: RNFL, GC-IPL, volumen makule, debljina makule, kao i debljina horoidee. Kriterijume za uključivanje su ispunile ukupno 12 studija, od kojih je sedam uključivalo pacijente sa dijagnozom shizofrenije. Nalazi meta-

analize ukazali su na prisustvo istanjenja ukupnog RNFL, kao i istanjenje nazalnog i temporalnog RNFL kvadranta. Takođe, pristno je bilo umanjeno makularnog volumena, ali bez istanjenja debljine makule. Samo kod pacijenata sa shizofrenijom je utvrđeno istanjenje GC-IPL. Dodatno, meta-regresiona analiza je ukazala da istanjenje RNFL nije bilo u vezi sa potencijalnim pridruženim (*confounding*) varijablama poput starost, pola, trajanja bolesti, različitih OCT aparata. Autori navedene meta-analize zaključuju da OCT analize retine mogu pružiti značajne informacije o raširenosti neurodegenerativnog procesa kod pacijenata sa shizofrenijom i bipolarnim poremećajem (Jerotic, Ignjatovic, et al., 2020; Lizano et al., 2019).

Najskorija meta-analiza je, pored OCT studija u shizofreniji, uključila i analize elektroretinografije, kao i merenja očnog dna upotrebom kamere (Kazakos & Karageorgiou, 2020). Nalazi Karageorgiou i sar. su potvrdili razlike u debljini RNFL u shizofreniji, kako u ukupno, tako i u gornjem, donjem, nazalnom i temporalnom RNFL kvadrantu. Takođe su utvrdili prisustvo promena u regionu makule (GC-IPL, debljina i volumen makule). Ispitivane su potencijalne remetilačke (*confounding*) varijable, poput pušačkog statusa, dijabetes melitusa, hipertenzije) i isključen je njihov uticaj na pomenute retinalne promene kod pacijenata (Jerotic, Ignjatovic, et al., 2020).

2. CILJEVI

Ciljevi istraživanja su:

1. Ispitivanje postojanje razlika između zdravih ispitanika i pacijenata sa dijagnozom poremećaja iz spektra psihoza u sledećim parametrima strukture retine: RNFL, GC-IPL, debljina makule (ukupno i po segmentima), volumen makule, odnos optičke ekskavacije i diska.
2. Ispitivanje povezanosti strukturalnih parametar retine - debljine/volumena pojedinih segnemata retine, sa kliničkim parametrima - dužinom trajanja bolesti, prosečnom dozom antipsihotika i sa premorbidnim prilagođavanjem pacijenata.
3. Ispitati polne razlike u strukturi retine u okviru grupe pacijenata sa dijagnozom poremećaja iz spektra psihoza i zdravih ispitanika, kao i uticaj interakcije pola i grupe (pacijent/kontrola) na strukturu retine.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Vrsta studije

Istraživanje je dizajnirano kao neintervencijska studija preseka. Sprovedeno je na Klinici za psihijatriju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u saradnji sa specijalistom oftalmologije iz Klinike za oftalmologiju Univerzitetskog kliničkog centra (UKC) Srbije. Dizajn studije je odobren od strane Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Srbije i Etičke komisije Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svi ispitanici koji su učestvovali u studiji su prethodno dali svoj informisan pristanak, koji su potvrdili pisanim putem. Sve istraživačke procedure koje su sprovedene u toku ovog istraživanja su u skladu sa etičkim standardima Helsinške Deklaracije iz 1975. godine, revidirane 2013. godine (World Medical Association, 2013).

3.2. Uključivanje ispitanika

Ispitanike koji su učestvovali u studiji su činili pacijenti koji su se ambulantno lečili na Klinici za psihijatriju UKCS, kao i zdravi ispitanici. Ukupan broj ispitanika koji su učestvovali u studiji je bio 83. Nakon formiranja primarne studijske grupe i grupe zdravih kontrola, ispitanici iz svake od navedenih grupa su dodatno podeljeni u podgrupe, prema polu.

Kriterijumi uključivanja za primarnu studijsku grupu (pacijenti) su bili:

- a) preko 18 godina starosti;
- b) dijagnoza poremećaja iz spektra psihoza: F20.x, F23.x, F25.x i F29 prema MKB-10 (World Health Organization, 1993);
- c) trenutno u remisiji, potvrđenoj upotrebom objektivnog instrumenta merenja;
- d) koeficijent inteligencije (IQ) ≥ 80 , potvrđen upotrebom objektivnog instrumenta merenja;
- e) sposobnost za davanje informisanog pristanka
- f) vreme proteklo od početka poremećaja: manje od 15 godina.

Kriterijumi uključivanja za kontrolnu grupu (zdravi ispitanici) su bili:

- a) preko 18 godina starosti;
- b) koeficijent inteligencije (IQ) ≥ 80 , potvrđen upotrebom objektivnog instrumenta merenja;
- c) sposobnost za davanje informisanog pristanka.

Kriterijumi isključivanja za grupu pacijenata i za grupu kontrola: a) prisustvo hipertenzije, dijabetesa ili drugog sistemskog ili neurološkog poremećaja za koje je poznato da utiče na vizuelni sistem; b) refraktivna greška od preko ± 2 sferne dioptrije; c) bilo koje primarno oftalmološko oboljenje (npr. glaukom, makularna degeneracija); d) prethodna povreda glave sa gubitkom svesti; e) pozitivna anamneza na zloupotrebu alkohola ili psihoaktivnih supstanci, f) komorbidna psihijatrijska oboljenja.

3.3. Instrumenti merenja

U grupi pacijenata, psihijatrijska dijagnoza je uspostavljena od strane specijaliste psihijatra, a potvrđena upotrebom Mini Internacionalnog Neuropsihijatrijskog Intervjua, verzija 6.0 (*Mini International Psychiatric Interview*, MINI; Sheehan et al., 1998). MINI predstavlja strukturisani psihijatrijski intervju koji je namenjen proceni ispunjenosti kriterijuma psihijatrijskih poremećaja prema MKB-10 i DSM-IV. Ovaj instrument čine strukturisana pitanja za detekciju glavnih smetnji, kao i niz sukcesivnih pitanja čiji je cilj da proceni prisustvo glavnih dijagnostičkih kategorija u psihijatriji. Navedeni intervju je razvijen od strane Sheehan i saradnika, u cilju vremenski efikasnog i tačnog utvrđivanja dijagnoze psihijatrijskog poremećaja. Ovaj instrument je pokazao dobru validnost i široko se upotrebljava, kako u kliničkom, tako i u istraživačkom kontekstu. Verzija instrumenta prevedena na srpski jezik je upotrebljavana u ovom istraživanju za potvrđivanje validnosti prvobitno postavljene dijagnoze primarnog psihijatrijskog poremećaja, kao i za utvrđivanje prisustva komorbidnih psihijatrijskih poremećaja.

Socio-demografski intervju je kreiran za potrebe ovog istraživanja i sproveden sa svim ispitanicima. Uključivao je podatke ispitanika u vezi sa godinama starosti, polom, najviši nivoom navršenog obrazovanja, zaposlenošću i bračnim stanjem.

Intenzitet simptoma psihoze u trenutku uključivanja u studiju je ispitan primenom skraćene skale za pozitivne i negativne simptome u shizofreniji (*Positive and Negative Symptom Scale-Remission Criteria*, PANSS-R; Van Os et al., 2006). PANSS-R je

osmišljen za procenu simptomatske remisiji u shizofreniji i povezanim poremećajima. Predstavlja semi-strukturisani intervju koji procenjuje osam sržnih simptoma psihoza iz spektra shizofrenije: 1) Sumanutosti; 2) Neobičan misaoni sadržaj; 3) Halucinatorno ponašanje; 4) Pojmovnu dezorganizaciju; 5) Manirovanost i gestikuliranje; 6) Zaravnjen afekat; 7) Pasivno/apatično socijalno povlačenje; 8) Gubitak spontanosti i konverzijskog toka. U skladu sa standardizovanim kriterijumima prema *Van Os* i saradnicima, rezultat na pojedinačnim aitemima ne veći od 3 (blago prisustvo) klasifikovan kao aktuelna remisija. Ispitivani pacijenati su bili u remisiji osnovne bolesti prilikom uključenja u istraživanje, što je potvrđeno upotrebom navedenog instrumenta.

IQ je procenjivan upotrebom kraće verzije Vekslerovog Testa Inteligencije za Odrasle (*Wechsler Adult Intelligence Scale-R*, WAIS-R; Velthorst et al., 2013). WAIS-R se sastoji od četiri testa: Informacije, Aritmetika, Šifra i Kocka mozaik. Ovaj metod prethodno je koriscen u istrazivanjima koja su obavljena i na našoj populaciji (Andric, Maric, Mihaljevic, Mirjanic, & van Os, 2016; Velthorst et al., 2021) i superviziran je od strane psihologa. Ustanovljeno je da je da IQ skorovi dobijeni upotrebom WAIS-R predstavljaju pouzdanu ocenu IQ skora dobijenog primenom punog WAIS testa.

Notingemska skala za početak (*Nottingham Onset Schedule*, NOS) je upotrebljena za procenu prve pojave simptoma psihotičnog poremećaja kod pacijenata, kao u cilju izračunavanja ukupnog trajanja bolesti (Singh et al., 2005). Ovaj instrument predstavlja kratki, vođeni intervju čijom upotrebom se prikupljaju podaci o prvoj manifestaciji poremećaja, uključujući izvore poput: autoanamnestičkih podataka, heteroanamnestičkih podataka porodice i negovatelja, kao i podataka iz medicinske dokumentacije. Dobijeni podaci se izražavaju u nedeljama, mesecima ili godinama, računajući od prve jasne manifestacije psihotične simptomatologije.

Skala za premorbidno prilagođavanje (*Premorbid Adjustment Scale*, PAS) je upotrebljena u grupi pacijenata za procenu funkcionalnosti tokom psihosocijalnog razvoja u okviru četiri domena (Brill, Reichenberg, Weiser, & Rabinowitz, 2008; van Mastrigt & Addington, 2002). Domeni dostupni proceni, prema navedenoj skali, su: društvena pristupačnost-izolacija, odnosi sa vršnjacima, sposobnost funkcionisanja izvan uže porodice, sposobnost za formiranje intimnih društveno-seksualnih veza. Razvojni periodi koji podležu proceni su definisani kao detinjstvo (do 11 godina), rana adolescencija (12-15 godina) i kasna adolescencija (16-18 godina). Intimne društveno-seksualne veze se analiziraju samo u okviru kasne adolescencije.

Pregled medicinske dokumentacije je izvršen u cilju procene trenutnih doza propisane psihofarmakoterapije. Antipsihotici su klasifikovani kao: prva generacija (hlorpromazin, flufenazin, haloperidol, levomepromazin), druga generacija (klozapin, risperidon, olanzapin, kvetijapin, paliperidon) ili treća generacija (aripiprazol). Prikupljeni podaci su upotrebljeni za izračunavanje doznih ekvivalenata preračunatih

prema hlorpromazinu. U slučajevima gde je primenjivano više od jednog antipsihotika, doze hlorpromazina su sabirane, radi dobijanja ukupne dnevne antipsihotične doze. Ekvivalentne doze antipsihotika prema kojoj je izvršeno preračunavanje ukupnih dnevnih doza su prikazane u Tabeli 1. Sve doze su računane prema *Gardner* i saradnicima (Gardner, Murphy, O'Donnell, Centorrino, & Baldessarini, 2010).

Tabela 1. Ekvivalentne doze primenjivane antipsihotične terapije: antipsihotici prve, druge i treće generacije.

Antipsihotici prve generacije	
Lek	Ekvivalentna doza
Hlorpromazin	100 mg
Flufenazin	2 mg
Haloperidol	1.7 mg
Levomepromazin	66.7 mg
Antipsihotici druge generacije	
Lek	Ekvivalentna doza
Risperidon	1 mg
Risperidon depo. (i.m. primena)	12.5 mg
Olanzapin	3.3 mg
Kvetijapin	125 mg
Klozapin	67 mg
Paliperidon depo (i.m. primena)	25 mg
Antipsihotici treće generacije	
Lek	Ekvivalentna doza
Aripiprazol	5 mg

Sva antipsihotična medikacija je izračunata *per os*, izuzev depo preparata (i.m. – intramuskularna primena). U slučaju depo preparata, prikazane su preračunate ekvivalentne dnevne doze, uporedive sa primenjenom *per os* medikacijom.

Oftalmološki pregled ispitanika je podrazumevao utvrđivanje oštine vida upotrebom Snellenovih tablica, pregled prednjeg i zadnjeg segmenta oka biomikroskopijom, kao i merenje intraokularnog pritiska aplanacionom tonometrijom. Parametri retine su mereni upotrebom *spectral-domain* HD-OCT uređaja. Svi parametri su mereni u oba oka, odvojeno, kod svih ispitanika, u mračnoj sobi.

Mereni RNFL parametri su uključivali:

- ukupnu prosečnu debljinu peripapilarnog RNFL (μm);
- prosečnu debljinu RNFL po kvadrantima (gornji, donji, nazalni, temporalni), μm ;
- simetriju RNFL.

Region peripapilarnog RNFL je dalje podeljen i njegova debljina je izmerena prema ukupno dvanaest subregiona koji odgovaraju pozicijama kazaljke na satu (od 1 do 12), μm .

Mereni GC-IPL parametri su uključivali:

- ukupnu prosečnu GC-IPL debljinu i
- najmanju (minimum) GC-IPL debljinu (μm).

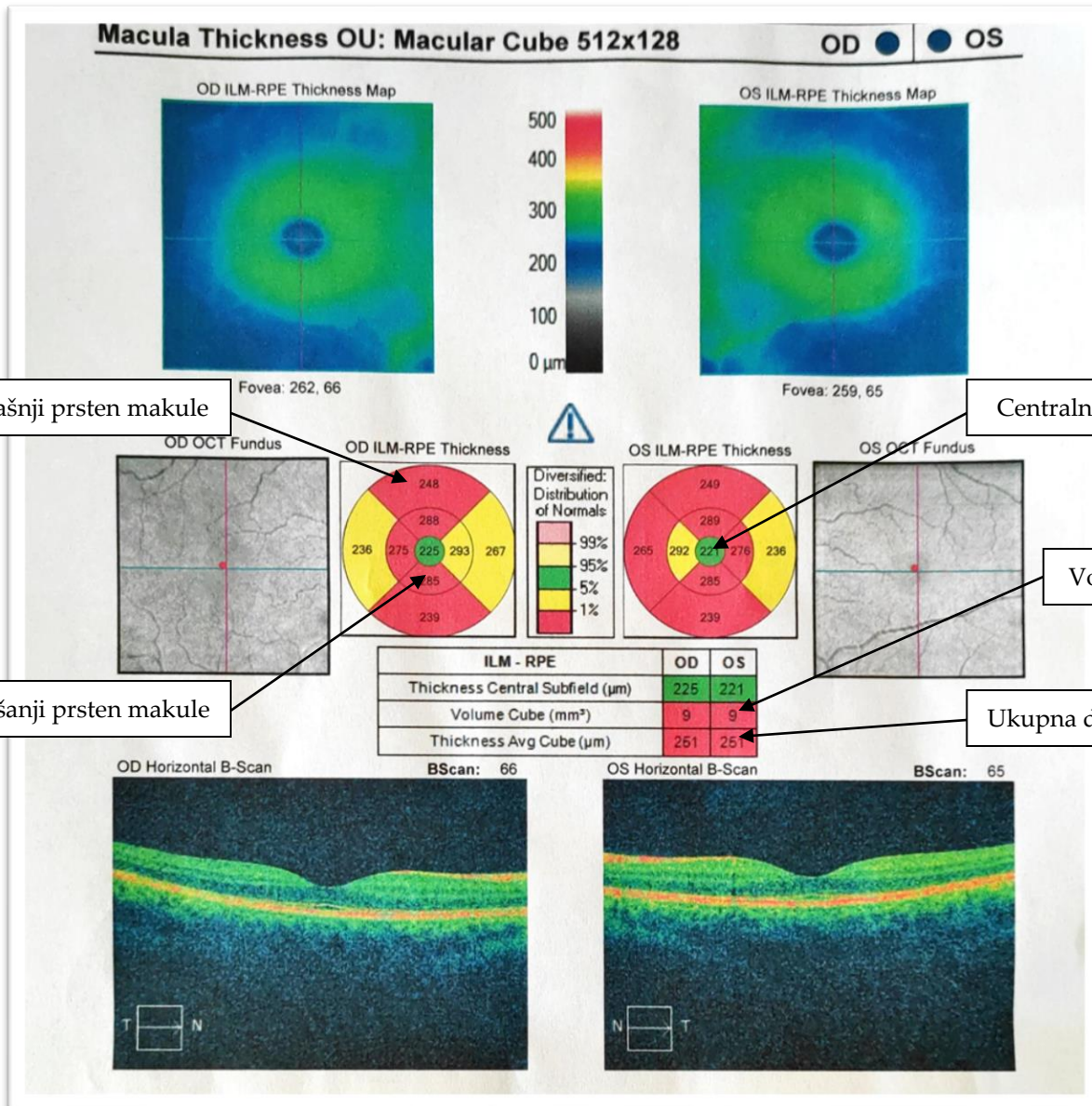
GC-IPL region je dalje podeljen i njegova debljina je izmerena prema ukupno šest subregiona koji odgovaraju pozicijama svake druge kazaljke na satu (2 do 12), μm .

Mereni makularni parametri su uključivali:

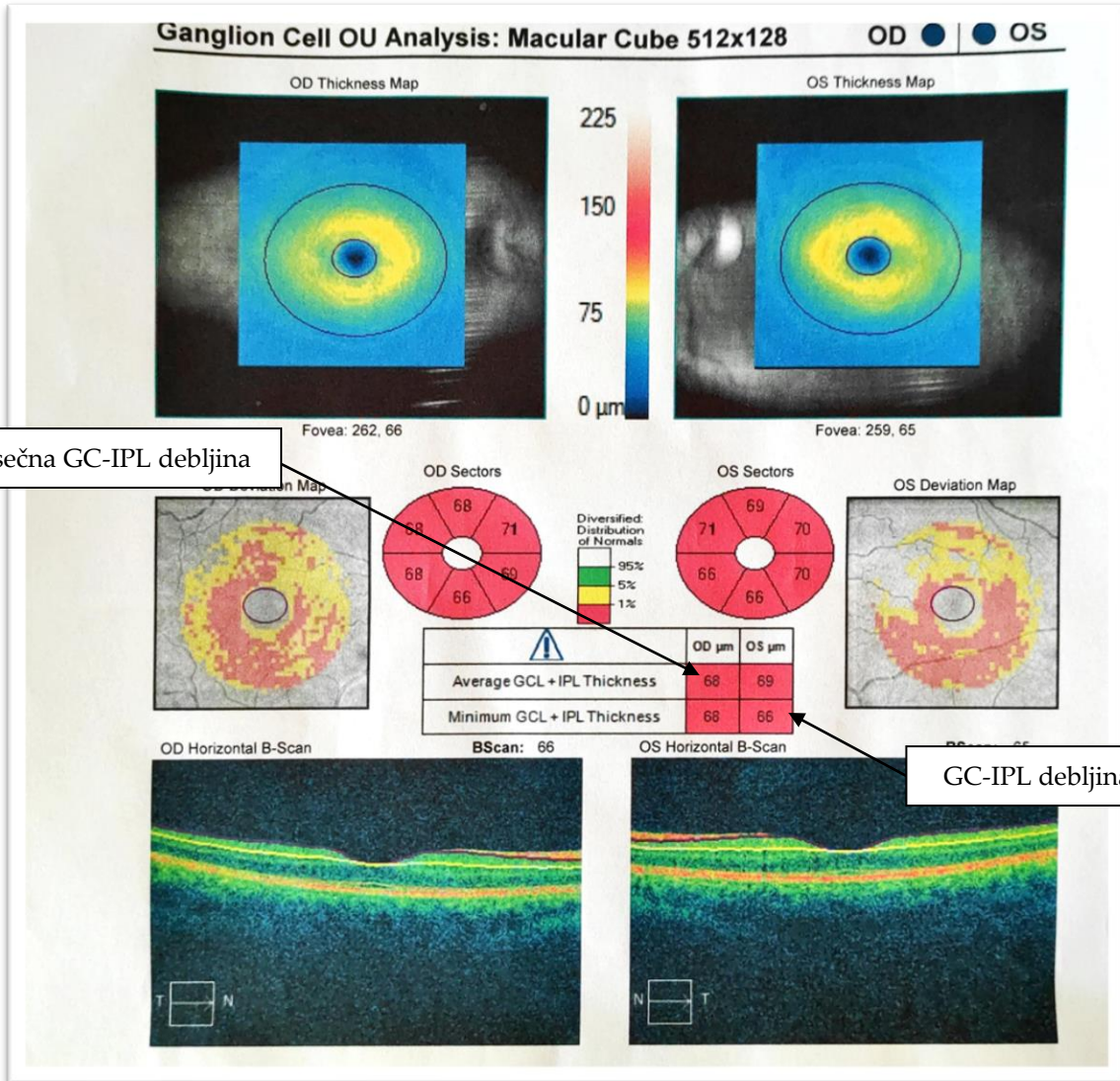
- debljinu centralnog polja makule (μm),
- ukupnu prosečnu debljinu makule (μm),
- ukupni volumen makule (mm^3).

Regioni koji su se graničili sa centralnim poljem makule su podeljeni na spoljašnji i unutrašnji prsten. Svaki prsten (spoljašnji i unutrašnji) je podeljen na četiri segmenta (gornji, donji, nazalni, temporalni) i izmerena je debljina svakog od navedenih segmenata (μm).

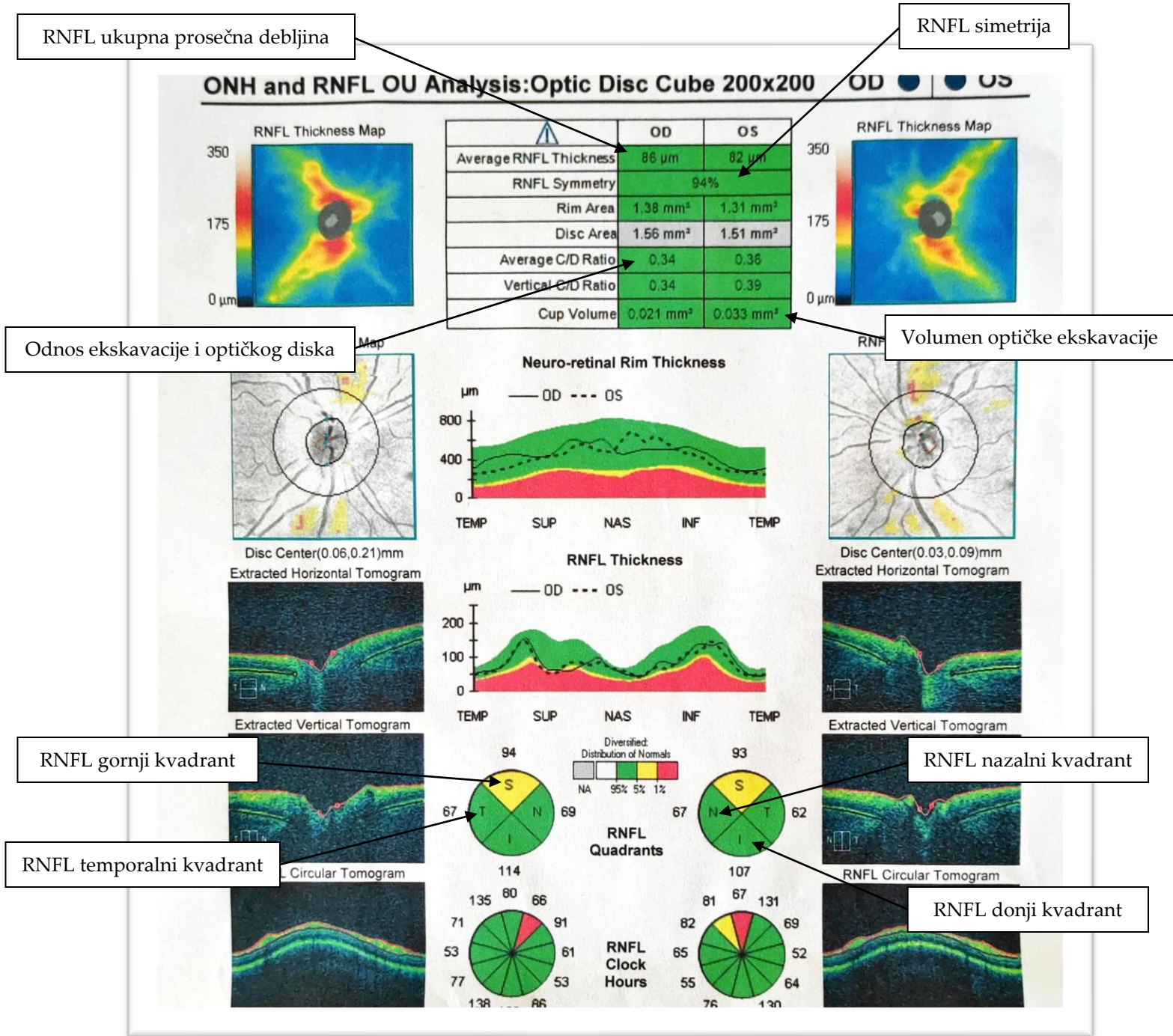
Dodatno, izmereni su ukupni volumen optičke ekskavacije (mm^3), kao i odnos ekskavacije i optičkog diska. Primeri skeniranih regiona optičkog diska, RNFL, makule i GC-IPL su prikazani u Figuri 1, Figuri 2 i Figuri 3. Snimci sa jačinom signala od 7 i više (od 10) su uključeni u dalje analize.



Slika 6. Primer skeniranih parametara u okviru pregleda makule HD-OCT uređajem



Slika 7. Primer skeniranih parametara u okviru pregleda GC-IPL HD-OCT uređajem



Slika 8. Primer skeniranih parametara u okviru pregleda RNFL HD-OCT uređajem

3.4. Statistička analiza

Sve statističke analize su izvršene upotrebom softvera za statističku analizu *SPSS 20.0* (Armonk, NY: IBM Corp). U analizi prikupljenih podataka korišćene su sledeće analize:

Izvršeno je inicijalno testiranje svih kontinuiranih podataka na normalnost raspodele upotrebom *Shapiro-Wilks* testa, nakon čega su podaci analizirani odgovarajućim parametrijskim ili neparametrijskim testovima.

Deskriptivna statistika je upotrebljena za izračunavanje mera centralne tendencije i mera varijacije za primarne grupe i sve subgrupe ispitanika. U zavisnosti od tipa podataka svi mereni parametri prikazani su u vidu aritmetičke sredine sa statističkim devijacijama ili u vidu frekvencija.

Analiza postojanja statistički značajnih razlika u sociodemografskim parametrima između pacijenata i kontrola je izvršena upotrebom Studentovog t-testa za dva nezavisna uzorka. Hi-kvadrat test je upotrebljen za analizu postojanja razlika kategorijalnih podataka (pol, zaposlenost, bračni status, nivo edukacije).

Analiza postojanja statistički značajnih razlika u sociodemografskim parametrima između studijskih subgrupa (pacijenti/kontrola, muški/ženski) je izvršena upotrebom testa jednosmerne analize varijanse (ANOVA).

Za utvrđivanje povezanosti između kliničkih parametara (dužina trajanja bolesti, ukupni dozni ekvivalenti) i retinalnih parametara u okviru grupe pacijenata izvršeno je izračunavanje Pirsonovog koeficijenta korelacije. Jačina povezanosti je tumačena na sledeći način: 0.1 do 0.3 – slaba; 0.3 do 0.5 – umerena; 0.5 do 1 – snažna.

Za poređenje postojanja statistički značajnih razlika u ispitivanim retinalnim parametrima između primarne studijske grupe (pacijenti) i zdravih kontrola, upotrebljen je Studentov t-test za dva nezavisna uzorka. Analiza statistički značajnih razlika u ispitivanim retinalnim parametara u okviru studijskih subgrupa (pacijent/kontrola, muški/ženski) izvršena je uz pomoć ANOVA testa. Generalizovana višestruka regresija u vidu *General Linear Model* analize je izvršena u cilju utvrđivanja uticaja grupe (pacijent/kontrola) i pola (žensko/muško) kao fiksnih faktora, kao i interakcije pola i grupe. Za određivanje veličine efekta upotrebljen je *Partial Eta Squared* (η^2) koji je tumačen na sledeći način: 0.010 do 0.059 – mali; 0.060 do 0.137 – srednji; ≥ 0.138 – veliki. Nivo statističke značajnosti je postavljen na $p < 0.05$.

4. REZULTATI

4.1. Demografske i kliničke osobine ispitanika

Ukupan broj ispitanika koji su učestvovali u istraživanju, nakon primene kriterijuma uključivanja i isključivanja je bio 83. Grupu pacijenata je činilo ukupno 44 pacijenta, dok je kontrolnu grupu činilo 39 ispitanika. Navedene grupe se nisu razlikovale po starosti [$t(80) = -0.30, p=0.97$], kao ni po distribuciji polova [$\chi^2(1) = 0.105, p=0.74$]. Ispitanici iz kontrolne grupe su bili značajno češće fakultetskog nivoa obrazovanja [$\chi^2(5) = 11.766, p=0.03$], zaposleni [$\chi^2(2) = 15.371, p<0.00$] i u bračnom statusu oženjen/udata [$\chi^2(2) = 8.653, p=0.01$] Aritmetičke sredine sa standardnim devijacijama i frekvencije sociodemografskih karakteristika glavnih studijskih grupa su prikazane u Tabeli 2.

Tabela 2. Sociodemografske karakteristike studijskih grupa

	Pacijenti (n=44)	Kontrole (n=39)	p
Godine starosti, \bar{x} (SD)	32.3 ± 7.0	32.3 ± 9.5	0.74
Pol, <i>n</i>			
Muški	23	19	
Ženski	21	20	0.97
Bračni status, <i>n</i> (%)			
Samac	40 (93.1)	27 (69.2)	
U braku	3 (6.8)	12 (30.8)	0.01*
Najviši navršen nivo obrazovanja, <i>n</i> (%)			
Zanatska srednja škola/ Gimnazija	29 (65.9)	13 (33.3)	
Viša škola/ Fakultet	15 (34.1)	26 (66.7)	0.03
Zaposlenost, <i>n</i> (%)			
Učenik/student	5 (11.4)	0 (0)	
Nezaposlen	22 (50.0)	8 (20.5)	
Zaposlen	17 (38.6)	31 (79.5)	<0.01*

* $p<0.05$

U skladu sa ciljevima istraživanja, pacijenti i kontrole su grupisani u dve podgrupe, prema polu. Podgrupe su definisane kao muški-kontrole (n=19), ženski-kontrole (n=20), muški-pacijenti (n=23), ženski-pacijenti (n=21). Nisu uočene statistički

značajne razlike između godina starosti navedenih podgrupa [$F(3,78)=1.301$, $p=0.28$], niti u najvišem navršenom stepenu obrazovanja [$\chi^2(15) = 18.087$, $p=0.25$]. Podgrupe su se razlikovale u bračnom statusu [$\chi^2(6) = 18.082$, $p=0.00$] i zaposlenosti [$\chi^2(6) = 16.571$, $p=0.01$]. Aritmetičke sredine sa standardnim devijacijama i frekvencije sociodemografskih karakteristika svake od navedenih podgrupa su prikazane u Tabeli 3.

Tabela 3. Sociodemografske karakteristike ispitanika u odnosu na pol i grupu

	Pacijenti (n=44)		Kontrole (n=39)	
	Muški (n=23)	Ženski (n=21)	Muški (n=19)	Ženski (n=20)
Godine starosti, \bar{x} (SD)	33.47 (6.7)	31.04 (7.2)	30.0 (6.4)	34.52 (11.6)
Najviši navršen nivo obrazovanja – fakultet ili viša škola (%)	30.4	38.1	57.9	45.0
Bračni status – neoženjen/neudata (%)	100.0	81.0	84.2	55.0
Zaposlenost – nezaposlen (%)	47.8	52.4	15.8	25.0

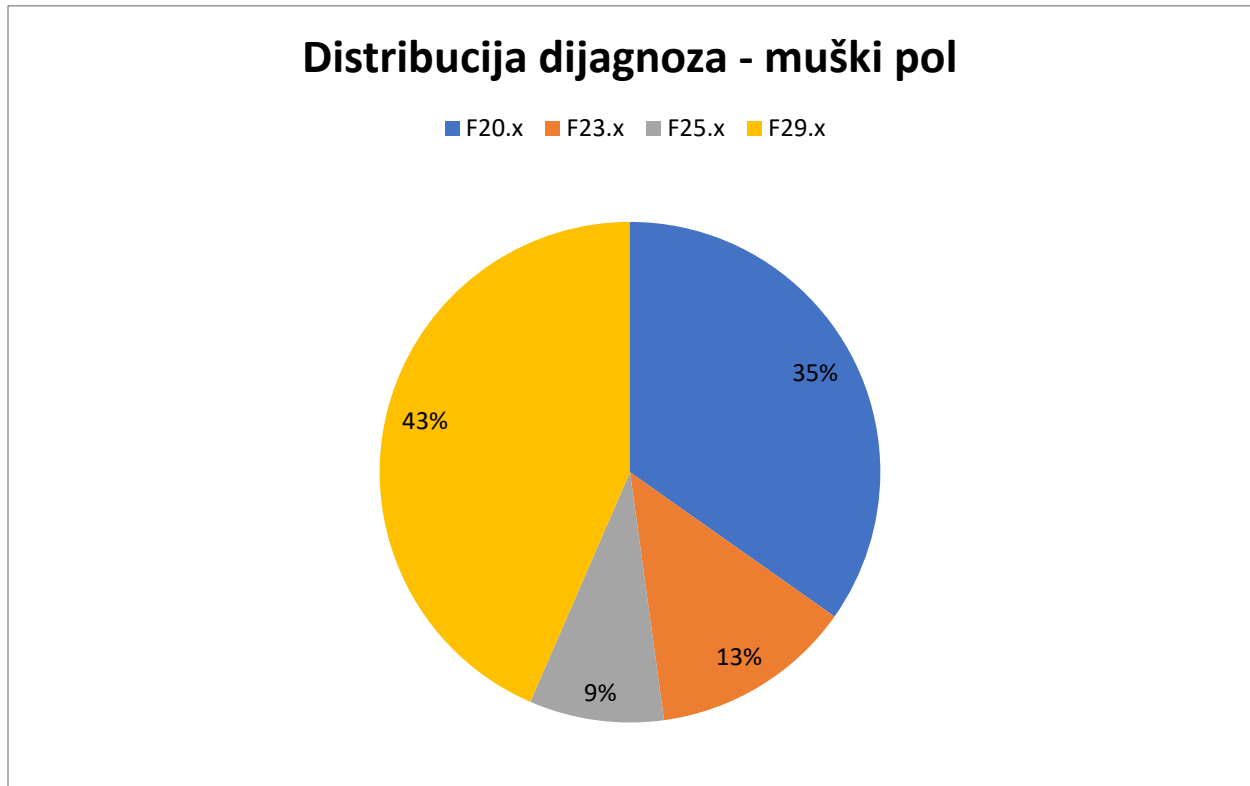
Kliničke karakteristike podgrupe pacijenata (muški/ženski) su upoređene i nisu uočene statistički značajne razlike između podgrupa u dužini trajanja bolesti [$t(42) = 1.803$, $p=0.79$], niti u ukupnim dnevnim dozama antipsihotika, kada su izražene u ekvivalentima hlorpromazina [$t(42) = 1.958$, $p=0.57$]. Takođe, nije uočena razlika između podgrupa u rezultatima na PANSS-R skali [$t(42) = 0.36$, $p=0.72$]. Podaci o premorbidnom prilagođavanju (PAS) su bili dostupni za ukupno dvadeset i jednog pacijenta. Srednja vrednost ukupnog PAS je iznosila 15.09 ± 9.8 . Muški i ženski pacijenti se nisu značajno razlikovali u ukupnim PAS skorovima [$t(28) = -1.366$, $p=0.18$]. Aritmetičke sredine sa standardnim devijacijama kliničkih karakteristika u uzorku pacijenata i u odnosu na pol su prikazane u Tabeli 4.

Tabela 4. Kliničke karakteristike pacijenata prema polu.

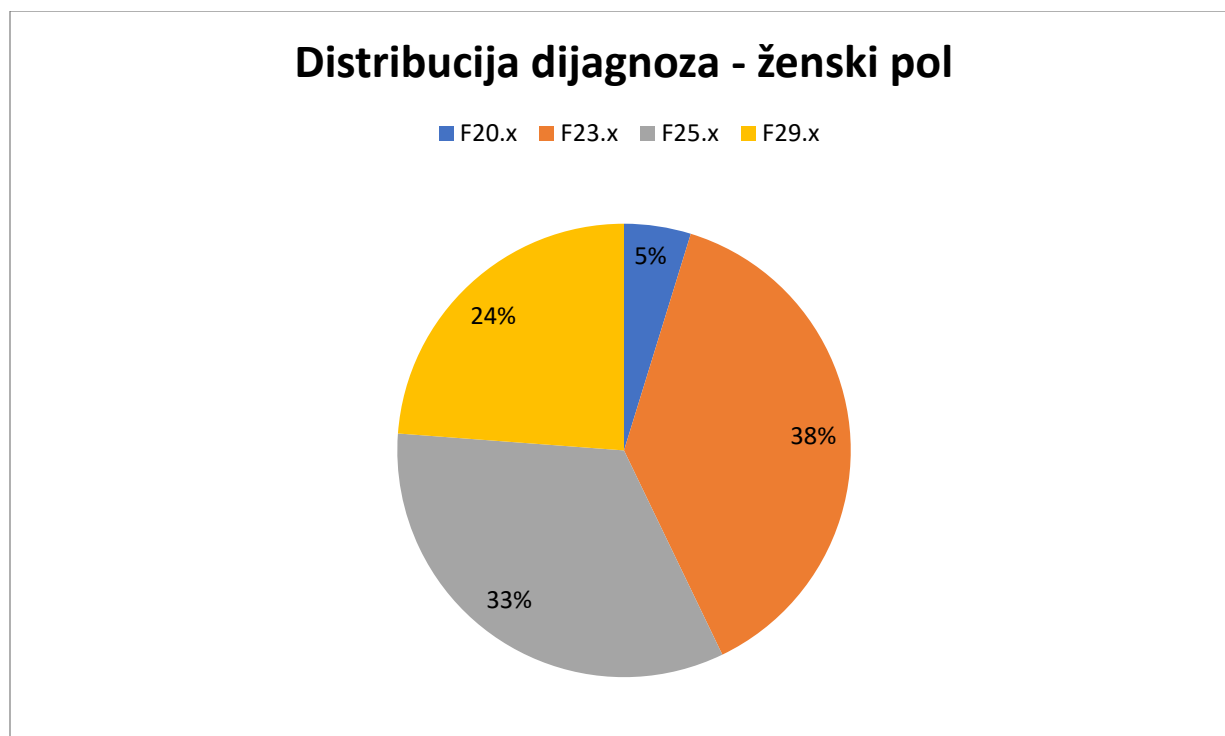
	Pacijenti – muški (n=23)	Pacijenti – ženski (n=21)
Ukupna dnevna doza antipsihotika – ekvivalenti hlorpromazina (mg)	285.6 (133.1)	209.6 (123.6)
Dužina trajanja bolesti (godine)	6.7 (4.2)	4.6 (3.2)
PANSS-R, zbir	13.5 (3.0)	13.1 (3.1)

Sve vrednosti su prikazane u vidu: \bar{x} (SD).

Distribucija dijagnoza prema MKB-10 prema polu bila je sledeća: muški pol - F20.x, n=8; F23.x, n=3; F25.x, n=2; F29.x, n=10; ženski pol - F20.x, n=1; F23.x, n=8; F25.x, n=7; F29.x, n=5). Imajući u vidu da je ovo istraživanje dizajnirano u skladu sa konceptualizacijom psihoze kao spektra i da postoje transdijagnostičke sličnosti između specifičnih dijagnostičkih kategorija u okviru spektra psihoza, dalje međugrupne razlike u vezi sa MKB-10 dijagnozom nisu analizirane.



Slika 9. Distribucija dijagnoza u uzorku, muški pol.



Slika 10. Distribucija dijagnoza u uzorku, ženski pol.

4.2. Struktura retine kod pacijenata sa poremećajem iz spektra psihoza i zdravih ispitanika

4.2.1. Vlakna retinalnog živca

Prilikom poređenja parametara vlakana retinalnog živca (RNFL) kod pacijenata i zdravih kontrola, nisu uočene statistički značajne razlike između ovih studijskih grupa. Aritmetičke sredine svih parametara RNFL, kao i p vrednosti su prikazane u Tabeli 5.

Tabela 5. Parametri retine kod osoba sa poremećajem iz spektra psihoza i zdravih ispitanika: RNFL

Parametri retine	Pacijenti (n=44)	Kontrole (n=39)	<i>p</i>
RNFL ukupno, OD	93.04 (9.12)	93.51 (8.09)	0.80
RNFL ukupno, OS	90.04 (16.14)	93.71 (7.85)	0.20
RNFL gornji kvadrant, OD	112.74 (14.52)	111.25 (14.58)	0.64
RNFL donji kvadrant, OD	120.11 (14.41)	123.43 (14.28)	0.58

RNFL donji kvadrant, OS	118.72 (12.76)	121.25 (13.91)	0.29
RNFL temporalni kvadrant, OD	63.00 (8.82)	65.30 (10.15)	0.39
RNFL temporalni kvadrant, OS	61.20 (8.57)	64.28 (8.87)	0.27
RNFL nazalni kvadrant, OD	76.69 (12.74)	73.94 (11.32)	0.11
RNFL nazalni kvadrant, OS	72.53 (13.14)	71.02 (10.15)	0.30
RNFL subregion 12, OD	114.39 (21.53)	110.69 (25.18)	0.47
RNFL subregion 1, OD	98.53 (20.12)	95.89 (18.16)	0.53
RNFL subregion 2, OD	95.69 (17.25)	91.15 (18.13)	0.24
RNFL subregion 3, OD	64.19 (12.44)	61.38 (9.64)	0.26
RNFL subregion 4, OD	71.74 (14.96)	69.10 (13.63)	0.40
RNFL subregion 5, OD	99.09 (23.06)	101.41 (18.62)	0.62
RNFL subregion 6, OD	131.32 (24.23)	137.17 (23.19)	0.26
RNFL subregion 7, OD	129.86 (20.09)	132.00 (21.12)	0.64
RNFL subregion 8, OD	65.41 (13.52)	66.97 (12.96)	0.59
RNFL subregion 9, OD	49.39 (6.33)	52.12 (7.51)	0.07
RNFL subregion 10, OD	73.62 (13.78)	77.20 (15.86)	0.27
RNFL subregion 11, OD	125.46 (20.53)	127.23 (23.91)	0.72
RNFL subregion 12, OS	117.81 (22.98)	120.51 (24.98)	0.61
RNFL subregion 1, OS	123.39 (21.32)	121.94 (20.85)	0.75
RNFL subregion 2, OS	72.83 (12.05)	77.10 (12.28)	0.11
RNFL subregion 3, OS	48.93 (7.14)	50.74 (7.46)	0.26
RNFL subregion 4, OS	63.34 (11.96)	65.25 (13.00)	0.49
RNFL subregion 5, OS	128.23 (20.59)	129.53 (19.94)	0.77
RNFL subregion 6, OS	133.51 (23.84)	136.38 (21.54)	0.57
RNFL subregion 7, OS	96.11 (20.23)	98.05 (20.13)	0.66
RNFL subregion 8, OS	67.34 (17.32)	60.30 (11.03)	0.92
RNFL subregion 9, OS	60.30 (11.03)	58.41 (9.39)	0.40
RNFL subregion 10, OS	88.44 (17.88)	87.94 (19.47)	0.90
RNFL subregion 11, OS	108.65 (17.92)	111.43 (20.66)	0.51
RNFL, simetrija	86.85 (7.90)	85.92 (8.42)	0.60
Odnos optičke ekskavacije i diska (<i>cup to disk ratio</i>), OD	0.45 (0.16)	0.44 (0.19)	0.86
Odnos optičke ekskavacije i diska (<i>cup to disk ratio</i>), OS	0.44 (0.17)	0.42 (0.18)	0.61
Vertikalni odnos optičke ekskavacije i diska (<i>vertical cup to disk ratio</i>), OD	0.44 (0.16)	0.41 (0.19)	0.39
Vertikalni odnos optičke	0.43 (0.16)	0.38 (0.18)	0.22

ekskavacije i diska (<i>vertical cup to disk ratio</i>), OS			
Volumen optičke ekskavacije, OD	0.15 (0.16)	0.14 (0.13)	0.62
Volumen optičke ekskavacije, OS	0.16 (0.18)	0.12 (0.12)	0.21

* $p < 0.05$. Desno oko (*Oculus dexter* – OD) i levo oko (*Oculus sinister* – OS). Ispitivani parametri: RNFL [*Retinal Nerve Fiber Layer* (μm)]; odnos optičke ekskavacije i diska (*cup-to-disk ratio*); volumen optičke ekskavacije (mm^3). Sve vrednosti su prikazane u vidu: \bar{x} (SD).

4.2.2. Makula

Nakon poređenja makularnih parametara između pacijenata i kontrola, uočene su statistički značajne razlike u: centralnom makularnom polju desno [t(78) = -2.487, $p=0.01$] i levo [t(77) = -2.245, $p=0.03$]; makularnom volumenu desno [t(78) = -2.596, $p=0.01$] i levo [t(77) = -3.083, $p < 0.01$]; ukupnoj debljini makule desno [t(78) = -2.642, $p=0.01$] i levo [t(77) = -3.069, $p < 0.01$]; unutrašnji prsten makule, gornji segment desno [t(78) = -2.513, $p=0.01$] i levo [t(77) = -2.762, $p < 0.01$]; unutrašnji prsten makule, nazalni segment desno [t(78) = -2.978, $p < 0.01$] i levo [t(77) = -3.073, $p < 0.01$]; unutrašnji prsten makule, donji segment desno [t(78) = -2.813, $p < 0.01$] i levo [t(77) = -2.827, $p < 0.01$]; unutrašnji prsten makule, temporalni segment desno [t(78) = -2.609, $p=0.01$] i levo [t(77) = -3.006, $p < 0.01$]; spoljašnji prsten makule, gornji segment desno [t(78) = -2.173, $p=0.03$] i levo [t(77) = -3.478, $p < 0.01$]; spoljašnji prsten makule, nazalni segment levo [t(77) = -2.947, $p < 0.01$]; spoljašnji prsten makule, donji segment desno [t(78) = -2.628, $p < 0.01$]; spoljašnji prsten makule, temporalni segment desno [t(78) = -2.960, $p < 0.01$] i levo [t(77) = -3.199, $p < 0.01$]. Aritmetičke sredine svih ispitivanih parametara makule, zajedno sa p vrednostima su prikazani u Tabeli 6.

Tabela 6. Parametri retine kod osoba sa poremećajem iz spektra psihoza i zdravih ispitanika: makula

Parametri retine	Pacijenti (n=44)	Kontrole (n=39)	p
Centralno polje makule, OD	249.04 (22.87)	259.97 (15.22)	0.01*
Centralno polje makule, OS	250.41 (23.11)	260.42 (16.10)	0.03*
Volumen makule, OD	10.07 (0.42)	10.31 (0.41)	0.01*
Volumen makule, OS	10.02 (0.42)	10.31 (0.37)	0.01*
Makula, ukupno, OD	279.69 (11.83)	286.57 (11.43)	0.01*
Makula, ukupno, OS	278.41 (12.24)	286.31 (10.48)	0.01*
Unutrašnji prsten makule, gornji segment, OD	321.09 (15.57)	329.52 (14.29)	0.01*

Unutrašnji prsten makule, nazalni segment, OD	320.83 (17.08)	331.63 (15.15)	<0.01*
Unutrašnji prsten makule, donji segment, OD	318.59 (15.58)	328.47 (15.79)	<0.01*
Unutrašnji prsten makule, temporalni segment, OD	307.95 (15.78)	316.73 (14.16)	0.01*
Spoljašnji prsten makule, gornji segment, OD	277.66 (12.20)	283.86 (13.32)	0.03*
Spoljašnji prsten makule, nazalni segment, OD	294.23 (13.81)	300.71 (20.32)	0.09
Spoljašnji prsten makule, donji segment, OD	266.90 (12.76)	274.65 (13.07)	<0.01*
Spoljašnji prsten makule, temporalni segment, OD	260.58 (12.36)	267.13 (10.91)	0.01*
Unutrašnji prsten makule, gornji segment, OS	320.82 (16.68)	330.26 (13.33)	<0.01*
Unutrašnji prsten makule, nazalni segment, OS	306.17 (16.72)	316.47 (13.40)	<0.01*
Unutrašnji prsten makule, donji segment, OS	317.60 (15.96)	327.23 (14.16)	<0.01*
Unutrašnji prsten makule, temporalni segment, OS	321.24 (17.55)	332.68 (15.35)	<0.01*
Spoljašnji prsten makule, gornji segment, OS	275.80 (12.76)	285.42 (11.73)	<0.01*
Spoljašnji prsten makule, nazalni segment, OS	293.75 (14.89)	303.68 (15.03)	<0.01*
Spoljašnji prsten makule, donji segment, OS	267.75 (12.72)	273.02 (13.48)	0.07
Spoljašnji prsten makule, temporalni segment, OS	260.32 (12.40)	269.26 (12.25)	<0.01*

*p<0.05. Desno oko (*Oculus dexter* – OD) i levo oko (*Oculus sinister* – OS). Ispitivani parametri: debljina makule (μm); volumen makule (mm^3); Sve vrednosti su prikazane u vidu: \bar{x} (SD).

4.2.3. Sloj ganglijskih ćelija

Od parametara koji su se odnosili na sloj ganglijskih ćelija, statistički značajne razlike su uočene u: ukupnoj debljini GC-IPL desno [t(80) = -3.436, p<0.01] i levo [t(80) = -3.338, p<0.01]; minimumu debljine GC-IPL desno [t(80) = -2.363, p=0.02] i levo [t(80) = -2.825, p<0.01]; GC-IPL subregionu 12 desno [t(80) = -2.960, p<0.01] i levo [t(80) = -3.314, p<0.01]; GC-IPL subregionu 2 desno [t(80) = -3.927, p<0.01] i levo [t(80) = -2.964, p<0.01]; GC-IPL subregionu 4 desno [t(80) = -3.690, p<0.01] i levo [t(80) = -2.722, p<0.01]; GC-IPL subregionu 6 desno [t(80) = -3.347, p<0.01] i levo [t(80) = -2.818, p<0.01]; GC-IPL subregionu 8 [t(80) = -3.369, p<0.01] i levo [t(80) = -3.684, p<0.01]; GC-IPL subregionu 19 desno [t(80) = -2.629, p=0.01]. Aritmetičke sredine svih parametara vezanih za sloj ganglijskih ćelija (i IPL), sa p vrednostima, su prikazane u Tabeli 7.

Tabela 7. Parametri retine kod osoba sa poremećajem iz spektra psihoza i zdravih ispitanika: sloj ganglijskih ćelija

Parametri retine	Pacijenti (n=44)	Kontrole (n=39)	p
GC-IPL, ukupno, OD	80.67 (5.01)	84.51 (5.09)	<0.01*
GC-IPL, ukupno, OS	79.48 (8.13)	84.58 (5.24)	<0.01*
GC-IPL, minimum, OD	78.23 (5.83)	81.58 (7.02)	0.02*
GC-IPL, minimum, OS	77.65 (9.59)	82.56 (5.44)	<0.01*
GC-IPL, subregion 12, OD	80.69 (5.93)	84.43 (5.45)	<0.01*
GC-IPL, subregion 2, OD	81.27 (5.48)	86.25 (5.99)	<0.01*
GC-IPL, subregion 4, OD	80.90 (5.37)	85.38 (5.61)	<0.01*
GC-IPL, subregion 6, OD	79.39 (5.41)	83.74 (6.34)	<0.01*
GC-IPL, subregion 8, OD	80.76 (5.82)	85.00 (5.51)	<0.01*
GC-IPL, subregion 10, OD	79.41 (8.74)	84.89 (5.75)	0.01*
GC-IPL, subregion 12, OS	79.41 (8.74)	84.89 (5.75)	<0.01*
GC-IPL, subregion 2, OS	78.67 (8.63)	83.46 (5.47)	<0.01*
GC-IPL, subregion 4, OS	79.79 (10.05)	84.64 (5.00)	<0.01*
GC-IPL, subregion 6, OS	78.02 (8.34)	82.58 (6.01)	<0.01*
GC-IPL, subregion 8, OS	79.88 (7.57)	85.41 (5.78)	<0.01*
GC-IPL, subregion 10, OS	80.62 (7.83)	86.25 (6.35)	<0.01*

*p<0.05. Desno oko (*Oculus dexter* – OD) i levo oko (*Oculus sinister* – OS). Ispitivan parametar: GC-IPL [*Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer*, (µm)]. Sve vrednosti su prikazane u vidu: \bar{x} (SD).

4.2.4. Kliničke karakteristike i strukturni parametri retine

Ispitana je povezanost kliničkih karakteristika pacijenata sa parametrima retine. Ukupna doza antipsihotika, izražena preko ekvivalenata hlorpromazina bila je statistički značajno povezana sa sledećim retinalnim parametrima: odnos optičke ekskavacije i diska desno ($r=-0.31$, $p=0.04$) i levo ($r=-0.37$, $p=0.01$); vertikalni odnos optičke ekskavacije i diska levo ($r=-0.40$, $p<0.01$); volumen optičke ekskavacije desno ($r=-0.34$, $p=0.02$) i levo ($r=-0.34$, $p=0.02$). Dužina trajanja bolesti je statistički značajno korelisala sa sledećim retinalnim parametrima: GC-IPL segment 4 ($r=0.30$, $p=0.04$); RNFL segment 3 ($r=0.31$, $p=0.04$). Nije uočena nijedna statistički značajna korelacija između ukupnog PAS skora i parametara retine.

4.3. Polne razlike u strukturnim parametrima retine

U skladu sa ciljevima istraživanja, izvršeno je poređenje retinalnih parametara između studijskih podgrupa: pacijenti-muški, pacijenti-ženski, kontrole-muške, kontrole-ženske. Kao što je prethodno navedeno, generalizovana višestruka regresija u vidu *General Linear Model* (GLM) ANOVA analize je izvršena u cilju utvrđivanja uticaja grupe (pacijent/kontrola) i pola kao fiksnog faktora (žensko/muško) i interakcije pola i grupe. Ispitivani retinalni parametri uključeni u GLM analizu bili su globalne retinalni parametri (bez analize po manjim retinalnim segmentima): RNFL ukupno, RNFL simetrija, centralno makularno polje, volumen makule, GC-IPL ukupno, odnos optičke ekskavacije i diska, volumen optičke ekskavacije.

Statistički značajan uticaj pola je uočen u sledećim parameterima retine: centralno polje makule desno [$F(1,79)=10.160$, $p<0.01$, $\eta^2= 0.113$] i levo [$F(1,78)=8.671$, $p<0.01$, $\eta^2= 0.100$]; odnos optičke ekskavacije i diska desno [$F(1,81)=5.504$, $p=0.02$, $\eta^2= 0.063$] i levo [$F(1,81)=6.056$, $p=0.01$, $\eta^2= 0.069$]. Svi navedeni parametri su bili niži kod žena, sa napomenom da grupa nije uzeta u obzir.

Statistički značajan uticaj grupe je uočen u sledećim parametrima retine: centralno polje makule desno [$F(1,79)=7.282$, $p<0.01$, $\eta^2= 0.084$] i levo [$F(1,78)=5.946$, $p=0.01$, $\eta^2= 0.070$]; makula, ukupno desno [$F(1,79)=7.179$, $p<0.01$, $\eta^2= 0.083$] i levo [$F(1,78)=10.235$, $p<0.01$, $\eta^2= 0.115$]; GC-IPL ukupno desno [$F(1,81)=12.865$, $p<0.01$, $\eta^2= 0.137$] i levo [$F(1,81)=11.342$, $p<0.01$, $\eta^2= 0.122$]. Svi navedeni parametri su bili niži u grupi pacijenata, sa napomenom da pol nije uzet u obzir.

Statistički značajna interakcija grupe i pola je uočena u sledećem parametru retine: makula, ukupno levo [F(1,78)=5.537, p=0.02, η^2 = 0.066]. Navedeni parametar je bio niži u grupi pacijenti-ženski. Srednje vrednosti (debljina ili volumen) ispitivanih parametara retine, kao i odnosi optičke ekskavacije i diska su prikazani po studijskim podgrupama su prikazani u Tabeli 7.

Tabela 7. Parametri retine u odnosu na grupu i pol

Parametar retine	Pacijenti (n=44)		Kontrole (n=39)	
	Muški (n=23)	Ženski (n=21)	Muški (n=19)	Ženski (n=20)
RNFL ukupno, OD	93.68 (8.44)	92.38 (9.95)	93.42 (7.96)	93.60 (8.42)
RNFL ukupno, OS	91.21 (7.82)	88.70 (22.39)	93.15 (7.74)	94.25 (8.12)
RNFL simetrija	88.59 (6.31)	84.95 (9.13)	84.57 (10.21)	87.20 (6.28)
Centralno polje makule, OD	258.76 (22.72)	239.33 (18.92)	263.55 (12.23)	256.75 (17.17)
Centralno polje makule, OS	259.85 (23.02)	240.50 (19.10)	263.44 (13.53)	257.70 (18.02)
Volumen makule, OD	10.21 (0.48)	9.93 (0.29)	10.29 (0.40)	10.34 (0.43)
Volumen makule, OS	10.19 (0.48)	9.86 (0.28)	10.26 (0.37)	10.35 (0.38)
Makula, ukupno, OD	283.66 (13.74)	275.71 (8.07)	285.83 (10.92)	287.25 (12.10)
Makula, ukupno, OS	282.95 (13.85)	273.65 (8.17)	285.05 (10.40)	287.45 (10.69)
GC-IPL, ukupno, OD	82.50 (5.56)	78.76 (3.56)	84.36 (4.93)	84.65 (5.36)
GC-IPL, ukupno, OS	80.56 (10.77)	78.25 (2.95)	84.52 (5.08)	84.65 (5.51)
Odnos optičke ekskavacije i diska (<i>cup to disk ratio</i>), OD	0.46 (0.17)	0.43 (0.16)	0.52 (0.13)	0.36 (0.20)
Odnos optičke ekskavacije i diska (<i>cup to disk ratio</i>), OS	0.46 (0.17)	0.41 (0.17)	0.49 (0.14)	0.35 (0.19)

Volumen optičke ekskavacije, OD	0.17 (0.17)	0.13 (0.15)	0.18 (0.13)	0.10 (0.13)
Volumen optičke ekskavacije, OS	0.18 (0.18)	0.13 (0.18)	0.16 (0.12)	0.07 (0.10)

Desno oko (*Oculus dexter* – OD) i levo oko (*Oculus sinister* – OS). Ispitivani parametri: RNFL [*Retinal Nerve Fiber Layer* (μm)]; debljina makule (μm); volumen makule (mm^3); GC-IPL [*Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer*, (μm)]; odnos optičke ekskavacije i diska (*cup-to-disk ratio*); volumen optičke ekskavacije (mm^3). Sve vrednosti su prikazane u vidu: \bar{x} (SD).

5. DISKUSIJA

U ovom istraživanju predstavljena je analiza razlika strukturnih parametara retine kod pacijenata sa dijagnozom poremećaja iz spektra psihoza sa trajanjem bolesti do 15 godina i zdravih ispitanika. Upotrebom senzitivnih metoda za vizuelizaciju različitih slojeva retine, pokazano je da postoje razlike u makuli i u sloju ganglijskih ćelija između pacijenata i kontrola. Takođe, pokazana je povezanost ukupne dnevne doze antipsihotika sa strukturom optičke ekskavacije. Dodatno, utvrđen je polni dimorfizam retine, kako kod zdravih, tako i kod pacijenata sa poremećajem iz spektra psihoza. Posebno, u okviru polnih razlika u strukturnim parametrima retine kod zdravih i obolelih, pokazano je naglašenije istanjenje makule u grupi ženskih pacijenata.

Promene u makuli kod pacijenata sa poremećajem iz spektra psihoza su utvrđene u više istraživanja sprovedenih do danas. Ascaso i sar., u jednoj od prvih OCT studija, su utvrdili prisustvo istanjenja makule kod pacijenata sa psihotičnim poremećajima (Ascaso et al., 2015). Njihov uzorak je uključivao 30 pacijenata i kontrola prosečne starosti oko 45 godina. U grupi pacijenata su utvrđena istanjenja, kako u debljini makule, tako i u njenom volumenu. Ove promene su detektovane iako su autori upotrebljavali stariju - OCT-TD tehnologiju, sa manjom rezolucijom. Naši rezultati na makuli su saglasni sa navedenim. Naime, u našoj studiji sprovedenoj na 44 pacijenata i 39 kontrola uočena su istanjenja u makuli, kako globalno, tako i u svakom segmentu spoljašnjeg i unutrašnjeg prstena. Takođe je uočena značajna redukcija volumena makule. Zanimljivo je da su Ascaso i sar. stratifikovali pacijente u uzorku u odnosu na to da li su imali psihotičnu epizodu u poslednjih mesec dana. U njihovom uzorku istanjenja retine su utvrđena samo kod pacijenata koji su imali skoriju psihotičnu epizodu. Stoga, Ascaso i sar., prema našem najboljem saznanju, po prvi put u literaturi iznose hipotezu da bi istanjenje retine moglo da bude maskirano kod pacijenata sa psihozom usled prisustva tranzitorno povišenog inflamatornog stanja koje je indukovano akutnom psihotičnom epizodom (Ascaso et al., 2015; Jerotić & Marić, 2018). S druge strane, istraživanje Kozub i sar. (Kozub, Shelepin, Chomskii, Sharybin, & Ivanova, 2020) na 11 pacijenata sa shizofrenijom je pokazalo povećanje makularnog volumena u odnosu na zdrave ispitanike. Pacijenti u ovom istraživanju su tokom snimanja bili na hospitalnom lečenju zbog akutne psihotične epizode. Stoga i ovo istraživanje, iako izvedeno na malom uzorku, sugerise da postoji povezanost između tranzitornog neuronflamatornog stanja koje prati akutnu psihotičnu epizodu i subkličičkog edema retine u oblasti makule koji može da utiče na podatke dobijene OCT snimanjem. Međutim, istraživanje Sarkar i sar. iz 2021. godine sprovedeno kod 20 akutnih pacijenata sa shizofrenijom, kod kojih bi očekivali da pomenuto infalmatorno

stanje bude najizraženije (te posledično i da dovodi do uvećanja makularnih parametara je pokazalo vrlo izražena istanjenja centralnog regiona makule u odnosu na zdrave kontrole ($181.12 \pm 13.63 \mu\text{m}$ kod pacijenata, naspram 234.58 ± 10.71 kod zdravih kontrola, $p < 0.05$) (Sarkar, Rajalakshmi, Avudaiappan, & Eswaran, 2021). Imajući u vidu da autori nisu uočili istanjenja u RNFL, zaključili su da istanjenje makule može biti potencijalni biomarker ranog neurodegenerativnog procesa u shizofreniji. Celik i sar. su 2016. godine upotrebom SD-OCT tehnologije analizirali retinu kod 40 pacijenata sa teraporezistentnom shizofrenijom, 41 pacijenta sa shizofrenijom koji su reagovali na farmakoterapiju i kod 41 zdravih kontrola (Celik et al., 2016). Dužina trajanja bolesti u njihovom uzorku je iznosila oko 14 ± 8 godina. Kada je u pitanju oblast makule, pacijenti sa teraporezistentnom shizofrenijom su u poređenju sa zdravim kontrolama imali tanju retinu. Liu i sar. su u studiji koja je obuhvatala 221 pacijenta sa shizofrenijom i 149 zdravih ispitanika ukazala na istanjenja makule kod pacijenata u oba oka, (Liu et al., 2020). Topcu-Yilmaz i sar. su u istraživanju sa karakteristikama uzorka sličnim našim (broj pacijenata 59, godine starosti oko 34, prosečna dužina trajanja bolesti oko 10 godina) i upotrebom SD-OCT aparata, ustanovili prisustvo istanjenja makule u sledećim segmentima: unutrašnji gornji, nazalni unutrašnji, donji unutrašnji, temporalni unutrašnji, temporalni spoljašnji (Topcu-Yilmaz et al., 2019).

Interesantno, poslednja istraživanja pokazuju da i nakon prve psihotične epizode i/ili kratkog trajanja bolesti (manje od 5 godina) dolazi do signifiantnih promena u makuli. Naime, istraživanje Zhou i sar. koje je uključilo 120 pacijenata sa prvom psihotičnom epizodom koji nisu prethodno bili izloženi antipsihotičnoj terapiji je pokazalo da postoji značajno istanjenje u makuli u regionu centralnog polja, temporalnog parafovealnog regiona i nazalnog parafovealnog regiona (Zhuo, Xiao, et al., 2020). Dalje, istraživanje Mota i sar. je uključilo 20 pacijenata sa dijagnozom shizofrenije, od kojih je polovina uzorka imala dužinu trajanja bolesti manju od 5 godina. U grupi pacijenata je uočena redukcija kako u debljini makule, tako i u njenom volumenu. Kod osoba koje su imale dužinu bolesti veću od 5 godina, autori su uočili i redukcije u volumenu i debljini u temporalnom parafovealnom regionu makule, što su objasnili posledicom progresije bolesti (M Mota, Pego, Klut, Pires, & Maia, 2017).

Lee i sar. su takođe uočili promene u makuli kod 30 pacijenata sa shizofrenijom. Nakon stratifikacije pacijenata, redukcija u debljini makule je preostala samo u grupi pacijenata u hroničnoj fazi bolesti (Lee et al., 2013). Miller i sar. su upoređujući nalaze na dva SD-OCT aparata kod 12 pacijenata sa shizofrenijom i 12 zdravih ispitanika utvrdili prisustvo redukcija, kako u debljini makule, tako i u njenom volumenu (Miller et al., 2020). Naša istraživačka grupa je u preliminarnim rezultatima takođe pokazala da

na uzorku od 33 subjekta sa dijagnozom poremećaja iz spektra psihoza postoje redukcije u regionu centralnog polja makule, volumena i debljine makule (Jerotic, Ristic, et al., 2020b). Imajući u vidu sva navedena istraživanja, može se zaključiti da kod pacijenata sa psihotičnim poremećajima postoji degeneracija retinalnog tkiva u oblasti makule. Rezultati našeg rada ukazuju da su prisutne redukcije u svim regionima makule, izuzev u donjem i nazalnom spoljnom segmentu. Stoga, kada je makula u pitanju, naše istraživanje je u skladu sa opisanim pozitivnim nalazima u literaturi.

Sloj ganglijskih ćelija jeste jedan od najznačajnijih sa funkcionalnog stanovišta s obzirom na to da se u njima generiše akcioni potencijal. Imajući u vidu da je njihova debljina u proseku između 5 i 20 mikrometara, sve do razvoja novih OCT aparata nije bilo moguće vizuelizovati retinu ovom metodologijom. Stoga, trenutno postoji mali broj studija koje su vizualizovale i analizirale GC-IPL. Preliminarni rezultati naše istraživačke grupe su utvrdili u grupi od 33 pacijenta sa dijagnozom poremećaja iz spektra psihoza da su istanjenja u GC-IPL bila prisutna, pored prethodno opisanih promena u makuli (Jerotic, Ristic, et al., 2020b). Imajući u vidu da se debljina GC-IPL meri u oblasti makule, nije neuobičajeno što nalazi redukcije u makuli prate redukciju GC-IPL. U skladu sa našim, su i rezultatipomenute studije Celik et al., u kojoj su promene u makuli takođe pratile bilateralne redukcije GC-IPL (Celik et al., 2016). Istanjenja u GC-IPL sloju su pronađena u našem uzorku na oba oka, istovremeno prateći redukcije u volumenu i debljini makule. Značaj ovog rezultata leži, ne samo u prethodno objašnjenom funkcionalnom značaju GC-IPL, već i u tome što postoje indicije da je ponovljivost merenja ovog sloja retine bolja u odnosu na druge retinalne slojeve (González-López et al., 2014; Saidha, Syc, Durbin, et al., 2011; Saidha, Syc, Ibrahim, et al., 2011).

Do sada je predloženo nekoliko mehanizama kojima bi se moglo objasniti istanjenje GC-IPL. Jedna od hipoteza o mehanizmu nastanka ćelijskog gubitka GC-IPL sloja, kao i istanjenja makule uopšte, jeste retrogradna trans-sinaptička aksonalna degeneracija (RTSD). Hipotetički, degenerativni proces koji se javlja u višim centrima CNS-a, poput *nc. geniculatum laterale* talamusa, ili V1 zone vizuelnog korteksa može retrogradno dovesti do atrofije neurona u retini (Lizano et al., 2019; Silverstein et al., 2018). Kao što je prethodno pomenuto, strukturne promene u talamusu ili V1 regionu su pokazane kod pacijenata sa shizofrenijom (Cho et al., 2019; Dorph-Petersen, Pierri, Wu, Sampson, & Lewis, 2007; Jerotic, Ristic, et al., 2020b). Još jedno potencijalno objašnjenje navedenih promena u retini tiče se sinaptičkog "orezivanja" (eng. *synaptic pruning*). Preterani sinaptički *prunning* je proces koji je opisan kod pacijenata sa shizofrenijom i povezan je

sa gubitkom neuronskih tela u korteksu (Sekar et al., 2016), te je moguće da je isti mehanizam u osnovi gubitka nervnog tkiva u retini.

Imajući u vidu da neki SD-OCT aparati prave snimke slojeva ganglijskih ćelija i unutrašnjeg pleksiformnog sloja (opisani GC-IPL), prethodno opisana istraživanja su jedina sa pozitivnim nalazima kod pacijenata sa psihotičnim poremećajima kada je reč o GC-IPL. Međutim, pojedini tipovi SD-OCT aparata omogućavaju, nakon manuelne segmentacije, merenje tankih slojeva retine, poput samog IPL ili ONL. Samani i sar. su u istraživanju koje je uključilo 35 pacijenata sa shizofrenijom i 50 zdravih kontrola uočili istanjenje debljine IPL u nazalnom parafovealnom segmentu retine, kao i istanjenje ONL u temporalnim parafovealnim, nazalnim parafovealnim i fovealnim segmentima (Samani et al., 2018). Još jedan rad koji nalaz koji govori u prilog smanjenja debljine ONL jeste studija Schönfeldt-Lecuona i sar. koji su pronašli istanjenje ovog regiona retine perifovealno u kombinovanom uzorku koji su činili 17 pacijenata sa dijagnozom shizofrenije i 9 pacijenata sa shizoafektivnim poremećajem (Schönfeldt-Lecuona et al., 2019). Istraživanje Bannai i sar. koje je sprovedeno sa uzorkom koji su činili 25 pacijenata sa dijagnozom iz spektra psihoza (shizofrenija, shizoafektivni poremećaj ili bipolarni poremećaj sa istorijom psihotične dekompenzacije) je uočilo smanjenje u desnom unutrašnjem temporalnom, desnom centralnom i levom unutrašnjem gornjem kvadrantu ONL. Takođe su pokazali da su u njihovom uzorku prisutne promene u OPL, u smislu zadebljanja u desnom unutrašnjem temporalnom, levom unutrašnjem gornjem i levom unutrašnjem temporalnom kvadrantu. Tačan značaj ovih promena u ovom trenutku nije sasvim jasan. Jedna od hipoteza jeste da ova redukcija ONL sugerise gubitak fotoreceptorskog sloja koji nishodno dovodi do gubitka modulacije vizuelnih signala. Rezultati funkcionalnog imidžinga retine sprovedenog putem elektroretinografije (ERG) su u skladu sa ovom hipotezom, imajući u vidu da je jedan od višestruko replikovanih nalaza kod pacijenata sa shizofrenijom pojava abnormalnosti u a-talasima ERG-a (Bannai et al., 2020; Demmin, Davis, Roché, & Silverstein, 2018; Jerotic, Ignjatovic, et al., 2020). Kada je u pitanju sloj retinalnog pigmentnog epitela, pomenuta studija Samani i sar. je uočila istanjenja i u ovom segmentu retine, međutim do sada nije bilo nijednog dodatnog istraživanja koje bi replikovalo navedeni nalaz (Samani et al., 2018). U našem istraživanju nismo imali mogućnost evaluacije slojeva poput ONL i OPL usled upotrebe isključivo automatske segmentacije slojeva prilikom merenja upotrebom SD-OCT. Iako se manuelna segmentacija slojeva koju su sprovodili istraživači iz prethodno navedenih studija može smatrati manje pouzdanom od automatske, značaj opisanih tankih slojeva retine u psihotičnim poremećajima ostaje otvoreno pitanje.

Od samog početka upotrebe strukturnog imidžinga za vizuelizaciju retine, kako kod pacijenata sa shizofrenijom, tako i kod neuroloških i oftalmoloških stanja uopšte, jedan od osnovnih parametara koji se ispitivao je bio RNFL. Kao što je prethodno opisano, RNFL čine aksoni ganglijskih ćelija retine koji konvergiraju ka optičkoj papili. Ovaj sloj ima veliku debljinu koja, koja prosečno iznosi između 90 i 100 mikrometara (Nousome et al., 2021), što je debljina koja ga čini pogodnim za snimanje, čak i starijim generacijama OCT skenera, kao što su TD-OCT aparati. Interesantno, ukupno dvadeset studija do sada je ispitivala debljinu RNFL kod pacijenata sa poremećajem iz spektra psihoza (Ascaso et al., 2010, 2015; Bannai et al., 2020; Budakoglu, Ozdemir, Safak, Sen, & Taskale, 2021; Celik et al., 2016; Chu et al., 2012; Jerotic, Ristic, et al., 2020b; Keles Altun, Turedi, Aras, & Ilhan Atagun, 2020; Kozub et al., 2020; Lee et al., 2013; Liu et al., 2021, 2020; Miller et al., 2020; Mafalda Mota et al., 2015; Sarkar et al., 2021; Schönfeldt-Lecuona et al., 2019; Silverstein et al., 2018; Topcu-Yilmaz et al., 2019; Yilmaz et al., 2016). Iako je više autora uočilo redukcije u RNFL kod pacijenata (Ascaso et al., 2015; Celik et al., 2016; Lee et al., 2013; Samani et al., 2018; Schönfeldt-Lecuona et al., 2019; Yilmaz et al., 2016), druge istraživačke grupe, uključujući i naše preliminarno istraživanje ukazuju da je RNFL normalne debljine kod pacijenata sa dijagnozom poremećaja iz psihotičnog spektra (Bannai et al., 2020; Jerotic, Ristic, et al., 2020b; Miller et al., 2020; Mafalda Mota et al., 2015; Silverstein et al., 2018; Topcu-Yilmaz et al., 2019). Rezultati ove doktorske disertacije su u skladu sa nalazima novijih studija i ukazuju da kod pacijenata sa poremećajem iz spektra psihoza nije prisutno istanjenje RNFL, kako ukupno, tako ni u jednom od retinalnih kvadranta.

Podaci u literaturi koji se odnose na ispitivanja struktura samog optičkog diska (volume optičke ekskavacije, odnos optičke ekskavacije i diska) kod pacijenata sa dijagnozom poremećaja iz spektra psihoza su vrlo oskudni. Smatra se da volumen optičke ekskavacije često može da odražava ukupnu veličinu optičkog nerva. U okviru istraživanja sprovedenog u sklopu ove doktorske disertacije, razlike između pacijenata i zdravih kontrola u volumenu optičke ekskavacije nisu uočene. Volumen optičke ekskavacije kod pacijenata sa dijagnozom iz spektra psihoza je prikazan u svega tri studije novijeg datuma. (Jerotic, Ristic, et al., 2020c; Liu et al., 2020; Silverstein et al., 2018). Izuzev istraživanja Silverstein i sar. koji su pokazali smanjenje optičke ekskavacije na desnom oku kod pacijenata sa shizofrenijom, Liu i sar., kao i ranija studija na naše istraživačke grupe na manjem uzorku, nisu uočile statistički značajne razlike u ovom parametru između pacijenata i kontrola što je u skladu sa rezultatim ove teze. Odnos optičke ekskavacije i diska može ukazivati na višestruku patologiju retine, poput gubitka nervnog tkiva, vaskularnih abnormalnosti, inflamacije ili povećanja

optičkog nerva (Chen et al., 2015; Geyman et al., 2017; Mo et al., 2017; Scripsema et al., 2016; Silverstein et al., 2018). Odnos optičke ekskavacije i diska kod pacijenata sa psihotičnim poremećajima je takođe analiziran u svega nekoliko istraživanja (Ascaso et al., 2010; Budakoglu et al., 2021; Jerotic, Ristic, et al., 2020b; Kozub et al., 2020; Silverstein et al., 2018). Silverstein i sar. su uočili promene u odnosu optičkog diska i ekskavacije, u pravcu povećanja kod pacijenata sa shizofrenijom (Silverstein et al., 2018), dok u tri istraživanja u kojima je analiziran ovaj parametar na većim uzorcima nisu uočene navedene promene (Budakoglu et al., 2021; Ristic et al., 2020). Rezultati ove doktorske disertacije su takođe u skladu sa navedenim nalazima, imajući u vidu da u našem uzorku nisu uočene razlike u odnosu optičke ekskavacije i diska.

U ovoj doktorskoj disertaciji su po prvi put u literaturi opisane polne razlike u parametrima retine kod pacijenata sa dijagnozom poremećaja iz spektra psihoza. Imajući u vidu postojanje razlika u strukturi CNS-a kod polova, kao i gubitak strukturonog dimorfzima mozga koji je pokazan u ovoj kategoriji pacijenata, može se pretpostaviti da postoji asocijacija (za sada nepoznatog smeru) između polnih razlika u bolesti i strukture retine. U aktuelnom istraživanju, utvrđeno je istanjenje debljine leve makule kod ženskih pacijenata. Takođe je uočen polni dimorfziam u regionu centralnog polja makule na oba oka, kao i odnosa optičke ekskavacije i diska desno, što je u skladu sa istraživanjima strukture retine na zdravoj populaciji (Adhi, Aziz, Muhammad, & Adhi, 2012; Ooto, Hangai, & Yoshimura, 2015). Kliničke, patofiziološke i ostale polne razlike u poremećajima iz spektra psihoza su aktuelna tema, naročito imajući u vidu kasniji početak bolesti kod žena, kao i čestu pojavu drugog skoka oboljevanja u životnom dobu koji odgovara perimenopauzi. Usled navedenog, smatra se da estrogen može imati ulogu u patofiziološkim zbivanjima u okviru shizofrenije (Riecher-Rössler, Butler, & Kulkarni, 2018). U kontekstu retine, značajno je napomenuti da je prisustvo estrogenskih receptora utvrđeno u humanoj retini (Munaut et al., 2001). Jedna od postojećih hipoteza koja bi pružila delimično objašnjenje za strukturne promene retini, jeste da osobe ženskog pola koje imaju niže nivoe endogenog estrogena mogu biti vulnerabilnije za nastanak poremećaja iz spektra psihoza (Maric, Popovic, Jasovic-Gasic, Pilipovic, & van Os, 2005; Riecher-Rössler et al., 2018).

Povezanost između različitih kliničkih parametara i strukture retinalnih slojeva je ispitivana u više studija do sada. Dužina trajanja bolesti se smatra značajnim faktorom u patogenezi shizofrenije i povezanih poremećaja. Utvrđeno je da je duže trajanje bolesti kod pacijenata povezano sa redukcijama u sivoj i beloj masi mozga (Tanskanen et al., 2010). Kada je reč o strukturi retine, povezanost između promena i dužine trajanja bolesti je pokazana u više istraživanja, kao i u analizama naše istraživačke grupe

(Alizadeh et al., 2021; Celik et al., 2016; Jerotic, Ristic, et al., 2020b; Samani et al., 2018; Schönfeldt-Lecuona et al., 2019). Samani i sar. su utvrdili veće istanjenje retine sa dužim trajanjem bolesti u regionima temporalnog parafovealnog ONL i temporalne parafovealne debljine fotoreceptorskog kompleksa (Samani et al., 2018). Celik i sar. su utvrdili povezanost u negativnom smeru između dužine trajanja bolesti i GC-IPL (Celik et al., 2016). Alizadeh i sar. su pokazali da kod pacijenata koji se nalaze u akutnoj fazi bolesti, duže ukupno trajanje bolesti je povezano sa većim RNFL, dok kod pacijenata koji se nalaze u hroničnoj fazi bolesti, duže ukupno trajanje bolesti prati istanjenje RNFL (Alizadeh et al., 2021). Jedno od mogućih objašnjenja za ovaj nalaz kod osoba koje su u trenutnoj akutnoj psihotičnoj epizodi jeste moguća nepreciznost izmerenih parametara retine u akutnoj fazi bolesti, usled prisustva prethodno pomenutog tranzitornog inflamatornog stanja koji maskira trenutno stanje retine. Schönfeldt-Lecuona i sar. su uočili da sa povećanjem dužine trajanja bolesti dolazi do redukcije RNFL, MV i MT. Lee i sar. su takođe uočili negativnu povezanost između dužine trajanja bolesti i debljine RNFL, MT i MV. Naša istraživačka grupa je u prethodnom istraživanju takođe uočila negativnu povezanost između dužine trajanja bolesti i RNFL (Jerotic, Ristic, et al., 2020b). Izuzev marginalnih povezanosti u nekoliko sektora GC-IPL i RNFL, u ovoj doktorskoj disertaciji nisu uočene značajne povezanosti između dužine trajanja bolesti i strukturnih parametara retine, što se može objasniti i kriterijumom uključivanja (do 15 godina od postavljanja dijagnoze). Prema našem saznanju, za sada ne postoje studije praćenja, koje bi na najbolji način mogle da daju odgovor na pitanje o promenama na retini u vezi sa dužinom psihotičnog poremećaja.

Istraživanje zdravih ispitanika u Ujedinjenom Kraljevstvu, starih između 40 i 69, koji nisu imali utvrđeno neurodegenerativno oboljenje (poput Alchajmerove demencije) je utvrdilo da su istanjenja pojedinih segmenta retine povezana sa lošijim kognitivnim funkcionisanjem (Ko et al., 2018). Kognitivna disfunkcija se smatra jednom od ključnih karakteristika shizofrenije i drugih poremećaja iz spektra psihoza (Sheffield, Karcher, & Barch, 2018). Kognitivni deficiti, kada je u pitanju shizofrenija, najčešće prethode pojavi psihotičnih simptoma (Jerotic et al., 2015; McCleery & Nuechterlein, 2019; Schenkel & Silverstein, 2004). Nekoliko istraživačkih grupa je ispitivalo povezanost kognitivnih smetnji sa strukturom retine kod poremećaja iz spektra psihoza (Bannai et al., 2020; Liu et al., 2020; Silverstein et al., 2018). Silverstein i sar. su utvrdili povezanost kognitivnih simptoma, čija je izraženost definisana kao faktor u okviru ukupnog PANSS skora [koji je pokazao dobru psihometrijske karakteristike u vidu korelacija sa objektivnim testova za kognitivna postignuća (Bell, Lysaker, Milstein, & Beam-Goulet, 1994)], sa promenama u volumenu optičke ekskavacije i odnosa optičke ekskavacije i diska, u oba

oka (Silverstein et al., 2018). Liu i sar. su uočili da je izraženost kognitivnih deficita u vizuospacijalnoj memoriji i u upamćivanju povezana sa istanjenjem RNFL (Liu et al., 2020). Bannai i sar. su takođe uočili povezanost kognitivnih deficita sa strukturom retine - pokazali da istanjenje ONL može imati prediktivnu vrednost kada je su u pitanju kognitivne performanse merene instrumentom *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* (BACS, *composit score*). S obzirom da kognitivno funkcionisanje predstavlja značajan faktor u prognozi pacijenata sa shizofrenijom, neophodno je da naredne studije replikuju navedene nalaze i time jasnije pozicioniraju odnos i povezanost između istanjenja retinalnih slojeva i kognitivnih poremećaja.

Primena antipsihotične terapije je povezivana sa gubitkom moždanog tkiva (Ho et al., 2011; Lewis, 2011; Van Erp et al., 2016), uz diskusije o tome da li su u pitanju efekti medikamentata ili mnogih drugih faktora koji prate hroničnu bolest poput shizofrenije. Postoje suprotstavljena mišljenja u literaturi, sa hipotezama da zapravo dužina ekspozicije samom procesu bolesti, sedeternom stilu života, nedostatku stimulacije usled izolacije iz okruženja, lošem kvalitetu ishrane, zdravstvene zaštite i niskom kvalitetu života uopšte, dovodi do neurodegeneracije, koja se potom pripisuje antipsihotičnoj terapiji (Cannon et al., 2015), stoga je pitanje uticaja antipsihotika na strukturu mozga i dalje otvoreno. Dominantan mehanizam dejstva antipsihotika svih generacija jeste interakcija (u vidu antagonizma ili parcijlanog agonizma) sa dopaminergičkim receptorima. U tom kontekstu važno je napomenuti da se dopamin smatra jednim od glavnih neurotransmitera retine, a retinalne ćelije ekspimiraju kako D1, tako i D2 familiju receptora (Silverstein & Rosen, 2015). Stoga, ispitivanje povezanosti prosečne dnevne doze antipsihotika sa strukturalnim promenama retine je bio jedan od ciljeva ovog rada. Rezultati naše analize su ukazali da, sa povećanjem dnevne doze antipsihotične terapije dolazi do smanjenja odnosa optičke ekskavacije i diska, kao i smanjenja vertikalnog odnosa optičke ekskavacije i diska, na oba oka. Takođe, naši podaci ukazuju da sa porastom dnevne doze antipsihotika, raste i volumen optičke ekskavacija na oba oka.

Broj istraživanja iz literature koji je prikazao ukupne dnevne doze antipsihotika u analiziranim uzorcima u kojima su praćeni parametri retine nije veliki (Ascaso et al., 2015; Kurtulmus et al., 2020; Liu et al., 2020; Miller et al., 2020; Ristic et al., 2020; Samani et al., 2018; Silverstein et al., 2018; Zhuo, Ji, et al., 2020), a rezultati su oprečni. Naši rezultati su najpribližniji nalazima Silverstein i sar. koji su takođe utvrdili povezanost između volumena optičke ekskavacije i dnevne doze antipsihotične terapije. Međutim, kao što je prethodno pomenuto, u radu Silverstein i sar. uočena je povezanost i između volumena optičke ekskavacije i kognitivnih simptoma, te je nejasno da li su promene u

optičkoj ekskavaciji u njihovom uzorku povezane sa kognicijom ili dnevnom dozom antipsihotika (Silverstein et al., 2018). Međusobna interakcija kognicije i medikacije takođe može da ima određenu ulogu na ishod, pa su dalja istraživanja tipa multivarijantnih analiza ono što bi bilo neophodno da bi se doneo konkretan zaključak. Međutim, Samani i sar. nisu uočili povezanost između retinalnih parametara i ukupne dnevne doze antipsihotične terapije (Samani et al., 2018). S druge strane, Zhuo i sar. su uočili da nakon šestomesečne primene antipsihotične terapije kod pacijenata sa prvom psihotičnom epizodom i prisustvom vizuelnih ili auditivnih halucinacija, dolazi do deterioracije strukture retine, naročito u inferiornom nazalnom parafovealnom polju (Zhuo, Ji, et al., 2020). Neophodno je imati u vidu da diskrepance koje postoje u nalazima studija koje se tiču povezanosti promena u retini i primeni antipsihotične terapije mogu biti posledica velikog opsega u ukupnim dnevnim dozama antipsihotika koji su se kretali od 220.3 mg (Ascaso et al., 2015) do 781.4 mg hlorpromazina (Kurtulmus et al., 2020). Neophodne su dalje studije koje bi analizama kohorte i njihovog longitudinalnog izlaganje antipsihoticima utvrdile uticaj ove grupe psihofarmaka na strukturu retine.

Na neusaglašenost između svih navedenih parametara retine (RNFL, volumen i debljina, makule, GC-IPL) mogu uticati dodatni faktori. Jedan od njih jeste uključivanje pacijenata sa različitim dijagnozama u uzorak. Gotovo sve navedene studije su analizirale pacijente sa shizofrenijom, prema kriterijumima MKB-10 ili DSM-IV (Jerotic, Ignjatovic, et al., 2020). Međutim, savremeno razumevanje psihoze jeste da se psihotično iskustvo može konceptualizovati kao spektar, naspram diskretnih dijagnostičkih kategorija (poput shizofrenije naspram shizoafektivnog poremećaja). Imajući u vidu zajedničke fenomenološke elemente u okviru subjektivnog iskustva, kao i zajedničke etiološke korene naizgled diskretnih dijagnostičkih kategorija, smatramo da pristup psihozi kao spektru može dovesti do jasnijeg sagledavanja i veće reproducibilnosti analiza retine u psihotičnim poremećajima (Jerotic, Ignjatovic, et al., 2020). Svega nekoliko studija je analiziralo pacijente u sklopu šireg razumevanja psihotičnog spektra (Chu et al., 2012; Jerotic, Ristic, et al., 2020b; Miller et al., 2020; Schönfeldt-Lecuona et al., 2019).

Još jedan faktor koji je mogao da utiče na razlike u nalazima na retini u studijama iz literature jeste upotreba različitih OCT uređaja. Uporedivost rezultata koji su dobijeni upotrebom OCT uređaja starije generacije (TD-OCT) i novije generacije (SD-OCT i SS-OCT) je diskutabilna. Kao što je prethodno pomenuto, TD-OCT aparati poseduju performanse koje omogućavaju oko 10 μ m aksijalne rezolucije i 400 aksijalnih snimaka u sekundi, dok SD-OCT aparati omogućavaju oko 5 μ m aksijalne rezolucije i preko 25

000 aksijalnih snimaka u sekundi (Silverstein, Fradkin, & Demmin, 2020). Stoga, generalizacija rezultata iz starijih studija u kojima su upotrebljavani TD-OCT aparati je diskutabilna (Jerotic, Ignjatovic, et al., 2020). Međutim, studija Miller i sar. je analizirala moguće razlike u snimcima dobijenim različitim SD-OCT aparatima kod pacijenata sa shizofrenijom i shizoafektivnim poremećajem (Miller et al., 2020). Autori su utvrdili, da upotrebom aparata različitih proizvođača, ali iste generacije (SD-OCT), postoji dobra relativno slaganje kada su u pitanju debljina RNFL i makularnog volumena. Međutim, autori su istakli da se parametri ne mogu porediti prema jedinstvenom normativnom standardu, koji varira od aparata do aparata (Jerotic, Ignjatovic, et al., 2020).

Prisustvo somatskih komorbidnih oboljenja kod pacijenata sa shizofrenijom i srodnim poremećajima koji smanjuju životni vek je postalo više pravilo nego izuzetak (Laursen, Munk-Olsen, & Gasse, 2011). Smatra se da su sistemska oboljenja poput dijabetes melitusa i hipertenzije izrazito prevalentna u ovoj populaciji pacijenta, kao i da su često neprepoznata. U kontekstu ispitivanja retine, važno je napomenuti da stanja kao što su hipertenzija i dijabetes melitus dovode poremećaja strukture retine. Kao i u ovom istraživanju, u većini prethodno pomenutih studija je prisustvo sistemskog somatskog oboljenja isključujući kriterijum (Jerotic, Ignjatovic, et al., 2020). Međutim, Silverstein i sar. su stratifikovali pacijente i kontrole u odnosu na prisustvo hipertenzije i dijabetes melitusa, nakon čega su utvrdili da su istanjenja pojedinih slojeva poput RNFL povezana sa prisustvom somatskog komorbiditeta (Silverstein et al., 2018). Imajući sve navedeno u vidu, bilo bi poželjno da dalja istraživanja u ovoj oblasti uključuju interdisciplinarne timove, u kojima bi specijalisti interne medicine učestvovali u detaljnom ispitivanju radi evaluacije prisustva neprepoznatog somatskog komorbiditeta.

6. ZAKLJUČCI

1. Kod osoba sa poremećajem iz spektra psihoza prisutno je istanjenje ukupne debljine makule, istanjenje u predelu centralnog polja makule, kao i istanjenje spoljnih i unutrašnjih segmenta makule u odnosu na zdrave ispitanike.
2. Kod osoba sa dijagnozom poremećaja iz spektra psihoza postoji redukcija volumena makule u odnosu na zdrave ispitanike.
3. Prisutna je atrofija GC-IPL kod osoba sa poremećajem iz spektra psihoza, kako globalno, tako i u svim segmentima ovog retinalnog sloja.
4. Nisu uočene razlike između pacijenata i kontrola u merenjima slojeva vlakana retinalnog živca, kao ni u volumenu optičke ekskavacije, niti u odnosu optičke ekskavacije i diska.
5. Ukupna dnevna doza antipsihotika je povezana sa odnosom optičke ekskavacije i diska, kao i sa volumenom optičke ekskavacije.
6. Nije uočena povezanost između premorbidnog prilagođavanja osoba sa dijagnozom poremećaja iz spektra psihoza i strukture pojedinih parametara retine.
7. Kod zdravih ispitanika postoji polni dimorfizam u strukturi retine - u regionima centralnog polja makule i na nivou odnosa optičkog diska ekskavacije.
8. Kod pacijentkinja sa psihozom postoji upadljivije istanjenje u regionu makule u odnosu na pacijente.

7. LITERATURA

- Adhi, M., Aziz, S., Muhammad, K., & Adhi, M. I. (2012). Macular thickness by age and gender in healthy eyes using spectral domain optical coherence tomography. *PLoS One*, 7(5), e37638.
- Adhi, M., & Duker, J. S. (2013). Optical coherence tomography—current and future applications. *Current Opinion in Ophthalmology*, 24(3), 213.
- Alizadeh, M., Delborde, Y., Ahmadpanah, M., Seifrabiee, M. A., Jahangard, L., Bazzazi, N., & Brand, S. (2021). Non-linear associations between retinal nerve fibre layer (RNFL) and positive and negative symptoms among men with acute and chronic schizophrenia spectrum disorder. *Journal of Psychiatric Research*.
- Andreasen, N. C. (2020). The Core Dimensions of Schizophrenia. In *New Oxford Textbook of Psychiatry* (pp. 565–573). Oxford University Press.
- Andrić-Petrović, S., & Marić, N. P. (2019). Klasifikacija psihotičnih poremećaja-aktuelnosti. *Engrami*, 41(1), 85–100.
- Andric Petrovic, S., Jerotic, S., Mihaljevic, M., Pavlovic, Z., Ristic, I., Soldatovic, I., & Maric, N. P. (2019). Sex differences in facial emotion recognition in health and psychotic disorders. *Cognitive Neuropsychiatry*.
<https://doi.org/10.1080/13546805.2019.1582411>
- Andric, S., Maric, N. P., Mihaljevic, M., Mirjanic, T., & van Os, J. (2016). Familial covariation of facial emotion recognition and IQ in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 246, 52–57.
- Ascaso, F. J., Laura, C., Quintanilla, M. Á., Gutiérrez Galve, L., López-Antón, R., Cristóbal, J. A., & Lobo, A. (2010). Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in patients with schizophrenia: a short report. *The European Journal of Psychiatry*, 24(4), 227–235.
- Ascaso, F. J., Rodriguez-Jimenez, R., Cabezón, L., López-Antón, R., Santabárbara, J., De la Cámara, C., ... Lobo, A. (2015). Retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with schizophrenia: Influence of recent illness episodes. *Psychiatry Research*, 229(1–2), 230–236. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2015.07.028>
- Astrakas, L. G., & Argyropoulou, M. I. (2010). Shifting from region of interest (ROI) to voxel-based analysis in human brain mapping. *Pediatric Radiology*, 40(12), 1857–1867.
- Aumann, S., Donner, S., Fischer, J., & Müller, F. (2019). Optical coherence tomography

- (OCT): principle and technical realization. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology*, 59–85.
- Bannai, D., Lizano, P., Kasetty, M., Lutz, O., Zeng, V., Sarvode, S., ... Clementz, B. (2020). Retinal layer abnormalities and their association with clinical and brain measures in psychotic disorders: A preliminary study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 299, 111061.
- Beer, M. D. (1995). The importance of the social and intellectual contexts in a discussion of the history of the concept of psychosis¹. *Psychological Medicine*, 25(2), 317–321.
- Bell, M. D., Lysaker, P. H., Milstein, R. M., & Beam-Goulet, J. L. (1994). Concurrent validity of the cognitive component of schizophrenia: relationship of PANSS scores to neuropsychological assessments. *Psychiatry Research*, 54(1), 51–58.
- Berrios, G. E., & Marková, I. S. (2021). History of Mental Disorders. In *Oxford Research Encyclopedia of Psychology*.
- Bhati, M. T. (2013). Defining psychosis: the evolution of DSM-5 schizophrenia spectrum disorders. *Current Psychiatry Reports*, 15(11), 409.
- Brill, N., Reichenberg, A., Weiser, M., & Rabinowitz, J. (2008). Validity of the premorbid adjustment scale. *Schizophrenia Bulletin*, 34(5), 981–983.
- Brugger, S. P., & Howes, O. D. (2017). Heterogeneity and homogeneity of regional brain structure in schizophrenia: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 74(11), 1104–1111.
- Budakoglu, O., Ozdemir, K., Safak, Y., Sen, E., & Taskale, B. (2021). Retinal nerve fibre layer and peripapillary vascular density by optical coherence tomography angiography in schizophrenia. *Clinical and Experimental Optometry*, 1–7.
- Cannon, T. D., Chung, Y., He, G., Sun, D., Jacobson, A., Van Erp, T. G. M., ... Heinsen, R. (2015). Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: A multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biological Psychiatry*, 77(2), 147–157. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.023>
- Celik, M., Kalenderoglu, A., Sevgi Karadag, A., Bekir Egilmez, O., Han-Almis, B., & Şimşek, A. (2016). Decreases in ganglion cell layer and inner plexiform layer volumes correlate better with disease severity in schizophrenia patients than retinal nerve fiber layer thickness: Findings from spectral optic coherence tomography. *European Psychiatry*, 32, 9–15. <https://doi.org/10.1016/J.EURPSY.2015.10.006>
- Chen, M. F., Chui, T. Y. P., Alhadeff, P., Rosen, R. B., Ritch, R., Dubra, A., & Hood, D. C. (2015). Adaptive optics imaging of healthy and abnormal regions of retinal nerve fiber bundles of patients with glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual*

Science, 56(1), 674–681.

- Cho, K. I. K., Kwak, Y. Bin, Hwang, W. J., Lee, J., Kim, M., Lee, T. Y., & Kwon, J. S. (2019). Microstructural changes in higher-order nuclei of the thalamus in patients with first-episode psychosis. *Biological Psychiatry*, 85(1), 70–78.
- Chu, E. M. Y., Kolappan, M., Barnes, T. R. E., Joyce, E. M., & Ron, M. A. (2012). A window into the brain: An in vivo study of the retina in schizophrenia using optical coherence tomography. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 203(1), 89–94. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.08.011>
- Collin, G., & Keshavan, M. S. (2018). Connectome development and a novel extension to the neurodevelopmental model of schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 20(2), 101.
- Dekart, R. (2012). *Metafizičke meditacije*. Beograd: Zavod za udžbenike.
- DeLisi, L. E. (1999). Defining the course of brain structural change and plasticity in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 92(1), 1–9.
- DeLisi, L. E., Szulc, K. U., Bertisch, H. C., Majcher, M., & Brown, K. (2006). Understanding structural brain changes in schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(1), 71.
- Demmin, D. L., Davis, Q., Roché, M., & Silverstein, S. M. (2018). Electroretinographic anomalies in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 127(4), 417.
- Dorph-Petersen, K., Pierri, J. N., Wu, Q., Sampson, A. R., & Lewis, D. A. (2007). Primary visual cortex volume and total neuron number are reduced in schizophrenia. *Journal of Comparative Neurology*, 501(2), 290–301.
- Duggal, H. S., Muddasani, S., & Keshavan, M. S. (2005). Insular volumes in first-episode schizophrenia: gender effect. *Schizophrenia Research*, 73(1), 113–120.
- Eranti, S. V, MacCabe, J. H., Bundy, H., & Murray, R. M. (2013). Gender difference in age at onset of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 43(1), 155–167.
- Evangelou, N., & Alrawashdeh, O. S. M. (2016). Anatomy of the Retina and the Optic Nerve. In *Optical coherence tomography in multiple sclerosis* (pp. 3–19). Springer.
- Falkai, P. (2011). A desperate search for biomarkers in schizophrenia. What is going wrong? *World Psychiatry*, 10(1), 38.
- Frederikse, M., Lu, A., Aylward, E., Barta, P., Sharma, T., & Pearlson, G. (2000). Sex differences in inferior parietal lobule volume in schizophrenia. *American Journal of*

Psychiatry, 157(3), 422–427.

- Gaebel, W., Zielasek, J., & Cleveland, H.-R. (2013). Psychotic disorders in ICD-11. *Asian Journal of Psychiatry*, 6(3), 263–265.
- Gardner, D. M., Murphy, A. L., O'Donnell, H., Centorrino, F., & Baldessarini, R. J. (2010). International consensus study of antipsychotic dosing. *American Journal of Psychiatry*, 167(6), 686–693. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09060802>
- Geyman, L. S., Garg, R. A., Suwan, Y., Trivedi, V., Krawitz, B. D., Mo, S., ... Ritch, R. (2017). Peripapillary perfused capillary density in primary open-angle glaucoma across disease stage: an optical coherence tomography angiography study. *British Journal of Ophthalmology*, 101(9), 1261–1268.
- Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Makris, N., Ahern, T., O'Brien, L. M., Caviness Jr, V. S., ... Tsuang, M. T. (2007). Hypothalamic abnormalities in schizophrenia: sex effects and genetic vulnerability. *Biological Psychiatry*, 61(8), 935–945.
- Goldstein, J. M., Seidman, L. J., O'Brien, L. M., Horton, N. J., Kennedy, D. N., Makris, N., ... Tsuang, M. T. (2002). Impact of normal sexual dimorphisms on sex differences in structural brain abnormalities in schizophrenia assessed by magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*, 59(2), 154–164.
- González-López, J. J., Rebolleda, G., Leal, M., Oblanca, N., Muñoz-Negrete, F. J., Costa-Frossard, L., & Álvarez-Cermeño, J. C. (2014). Comparative diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform and retinal nerve fiber layer thickness measures by Cirrus and spectralis optical coherence tomography in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/128517>
- Guloksuz, S., & van Os, J. (2021). En attendant Godot: Waiting for the Funeral of “Schizophrenia” and the Baby Shower of the Psychosis Spectrum. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 816.
- Harrington, A. (2019). *Mind fixers: Psychiatry's troubled search for the biology of mental illness*. WW Norton & Company.
- Harrison, P., Cowen, P., Burns, T., & Fazel, M. (2017). *Shorter Oxford textbook of psychiatry*. Oxford university press.
- Ho, B.-C., Andreasen, N. C., Ziebell, S., Pierson, R., & Magnotta, V. (2011). Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 68(2), 128–137.
- Irle, E., Lange, C., Ruhleder, M., Exner, C., Siemerikus, J., & Weniger, G. (2011). Hippocampal size in women but not men with schizophrenia relates to disorder

- duration. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 192(3), 133–139.
- Jacobi, W. u, & Winkler, H. (1928). Encephalographische studien an schizophreneren. *Archiv Für Psychiatrie Und Nervenkrankheiten*, 84(1), 208–226.
- Jerotic, S., Ignjatovic, Z., Silverstein, S. M., & Maric, N. P. (2020). Structural imaging of the retina in psychosis spectrum disorders: current status and perspectives. *Current Opinion in Psychiatry*, 33(5), 476–483.
- Jerotic, S., Jovanovic, D., Jovandic, Z., Munjiza, A., Knezevic, G., & Miljevic, C. (2015). Testing the domain of working memory and executive function in the context of cognitive functioning in patients with schizophrenia-A pilot study. [Serbo-Croatian]. *Psihijatrija Danas*.
- Jerotić, S., & Marić, N. P. (2018). Structural retinal abnormalities as potential markers for psychosis spectrum disorders. *Medical Youth*, 69(3), 41–47.
<https://doi.org/10.5937/mp69-18765>
- Jerotic, S., Ristic, I., Pejovic, S., Mihaljevic, M., Pavlovic, Z., Britvic, D., ... Maric, N. P. (2020a). Retinal structural abnormalities in young adults with psychosis spectrum disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 98.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109825>
- Joe, P., Ahmad, M., Riley, G., Weissman, J., Smith, R. T., & Malaspina, D. (2018). A pilot study assessing retinal pathology in psychosis using optical coherence tomography: choroidal and macular thickness. *Psychiatry Research*, 263, 158–161.
- Johnstone, E., Frith, C. D., Crow, T. J., Husband, J., & Kreel, L. (1976). Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *The Lancet*, 308(7992), 924–926.
- Kao, Y.-C., Liu, Y.-P., Lien, Y.-J., Lin, S.-J., Lu, C.-W., Wang, T.-S., & Loh, C.-H. (2013). The influence of sex on cognitive insight and neurocognitive functioning in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 44, 193–200.
- Kazakos, C. T., & Karageorgiou, V. (2020). Retinal changes in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis based on individual participant data. *Schizophrenia Bulletin*, 46(1), 27–42.
- Keles Altun, I., Turedi, N., Aras, N., & Ilhan Atagun, M. (2020). Psychopharmacological Signatures in the Retina in Schizophrenia and Bipolar Disorder: An Optic Coherence Tomography Study. *Psychiatria Danubina*, 32(3–4), 351–358.
- Kendler, K. S. (2005). Toward a philosophical structure for psychiatry. *American Journal*

of Psychiatry, 162(3), 433–440.

- Keshavan, M. S., Collin, G., Guimond, S., Kelly, S., Prasad, K. M., & Lizano, P. (2020). Neuroimaging in schizophrenia. *Neuroimaging Clinics*, 30(1), 73–83.
- Ko, F., Muthy, Z. A., Gallacher, J., Sudlow, C., Rees, G., Yang, Q., ... Patel, P. J. (2018). Association of Retinal Nerve Fiber Layer Thinning With Current and Future Cognitive Decline. *JAMA Neurology*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1578>
- Kozub, K. E., Shelepin, I. E., Chomskii, A. N., Sharybin, E. A., & Ivanova, E. A. (2020). A structural and functional study of the retina in patients with schizophrenia. *Oftalmologicheskii Zhurnal*, 4(4), 38–44. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202043844>
- Kuo, S. S., & Pogue-Geile, M. F. (2019). Variation in fourteen brain structure volumes in schizophrenia: A comprehensive meta-analysis of 246 studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 98, 85–94.
- Kurtulmus, A., Elbay, A., Parlakkaya, F. B., Kilicarlan, T., Ozdemir, M. H., & Kirpinar, I. (2020). An investigation of retinal layer thicknesses in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*.
- Kusters, W. (2020). *A Philosophy of Madness: The Experience of Psychotic Thinking*. MIT Press.
- Laursen, T. M., Munk-Olsen, T., & Gasse, C. (2011). Chronic somatic comorbidity and excess mortality due to natural causes in persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *PloS One*, 6(9), e24597.
- Lee, W. W., Tajunisah, I., Sharmilla, K., Peyman, M., & Subrayan, V. (2013). Retinal Nerve Fiber Layer Structure Abnormalities in Schizophrenia and Its Relationship to Disease State: Evidence From Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54(12), 7785. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12534>
- Levitt, J. J., Bobrow, L., Lucia, D., & Srinivasan, P. (2010). A selective review of volumetric and morphometric imaging in schizophrenia. *Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment*, 243–281.
- Lewis, D. A. (2011). Antipsychotic medications and brain volume: do we have cause for concern? *Archives of General Psychiatry*, 68(2), 126–127.
- Lieberman, J. A. (1999). Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? a clinical and neurobiological perspective. *Biological Psychiatry*, 46(6), 729–739. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00147-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00147-X)
- Lieberman, J. A., & First, M. B. (2018). Psychotic disorders. *New England Journal of Medicine*, 379(3), 270–280.

- Liu, Y., Chen, J., Huang, L., Yan, S., Bian, Q., & Yang, F. (2021). Relationships Among Retinal Nerve Fiber Layer Thickness, Vascular Endothelial Growth Factor, and Cognitive Impairment in Patients with Schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 17, 3597.
- Liu, Y., Huang, L., Tong, Y., Chen, J., Gao, D., & Yang, F. (2020). Association of retinal nerve fiber abnormalities with serum CNTF and cognitive functions in schizophrenia patients. *PeerJ*, 8, e9279.
- Lizano, P., Bannai, D., Lutz, O., Kim, L. A., Miller, J., & Keshavan, M. (2019). A Meta-analysis of Retinal Cytoarchitectural Abnormalities in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophrenia Bulletin*.
- Marić, N., Kamer, T., Dani, I., Paunović, V. R., & Falkai, P. (2003). Volumetric analysis of gray matter, white matter and cerebrospinal fluid space in schizophrenia. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo*, 131(1–2), 26–30.
- Maric, N., Popovic, V., Jasovic-Gasic, M., Pilipovic, N., & van Os, J. (2005). Cumulative exposure to estrogen and psychosis: a peak bone mass, case-control study in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 73(2–3), 351–355.
- Matsuda, Y., & Ohi, K. (2018). Cortical gyrification in schizophrenia: current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 1861.
- McCleery, A., & Nuechterlein, K. H. (2019). Cognitive impairment in psychotic illness: Prevalence, profile of impairment, developmental course, and treatment considerations. *Dialogues in Clinical Neuroscience*.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.3/amccleery>
- Mechelli, A., Price, C. J., Friston, K. J., & Ashburner, J. (2005). Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications. *Current Medical Imaging*, 1(2), 105–113.
- Miller, M., Zemon, V., Nolan-Kenney, R., Balcer, L. J., Goff, D. C., Worthington, M., ... Butler, P. D. (2020). Optical coherence tomography of the retina in schizophrenia: Inter-device agreement and relations with perceptual function. *Schizophrenia Research*.
- Mo, S., Phillips, E., Krawitz, B. D., Garg, R., Salim, S., Geyman, L. S., ... Chui, T. Y. P. (2017). Visualization of radial peripapillary capillaries using optical coherence tomography angiography: the effect of image averaging. *PloS One*, 12(1), e0169385.
- Moore, M. T., Nathan, D., Elliott, A. R., & Laubach, C. (1935). Encephalographic studies in mental disease: an analysis of 152 cases. *American Journal of Psychiatry*, 92(1), 43–67.

- Mota, M, Pego, P., Klut, C., Pires, G., & Maia, T. (2017). Retina and Schizophrenia. *J Eye Cataract Surg*, 3, 21.
- Mota, Mafalda, Pêgo, P., Klut, C., Coutinho, I., Santos, C., Pires, G., ... Melo, A. (2015). Evaluation of structural changes in the retina of patients with schizophrenia. *Ophthalmology Research: An International Journal*, 45–52.
- Mtui, E., Gruener, G., & Dockery, P. (2015). *Fitzgerald's Clinical Neuroanatomy and Neuroscience*. Elsevier Health Sciences.
- Munaut, C., Lambert, V., Noël, A., Frankenne, F., Deprez, M., Foidart, J.-M., & Rakic, J.-M. (2001). Presence of oestrogen receptor type β in human retina. *British Journal of Ophthalmology*, 85(7), 877–882.
- Murray, R. M., & Lewis, S. W. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 295(6600), 681–682.
- Nousome, D., Mckean-Cowdin, R., Richter, G. M., Burkemper, B., Torres, M., Varma, R., & Jiang, X. (2021). Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Healthy Eyes of Black, Chinese, and Latino Americans: A Population-Based Multiethnic Study. *Ophthalmology*, 128(7), 1005–1015.
- Ooto, S., Hangai, M., & Yoshimura, N. (2015). Effects of sex and age on the normal retinal and choroidal structures on optical coherence tomography. *Current Eye Research*, 40(2), 213–225. <https://doi.org/10.3109/02713683.2014.952828>
- Pan, J., Zhou, Y., Xiang, Y., & Yu, J. (2018). Retinal nerve fiber layer thickness changes in Schizophrenia: A meta-analysis of case–control studies. *Psychiatry Research*, 270, 786–791.
- Perlini, C., Bellani, M., & Brambilla, P. (2012). Structural imaging techniques in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 126(4), 235–242.
- Popescu, D. P., Flueraru, C., Mao, Y., Chang, S., Disano, J., Sherif, S., & Sowa, M. G. (2011). Optical coherence tomography: fundamental principles, instrumental designs and biomedical applications. *Biophysical Reviews*, 3(3), 155–169.
- Quigley, H. A., Brown, A. E., Morrison, J. D., & Drance, S. M. (1990). The size and shape of the optic disc in normal human eyes. *Archives of Ophthalmology*, 108(1), 51–57.
- Riecher-Rössler, A., Butler, S., & Kulkarni, J. (2018). Sex and gender differences in schizophrenic psychoses—a critical review. *Archives of Women's Mental Health*, 33, Supple, 1–22. <https://doi.org/10.1007/s00737-018-0847-9>
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T. R., Farh, K.-H., Holmans, P. A., ... Huang, H. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic

loci. *Nature*, 511(7510), 421.

- Ristic, I., Andric Petrovic, S., Jerotic, S., Zebic, M., Jovanovic, N., & Maric, N. P. (2020). Psychiatric visit duration during psychotic disorders therapy in Serbia - Is it significantly longer with the administration of a psychosocial intervention Dialog+? *Psihijatrija Danas*, 3.
- Saidha, S., Syc, S. B., Durbin, M. K., Eckstein, C., Oakley, J. D., Meyer, S. A., ... Calabresi, P. A. (2011). Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(12), 1449–1463. <https://doi.org/10.1177/1352458511418630>
- Saidha, S., Syc, S. B., Ibrahim, M. A., Eckstein, C., Warner, C. V, Farrell, S. K., ... Balcer, L. J. (2011). Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain*, 134(2), 518–533.
- Samani, N. N., Proudlock, F. A., Siram, V., Suraweera, C., Hutchinson, C., Nelson, C. P., ... Gottlob, I. (2018). Retinal Layer Abnormalities as Biomarkers of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 44(4), 876–885. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx130>
- Sarkar, S., Rajalakshmi, A. R., Avudaiappan, S., & Eswaran, S. (2021). Exploring the role of macular thickness as a potential early biomarker of neurodegeneration in acute schizophrenia. *International Ophthalmology*, 1–10.
- Sass, L. (2017). *Madness and Modernism: Insanity in the light of modern art, literature, and thought* (Revised).
- Sass, L., Pienkos, E., Skodlar, B., Stanghellini, G., Fuchs, T., Parnas, J., & Jones, N. (2017). EAWE: Examination of Anomalous World Experience. *Psychopathology*. <https://doi.org/10.1159/000454928>
- Schenkel, L. S., & Silverstein, S. M. (2004). Dimensions of premorbid functioning in schizophrenia: A review of neuromotor, cognitive, social, and behavioral domains. *Genetic, Social, and General Psychology Monographs*. <https://doi.org/10.3200/MONO.130.3.241-272>
- Schmitt, J. M. (1999). Optical coherence tomography (OCT): a review. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 5(4), 1205–1215.
- Schönfeldt-Lecuona, C., Kregel, T., Schmidt, A., Kassubek, J., Dreyhaupt, J., Freudenmann, R. W., ... Pinkhardt, E. H. (2019). Retinal single-layer analysis with optical coherence tomography (OCT) in schizophrenia spectrum disorder. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.03.022>

- Scripsema, N. K., Garcia, P. M., Bavier, R. D., Chui, T. Y. P., Krawitz, B. D., Mo, S., ... Panarelli, J. F. (2016). Optical coherence tomography angiography analysis of perfused peripapillary capillaries in primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *57*(9), OCT611–OCT620.
- Sekar, A., Bialas, A. R., De Rivera, H., Davis, A., Hammond, T. R., Kamitaki, N., ... McCarroll, S. A. (2016). Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*, *530*(7589), 177–183. <https://doi.org/10.1038/nature16549>
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., ... Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. In *Journal of Clinical Psychiatry* (Vol. 59, pp. 22–33). [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(99\)80239-9](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(99)80239-9)
- Sheffield, J. M., Karcher, N. R., & Barch, D. M. (2018). Cognitive deficits in psychotic disorders: a lifespan perspective. *Neuropsychology Review*, *28*(4), 509–533.
- Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M., & McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *49*(1–2), 1–52.
- Shepherd, A. M., Laurens, K. R., Matheson, S. L., Carr, V. J., & Green, M. J. (2012). Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *36*(4), 1342–1356.
- Silverstein, S. M. (2016). Visual Perception Disturbances in Schizophrenia: A Unified Model (pp. 77–132). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-30596-7_4
- Silverstein, S. M., Fradkin, S. I., & Demmin, D. L. (2020). Schizophrenia and the retina: towards a 2020 perspective. *Schizophrenia Research*, *219*, 84–94.
- Silverstein, S. M., Paterno, D., Cherneski, L., & Green, S. (2018). Optical coherence tomography indices of structural retinal pathology in schizophrenia. *Psychological Medicine*, *48*(12), 2023–2033. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003555>
- Silverstein, S. M., & Rosen, R. (2015). Schizophrenia and the eye. *Schizophrenia Research: Cognition*, *2*(2), 46–55. <https://doi.org/10.1016/J.SCOG.2015.03.004>
- Singh, S. P., Cooper, J. E., Fisher, H. L., Tarrant, C. J., Lloyd, T., Banjo, J., ... Jones, P. (2005). Determining the chronology and components of psychosis onset: The Nottingham Onset Schedule (NOS). *Schizophrenia Research*, *80*(1), 117–130.
- Smith, R. C., Calderon, M., Ravichandran, G. K., Largen, J., Vroulis, G., Shvartsburd, A., ... Scholar, J. C. (1984). Nuclear magnetic resonance in schizophrenia: a

- preliminary study. *Psychiatry Research*, 12(2), 137–147.
- Tanskanen, P., Ridler, K., Murray, G. K., Haapea, M., Veijola, J. M., Jääskeläinen, E., ... Isohanni, M. K. (2010). Morphometric brain abnormalities in schizophrenia in a population-based sample: relationship to duration of illness. *Schizophrenia Bulletin*, 36(4), 766–777.
- Thorup, A., Petersen, L., Jeppesen, P., Ohlenschläger, J., Christensen, T., Krarup, G., ... Nordentoft, M. (2007). Gender differences in young adults with first-episode schizophrenia spectrum disorders at baseline in the Danish OPUS study. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 195(5), 396–405.
- Tomelleri, L., Jogia, J., Perlini, C., Bellani, M., Ferro, A., Rambaldelli, G., ... Initiative, N. N. of the E. N. (2009). Brain structural changes associated with chronicity and antipsychotic treatment in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 19(12), 835–840.
- Topcu-Yilmaz, P., Aydin, M., & Cetin Ilhan, B. (2019). Evaluation of retinal nerve fiber layer, macular, and choroidal thickness in schizophrenia: spectral optic coherence tomography findings. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 29(1), 28–33.
- Van Erp, T. G. M., Hibar, D. P., Rasmussen, J. M., Glahn, D. C., Pearlson, G. D., Andreassen, O. A., ... Turner, J. A. (2016). Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Molecular Psychiatry*, 21(4), 547–553. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.63>
- Van Haren, N. E. M., Schnack, H. G., Cahn, W., Van Den Heuvel, M. P., Lepage, C., Collins, L., ... Kahn, R. S. (2011). Changes in cortical thickness during the course of illness in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 68(9), 871–880.
- van Mastrigt, S., & Addington, J. (2002). Assessment of premorbid function in first-episode schizophrenia: modifications to the Premorbid Adjustment Scale. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 27(2), 92.
- Van Os, J., Burns, T., Cavallaro, R., Leucht, S., Peuskens, J., Helldin, L., ... Kane, J. M. (2006). Standardized remission criteria in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00659.x>
- Velthorst, E., Levine, S. Z., Henquet, C., de Haan, L., van Os, J., Myin-Germeys, I., & Reichenberg, A. (2013). To cut a short test even shorter: reliability and validity of a brief assessment of intellectual ability in schizophrenia—a control-case family study. *Cognitive Neuropsychiatry*, 18(6), 574–593.
- Velthorst, E., Mollon, J., Murray, R. M., de Haan, L., Germeys, I. M., Glahn, D. C., ... Bernardo, M. (2021). Cognitive functioning throughout adulthood and illness

stages in individuals with psychotic disorders and their unaffected siblings. *Molecular Psychiatry*, 1–15.

Weinberger, D. R. (1987). Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44(7), 660. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800190080012>

World Health Organization. (1993). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders.

World Medical Association. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*, 310(20), 2191–2194.

Yılmaz, U., Küçük, E., Ülgen, A., Özköse, A., Demircan, S., Ulusoy, D. M., & Zararsız, G. (2016). Retinal Nerve Fiber Layer and Macular Thickness Measurement in Patients with Schizophrenia. *European Journal of Ophthalmology*, 26(4), 375–378. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000723>

Zhang, B., Han, M., Tan, S., De Yang, F., Tan, Y., Jiang, S., ... Huang, X.-F. (2017). Gender differences measured by the MATRICS consensus cognitive battery in chronic schizophrenia patients. *Scientific Reports*, 7(1), 1–8.

Zhuo, C., Ji, F., Xiao, B., Lin, X., Chen, C., Jiang, D., ... Xu, Y. (2020). Antipsychotic agent-induced deterioration of the visual system in first-episode untreated patients with schizophrenia maybe self-limited: Findings from a secondary small sample follow-up study based on a pilot follow-up study. *Psychiatry Research*, 286, 112906.

Zhuo, C., Xiao, B., Chen, C., Jiang, D., Li, G., Ma, X., ... Zhou, C. (2020). Antipsychotic agents deteriorate brain and retinal function in schizophrenia patients with combined auditory and visual hallucinations: A pilot study and secondary follow-up study. *Brain and Behavior*, 10(6), e01611.

Biografija autora

Stefan Jerotić je rođen 07.03.1991. u Beogradu gde je završio osnovnu školu i XIV beogradsku gimnaziju. Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu je upisao 2010. godine, a diplomirao je juna 2016. godine sa prosečnom ocenom 9.55. Tokom studija bio je demonstrator na predmetima Histologija sa embriologijom i Patologija. Učestvovao je u izradi studentskih radova na Katedri za medicinsku i kliničku biohemiju i Katedri za psihijatriju. Tokom studija dobitnik je više stipendija: Fonda za mlade talente "Dositeja" Ministarstva omladine i sporta Republike Srbije (2016), Sekretarijata za obrazovanje grada Beograda za najbolje studente iz Beograda (2012), Stipendije Ministarstva prosvete Republike Srbije (2011-2015).

Kao jedan od 100 najbolje diplomiranih studenata, od 2018. godine je zaposlen na Klinici za psihijatriju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Specijalistički ispit iz psihijatrije je položio u aprilu 2021. godine sa odličnom ocenom na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Decembra 2021. godine je izabran u zvanje kliničkog asistenta na Katedri za psihijatriju Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Doktorske studije na Medicinskom Fakultetu Univerziteta u Beogradu, smer neuronauke, upisao je 2016. godine. Od 2018. do 2021. godine je u svojstvu istraživača-saradnika učestvovao na projektu *Horizon 2020* pod nazivom „*Implementation of an effective and cost-effective intervention for patients with psychotic disorders in low and middle income countries in south eastern Europe – IMPULSE study*“. Dobitnik je više priznanja i nagrada: *Early Career Award - Schizophrenia International Research Society* (2021); Prva nagrada za prezentaciju rada *11th Young European Scientist Meeting*, Porto, Portugal (2016); *European Psychiatric Association Book Challenge* – Prva nagrada (2018); Najbolja poster prezentacija – *17. Berlinska škola psihijatrije, Charité, Berlin, Nemačka*. Usavršavao se u međunarodnim školama i radionicama iz oblasti psihijatrije: *"Schizophrenia and related disorders"* Cold Spring Harbor Laboratory, Njujork, SAD, 2018. (dobitnik *Helmsley Scholar* stipendije); *ECNP School of Neuropsychopharmacology*, Oksford, UK, 2018. (dobitnik stipendije); *17. Berlinska škola psihijatrije, Charité, Berlin, Nemačka*, 2017. (dobitnik stipendije); *"How to Evaluate Psychological Interventions Through Systemic Review and Meta-Analysis"*, Vrije Amsterdam University (2021).

U dosadašnjem naučno-istraživačkom radu ispoljio je naročito interesovanje za istraživanje velikih psihijatrijskih poremećaja, pre svega shizofrenije i drugih poremećaja iz spektra psihoza, kao i graničnih područja filozofije i psihijatrije, naročito fenomenološke filozofske tradicije i primene pluralističkih principa u kliničkoj psihijatriji, što je rezultovalo publikovanjem 12 radova *in extenso* u časopisima sa SCI liste.

Oženjen je i otac ćerke.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Стефан Јеротић

Број индекса 2016/5019

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Анализа структуре ретине у Поремећајима
из спектра психозе

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 10.1.2022.

Stefan Jerotic

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Анализа структуре речнице у поремећајима
из спектра психоза

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

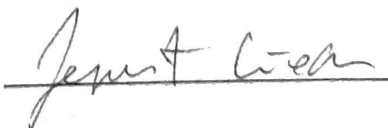
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 10.1.2022.



Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Стефан Јерогић

Број индекса 2016/5019

Студијски програм Неуроизуче

Наслов рада Анализа структуре резине у паретелјима из спектра психоза

Ментор Проф. др Наса Марић Бојовић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 10.1.2022.

Stefan Jerocić