

# Ovisnost o nikotinu i shizofrenija

---

**Rumbak, Rebeka**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:851513>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-17**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET**  
**BIOLOŠKI ODSJEK**

**OVISNOST O NIKOTINU I SHIZOFRENIJA**  
**NICOTINE DEPENDENCE AND SCHIZOPHRENIA**  
**ZAVRŠNI RAD**

**Rebeka Rumbak**  
**Preddiplomski studij Molekularne biologije**  
**(Undergraduate Study of Molecular Biology)**  
**Mentor: Julija Erhardt, v.pred.dr.sc.**

**Zagreb, 2021.**

# SADRŽAJ

SAŽETAK.....	3
POPIS KRATICA .....	4
UVOD .....	4
<b>1. SHIZOFRENIJA .....</b>	<b>5</b>
1.1. Povijest bolesti .....	5
1.2. Etiologija i epidemiologija bolesti .....	6
1.2.1. Genetički čimbenici razvoja shizofrenije .....	6
1.2.2. Okolišni čimbenici razvoja shizofrenije .....	7
1.3. Dijagnoza i karakteristični simptomi .....	9
1.4. Psihopatologija bolesti .....	11
1.4.1. Dopaminergički sustav .....	13
1.4.2. Glutamatergički sustav .....	14
1.4.3. Serotoninergički sustav .....	15
1.4.4. Kolinergički sustav .....	15
1.5. Liječenje .....	16
1.6. Ovisnost o psihoaktivnim tvarima .....	17
<b>2. OVISNOST O NIKOTINU.....</b>	<b>18</b>
2.1. Psihoaktivna supstanca nikotin.....	18
2.2. Načini primjene nikotina .....	20
2.3. Hipoteza samoizlječenja.....	22
2.4. Utjecaj nikotina na negativne simptome shizofrenije .....	23
2.5. Utjecaj nikotina na kognitivne simptome shizofrenije.....	23
2.6. Utjecaj nikotina na nuspojave korištenja antipsihotika .....	25
ZAKLJUČAK.....	26
LITERATURA .....	27
SUMMARY.....	40

## SAŽETAK

Shizofrenija predstavlja ozbiljan psihički poremećaj vrlo teških simptoma. Povijest istraživanja ove bolesti dovela je do spoznaja o njejoj rasprostranjenosti, etiologiji, interakciji uključenih gena i okoliša, kao i rizičnim čimbenicima koji povećavaju vjerojatnost razvoja ove bolesti. Usprkos opisanoj psihopatologiji bolesti, o patogenezi shizofrenije se zna vrlo malo. Istraživanja se aktivno provode na molekularnoj razini te su predloženi brojni potencijalni molekularni mehanizmi. Postavljene hipoteze o razvoju bolesti odnose se na razne neurotransitorske sustave, primarno na dopaminergički, serotoninergički, kolinergički, i glutamatergični sustav. Unatoč tome, bolest se još uvijek liječi isključivo simptomatski. Uz različite pristupe liječenju, najučestalija je farmakološka terapija, no primjena antipsihotika često je popraćena nuspojavama. Među oboljelima od shizofrenije uz uzimanje drugih supstanci značajnije je izražena prevalencija ovisnosti o nikotinu, odnosno pušenje cigareta. O uzroku pozitivne korelacije ove dvije bolesti ne zna se mnogo. Aktualni načini istraživanja primjenjuju komparativni pristup tražeći zajedničke gene i metaboličke puteve. Osim genetičke predispozicije razvoja ovisnosti o nikotinu, jedno od mogućih objašnjenja je i hipoteza samoizlječenja. Ona objašnjava korištenje psihoaktivne supstance nikotina u svrhu olakšavanja negativnih i kognitivnih simptoma, ali i nuspojava antipsihotika. Dakako, bitno je naglasiti kako prividno pozitivan učinak olakšavanjem simptoma jedne bolesti, ne treba biti motivacija za razvijanje druge bolesti dugotrajno štetnih posljedica.

## POPIS KRATICA

PGR/S ( engl. *polygenic risk score* ) – razina poligenetskog rizika

FPE ( engl. *first psychotic episode* ) – prva psihotična epizoda

NMDAR (engl. *N-methyl-D-aspartate receptor* ) – N – metil – D – aspartatni receptori

PFC ( engl. *prefrontal cortex* ) – prefrontalni korteks

PET ( engl. Positron emission tomography ) - pozitronska emisijska tomografija

OCD (engl. *obsessive compulsive disorder*) – opsesivno kompulzivni poremećaj

mAChRs (engl. *muscarinic acetylcholine receptors*) – muskarinski kolinergički receptori

nAChRs (engl. *nicotinic acetylcholine receptors*) - nikotinski kolinergički receptori

WHO ( *World Health Organization* ) – Svjetska zdravstvena organizacija

GWAS ( engl. *Genome Wide Association Study* ) – asocijacijska studija cjelokupnog genoma

DA ( engl. *Dopamine , 3,4-dihydroxyphenethylamine* ) – dopamin, 3,4-dihidroksipentilamin

D1R (engl. *Dopamine 1 Receptor* ) - dopaminski receptor tipa 1

# UVOD

Ovisnost o nikotinu česta je karakteristika oboljelih u mnogim psihijatrijskim slučajevima, a najizraženijom se smatra u bolesnika oboljelih od shizofrenije. Najprije su naznake povezanosti ove dvije bolesti bile neizravne. Početkom 1990-ih godina zasebnim proučavanjem ovisnosti o nikotinu (duhanu) i shizofrenije zaključeno je kako obje uključuju iste psihofiziološke promjene, ali suprotnog učinka. Pionirskim se smatraju radovi Svensson-a i sur., 1990. god. u kojem je naglasak na kateholaminske neurone te Sandyk-a u sur., 1991. god. u kojem se opaža hiperfrontalnost u obje bolesti. Godine 1994. se počinje uočavati pozitivna korelacija između navedenih bolesti te se predlažu potencijalna objašnjenja. Među najznačajnijim prvim radovima se ističe istraživanje Ziedonis-a i sur., 1994. god. Radi se o kliničkoj studiji provedenoj na 265 oboljelih od shizofrenije kojima je utvrđena visoka stopa komorbiditeta pušenja u rasponu od 50-90%, što je više od stope u općoj populaciji koja je iznosila 25,5% (Mendez i sur., 2004.). Upravo je ta činjenica predstavljala okidač za početak intenzivnog istraživanja u svrhu pronalaska objašnjenja uočenog komorbiditeta. Posljednja dostupna, objavljena meta-analiza datira iz 2005. godine, a temelji se na dostupnim podacima akumuliranim u periodu od 10 godina istraživanja. U to vrijeme stopa pušača duhana, odnosno ovisnika o nikotinu u općoj populaciji iznosila je 25% (Mackay i sur., 2002). Rezultati pokazuju da više od 80% osoba s dijagnozom shizofrenije redovito puši duhanske cigarete, dok je stopa prestanka konzumiranja duhanskih proizvoda u osoba oboljelih od shizofrenije 10-20% niža u usporedbi s općom populacijom (de Leon i sur., 2005).

Proučavanje komorbiditeta shizofrenije i ovisnosti o nikotinu i otkrivanje neurobiologije na kojoj se zasniva važno je za bolje razumijevanje patogeneze i psihopatologije shizofrenije, odnosno za razvoj uspješnijih pristupa liječenja.

## 1. SHIZOFRENIJA

### 1.1. Povijest bolesti

Bolest shizofrenija ( grč. *schizophrenia* ) po prvi puta se spominje 1911. godine. Eugen Bleuer upotrebljava riječ shizofrenija (grč. *shisos* – rascjep, *phren* - razum) kako bi naglasio simptom

rascjepa psihičkog i fizičkog doživljaja oboljele osobe, točnije nemogućnosti razlikovanja unutarnjega i vanjskoga svijeta (Kyziridis, 2005.). Naziv je pridružio dotada poznatoj bolesti *dementia precox* smatrajući na temelju kliničkih opservacija prvotni naziv zavaravajućim (Ashok i sur., 2012.). Na samome početku razvoja spoznaje o shizofreniji simptomi su bili podijeljeni na primarne i sekundarne, danas poznate kao pozitivne i negativne simptome (Maatz i sur., 2015.). Nakon definiranja simptoma bolesti ubrzo su započela istraživanja u svrhu pronalaženja njenih potencijalnih uzroka. Već krajem 19. stoljeća predlaže se da postoji genetička predispozicija, to jest uočava se učestala pojava u osoba preosjetljivih na stres. Emil Kraepelin, Adolf Meyer, Harry Stack Sullivan, Ernest Kretschmer, te Kurt Schneider ističu se kao glavni znanstvenici u postavljanju i razumijevanju osnova shizofrenije kao bolesti (Stephan Heckers, 2011.).

## **1.2. Etiologija i epidemiologija bolesti**

Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, *World Health Organization*) iz 2019. godine broj slučajeva shizofrenije u svijetu iznosi oko 20 milijuna, svake od posljednjih 50 godina. (WHO, 2018.). Naime, procjenjuje se da svake godine 1 osoba na 10 000 ljudi razvije shizofreniju, no broj slučajeva je zasigurno veći zbog problema određivanja dijagnoze ili neopažanja simptoma ranijih faza. Analizirajući stopu oboljenja od shizofrenije korištenjem standardiziranih metoda na reprezentativnim uzorcima populacije, zaključilo se da je ona konstantna neovisno o kulturi, vremenu i prostoru. Iako se smatra da bolest pokazuje jednoliku raspodjelu u svijetu, zna se da postoji prostorna prevalencija ovisno o urbaniziranosti prostora. Naime, incidencija shizofrenije veća je u urbanim sredinama (Esan i sur. 2012.), što može biti posljedica veće educiranosti ljudi i time bolje dijagnostike. S druge strane, urbana okolina predstavlja stresniji okoliš koji bi potencijalno mogao doprinijeti razvoju bolesti. Osim navedenoga, poznati su brojni drugi čimbenici koji doprinose razvoju bolesti, a svrstavaju se u dvije glavne skupine: genetičke i okolišne čimbenike.

### **1.2.1. Genetički čimbenici razvoja shizofrenije**

Vežano za razlike u prevalenciji shizofrenije među spolovima, postoje oprečni stavovi. Dok neki autori smatraju kako razlike u prevalenciji između spolova nema (Mueser i sur. 2004.), drugi

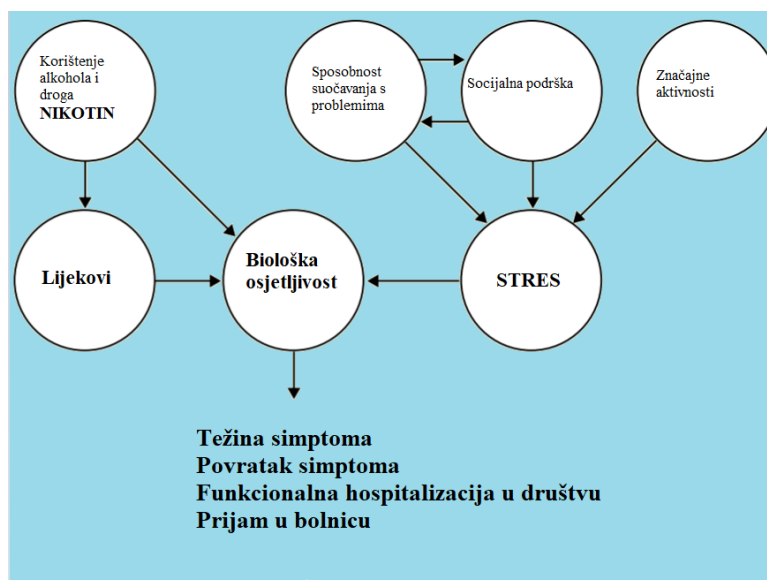
sugeriraju kako je shizofrenija nešto češća kod muškoga spola (Abel i sur., 2010.). Na temelju povišene stope razvoja shizofrenije u članova uže obitelji i u odnosu na opću populaciju, smatra se da je shizofrenija nasljedna u oko 80% slučajeva (Sullivan i sur., 2003.). Najveći rizik je ukoliko je obolio srodnik u prvom koljenu (Ohi i sur., 2020.). Roditelji ili braća i sestre osoba oboljelih od shizofrenije imaju 10 puta veći rizik pojave bolesti nego osobe u općoj populaciji dok je rizik za obolijevanje u djece, roditelja oboljelih od shizofrenije, čak 15 puta veći. Iz poznatih postotaka vjerojatnosti nasljeđivanja shizofrenije; 50 % vjerojatnosti ukoliko su oba roditelja oboljela (McGuffin i sur., 1995.), te 60 – 70 % ako je obolio jednojajčani blizanac, može se naslutiti značaj epigenetske regulacije uvjetovane okolišnim čimbenicima (Cardno i sur., 1999.). Nasljeđivanje bolesti ne prati Mendelov model nasljeđivanja što isključuje mogućnost monogenske podloge, te se shizofrenija smatra, u slučaju da je genetički uvjetovana, polimorfnim poremećajem (Harrison, 2015). Određena istraživanja uputila su na slijedeće gene kandidate uključene u shizofreniju: COMT, DTNBP1, NRG1, RGS4, GRM3, DISC1, G72, DAAO, PP3CC, CHRNA7, Akt1, PRODH2, GAD1, ERBB4, FEZ1, MUTED, MRDS1, BDNF, D2R, D3R, MAO-A, NUR77, kalcion, spinofilin, tirozinhidroksilaza i drugi (Kehavan i sur., 2008; Harrison i sur., 2005.)

### **1.2.2. Okolišni čimbenici razvoja shizofrenije**

Pod pojmom okolišnih čimbenika podrazumijevaju se razni psihološki i biološki čimbenici. Najznačajniji okolišni utjecaj na razvoj shizofrenije je unutar prenatalnog i perinatalnog razdoblja. (Davies, 2020.) Tijekom prenatalnog razdoblja veliki značaj ima fiziološko stanje majke, njene navike i način života. Rizik razvoja shizofrenije u kasnijoj dobi djeteta povećava se ukoliko je majka tijekom trudnoće bila pothranjena (Morgese i sur. 2016.), imala dijabetes (Yamasaki i sur., 2019.), pušila cigarete (Hunter i sur., 2020.), ili bolovala od virusne infekcije (Karlsson i sur. 2020.). Značajan učinak na razvoj shizofrenije u perinatalnom razdoblju imaju komplikacije prilikom poroda, poput stanja hipoksije ili drugih oštećenja mozga djeteta (Hefter i sur., 2018.). Osim u ranom razvoju, okolišni čimbenici imaju značajan učinak tijekom cijeloga života pojedinca. Vrlo aktualna problematika je određivanje uzroka opažene pozitivne korelacije slabijeg ekonomskog statusa i stope obolijevanja od shizofrenije (McGrath i sur., 2008.).



Kao objašnjenje utjecaja okolišnih čimbenika na razvoj shizofrenije na razini pojedinca predložen je model koji objedinjuje stres izazvan okolišnim čimbenicima i urođenu osjetljivost organizma. (Nuechterlein i sur., 1984.). Model je nazvan *Stress-vulnerability model* (Slika 1) i predstavlja okoliš – okoliš interakciju. Osjetljivost je izazvana okolišnim čimbenicima tijekom ranog razvoja pojedinca, a okolišni čimbenici tijekom kasnijeg života dovode do razvoja bolesti. Najznačajniji čimbenici koji povećavaju rizik razvoja shizofrenije su korištenje raznih lijekova i zlouporaba droga, poput kanabisa i kokaina, pa i nikotina kao psihoaktivne supstance u cigaretama (Muser i sur., 2004).



Slika 1. Model koji opisuje interakciju stečene osjetljivosti i trenutnoga stresa (engl. *Stress-vulnerability model*) na razvoj shizofrenije. Model prikazuje pozitivne i negativne čimbenike koji doprinose stresu kao uzročniku shizofrenije kod osoba s biološkom predispozicijom, odnosno osjetljivošću. Preuzeto i prilagođeno iz Muser i sur., 2004.

Recentne studije navode kako odgovor o vjerojatnosti razvoja bolesti zapravo ne ovisi o nijednom zasebnom čimbeniku, već o njihovoj sinergističkoj interakciji. Prepoznavanje okolišnih čimbenika rizika s identificiranom poligenomskom ocjenom rizika (PGR/S, engl. *polygenic risk score*) omogućava precizno individualno predviđanje vjerojatnosti razvoja shizofrenije (Stilo i sur., 2019.).

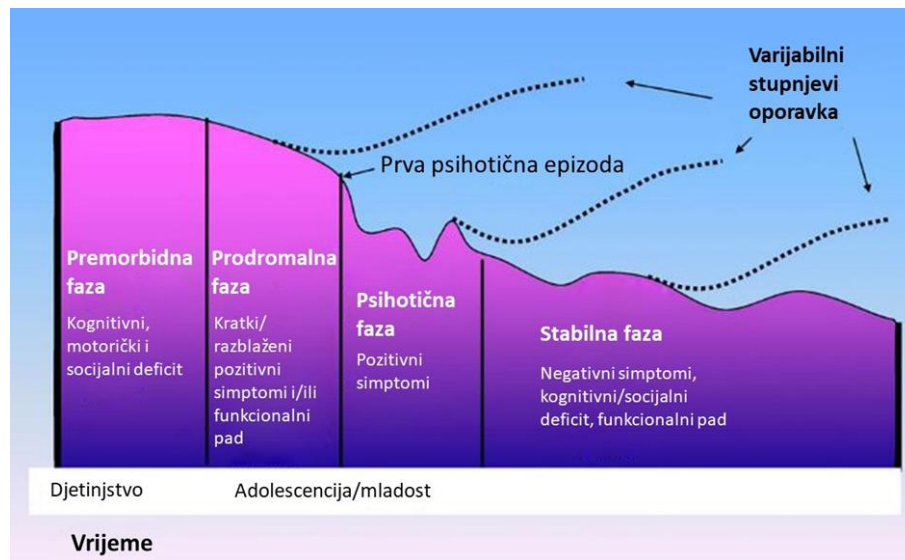
### 1.3. Dijagnoza i karakteristični simptomi

Usprkos intenzivnom proučavanju shizofrenije od njenoga prvog opisivanja do danas, uzroci i patogeneza same bolesti nisu razjašnjeni. Iako postoje predloženi molekularni mehanizmi i potencijalni biomarkeri, u kliničkoj praksi se dijagnoza uspostavlja na temelju opservacije i subjektivno opisanih simptoma pacijenata. Dijagnoza shizofrenije postavlja se prema danas važećim klasifikacijskim sustavima, Međunarodnoj klasifikaciji bolesti 10. revizija (SZO, 2007.) i Dijagnostičkom i statističkom priručniku mentalnih poremećaja udruženja američkih psihijatara (engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition – DSM 5) (APA, 2013). Za postavljanje dijagnoze shizofrenije jasno su definirani kriteriji koji uključuju pojavu određenih simptoma i koji moraju biti prisutni u određenom vremenskom periodu.

MKB-10 dijeli shizofreniju s obzirom na kliničku sliku odnosno prominirajuće simptome na 9 podvrsta: paranoidnu, hebefrenu, katatonu, nediferenciranu, postshizofrenu depresiju, rezidualnu shizofreniju, običnu (simplex) shizofreniju, drugu shizofreniju i nespecificiranu shizofreniju (SZO, 2007.). No, s obzirom da klasični podtipovi shizofrenije slabo opisuju heterogenost shizofrenije, imaju malu dijagnostičku svrhu, te ne pružaju mogućnost ujednačene raspodjele prema podtipovima, uklonjeni su iz najnovije verzije DSM-V (Tandon i sur., 2013). Nadalje, DSM 5 navodi 5 simptoma koja su zajednička spektru psihotičnih poremećaja i moraju biti prisutna za postavljanje dijagnoze: sumanutosti, halucinacije, dezorganizirano mišljenje (govor), znatno dezorganizirano ili abnormalno odstupanje motorike (uključujući i katatoniju) i negativni simptomi.

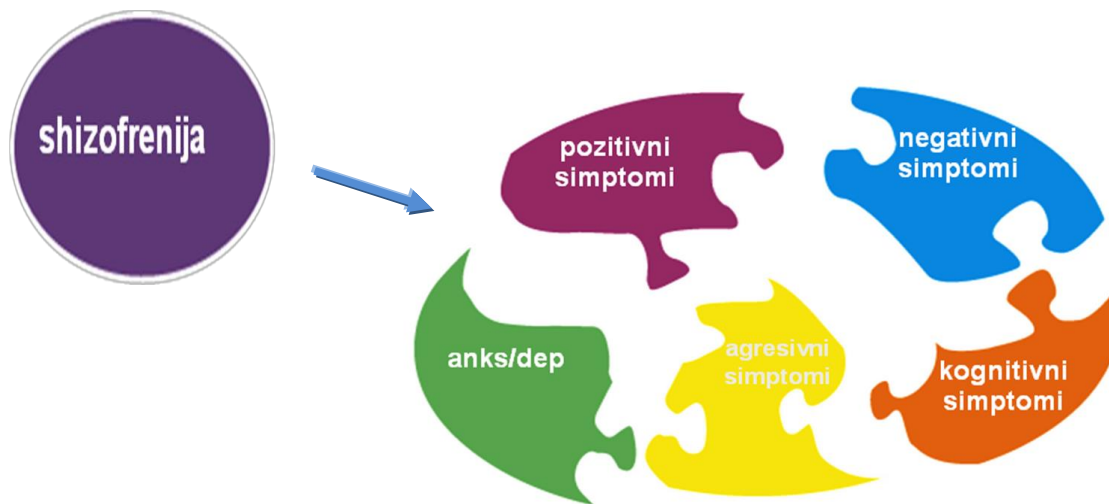
Opažena je razlika u dobi javljanja bolesti između spolova. Kod muškog spola se u pravilu pojavljuje ranije nego kod žena, a prosječna dob pojave prvih uočljivih simptoma je u adolescenciji, između 25 i 30 godina (Hafner i sur., 1997.). Brzina napredovanja bolesti je individualna.

Shizofreniju je najbolje okarakterizirati kao bolest koja ima nekoliko faza: premorbidnu, prodromalnu, akutnu i kroničnu fazu (Wojciak i sur., 2016; Du i sur., 2015.) Faze se međusobno razlikuju prisustvom specifičnih simptoma.



Evolucija shizofrenije s fazama bolesti. Preuzeto i prilagođeno iz rada Tandon i sur. (2009).

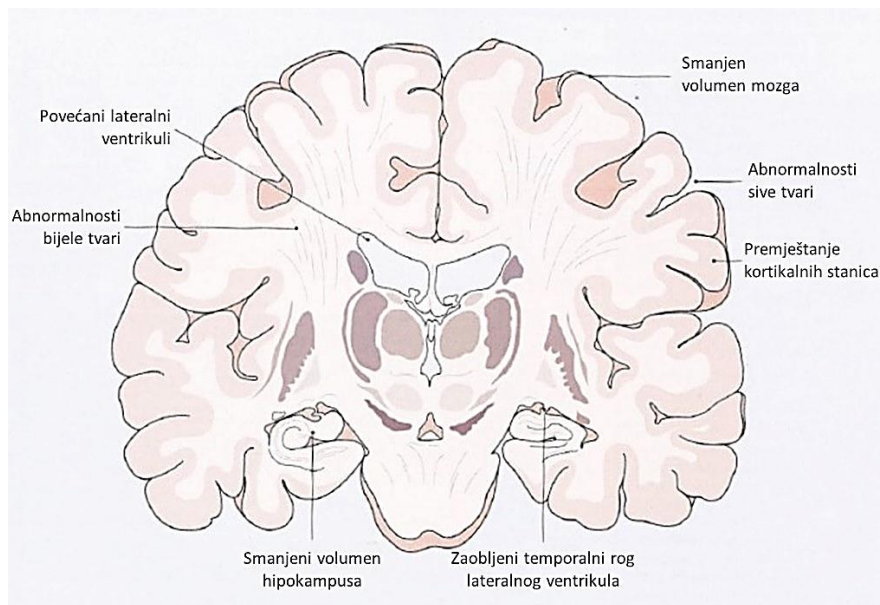
Shizofrenija zapravo predstavlja sindrom okarakteriziran brojnim simptomima, koji su podijeljeni u 5 glavnih kategorija. Pozitivni simptomi shizofrenije uključuju deluzije (sumanutosti), halucinacije, poremećaj mišljenja i govora, i dezorganiziranost pokreta (Schultz i sur., 2007.). Negativni simptomi predstavljaju promjene u nagonu i volji poput niske motivacije i socijalnog povlačenja, siromaštvo ili potpuni nedostatak govora, smanjeni i ograničeni raspon izražavanja osjećaja odnosno ravnodušnos. Poznate su dvije skupine negativnih simptoma, primarni i sekundarni. Primarni negativni simptomi obuhvaćaju alogiju, poremećaj afektivnosti, anhedoniju, avoliciju i apatiju. Sekundarni negativni simptomi su antisocijalnost, depresivnost, akinezija, bradikinezija, i zlouporaba štetnih tvari. (Peralta i sur., 2000: Kirschner i sur., 2016.). Dodatni simptomi shizofrenije su opisani kao kognitivni (spoznajne promjene karakterizirane nedostatkom koncentracije, pažnje, slabim pamćenjem i demencijom), afektivni (poremećaji raspoloženja koji se mogu podijeliti na depresivne i manične simptome) te agresivni simptomi (pojavljuju se kao posljedica neugodnih halucinacija zapovjednog karaktera ili sumanutih ideja, te mogu biti povezani i manifestirati se zbog intoksikacije alkoholom ili drogama).



Simptomi shizofrenije (modificirano prema Stahl, 2008)

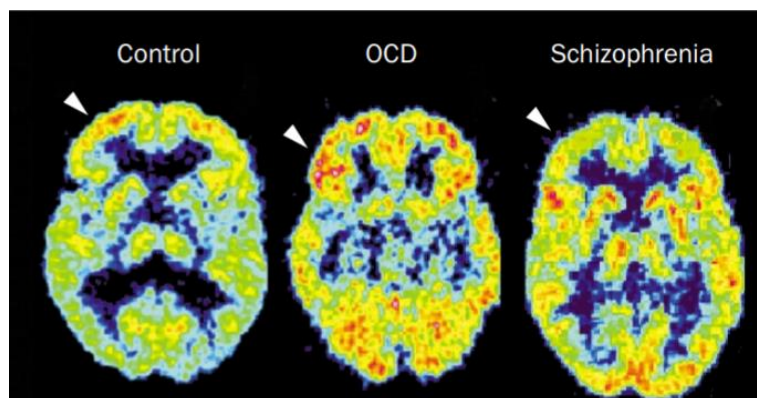
#### 1.4. Psihopatologija bolesti

Kod bolesnika sa shizofrenijom, ali i njihovih bliskih srodnika uočene su neuroanatomske promjene poput povećanja ventrikularnog sustava, to jest lateralnog i trećeg ventrikula, koje se povezuju sa smanjenjem volumena mozga i sive tvari korteksa (McDonald i sur., 2002.). Specifičnije, kod oboljelih od shizofrenije je uočeno smanjenje frontalnih režnjeva, amigdale, hipokampusa, parahipokampusa, talamusa, srednjeg temporalnog režnja, cingulatnog girusa i superiornog temporalnog girusa (Wright i sur., 2000.). Također su utvrđene abnormalnosti u prefrontalnom i temporalnom režnju, talamusu, promjene debljine moždane kore, kao i girifikacije i moždane asimetrije, te mijelinizacije.



Strukturne abnormalnosti mozga u shizofreniji. Preuzeto i prilagođeno iz Stefan i sur. 2002.

Rezultati dobiveni pozitronskom emisijskom tomografijom (PET engl. Positron emission tomography) pokazuju izraženiju aktivaciju frontalnog režnja osobe oboljele od shizofrenije u usporedbi sa zdravom osobom (Slika 2.), no manju u usporedbi sa bolesnikom s opsesivno-kompulzivnim poremećajem (OCD engl. obsessive compulsive disorder) (Mueser i sur., 2004.).



Slika 2. Aktivacija frontalnog režnja osobe oboljele od shizofrenije dobivena pozitronskom emisijskom tomografijom ( PET ) u usporedbi s pozitivnom i negativnom kontrolom. Preuzeto i prilagođeno iz Mueser i sur., 2004.

Na staničnoj razini, postoje dokazi koji idu u prilog povezanosti shizofrenije sa suptilnim promjenama u arhitekturi stanica različitih regija u mozgu (Harrison, 1999; 2000). Tako je određeni broj piramidalnih neurona u hipokampusu i neurokorteksu osoba sa shizofrenijom veličinom manji te ima manje dendritičkih trnova, a uočena je veća gustoća neurona u bijeloj tvari neposredno ispod moždane kore. Također, utvrđeni su neuobičajeno razmješteni ili grupirani neuroni posebice u lamini II entorinalnog korteksa (anteriorni parahipokampalni girus) i u neurokortikalnoj bijeloj tvari, kao i manja gustoća nekih interneurona, posebice parvalbumin-imunoreaktivnih stanica, manji broj neurona u talamusu, a posebno u mediodorzalnom nukleusu i pulvinaru i smanjenje broja i funkcije oligodendrita (Harrison, 1999; 2000).

Za molekularnu podlogu psihopatologije shizofrenije najčešće predlagana neravnoteža odnosno promjene raznih neurotransitorskih sustava. Naime, velik broj dokaza upućuje da su promjene u raznim neurotransitorskim sustavima uključene u procese koji mogu dovesti do razvoja simptoma ove bolesti, uključujući dopaminergički, serotonergički, glutamatergički i kolinergički sustav.

#### **1.4.1. Dopaminergički sustav**

Hipoteza dopaminergičkog puta smatra se glavnim objašnjenjem patofiziologije shizofrenije (Oliver i sur., 2015.). Jedna od glavnih neurokemijskih i neurotransitorskih promjena u shizofreniji su promjene u subkortikalnoj dopaminergičkoj aktivnosti (strijatumu i nukleusu akumbensu) tijekom akutne psihotične faze bolesti, na temelju koje je i uspostavljena dopaminergička teorija shizofrenije (Bray i sur., 2010). Na temelju primijećene korelacije između kliničkih doza antipsihotičkih lijekova i njihove blokade dopaminskih D2 receptora, kao i psihoaktivnog djelovanja lijekova koji potenciraju djelovanje dopamina (Angrist i sur., 1984) predloženo je da su pozitivni simptomi (halucinacije, sumanutosti) povezani s prekomjernim otpuštanjem subkortikalnog dopamina i prekomjernom aktivnosti dopaminskih D2 receptora, dok su negativni i kognitivni simptomi rezultat smanjene aktivnosti dopaminskih D1 receptora u prefrontalnom korteksu (Shen i sur., 2012.). Postoje mišljenja kako dopaminergički sustav mezolimbičkog puta doprinosi pozitivnim, a mezokortikalnog puta negativnim simptomima shizofrenije (Heinz, 2002.). Stoga, prevladava mišljenje da u shizofreniji postoji neravnoteža

između subkortikalnih i kortikalnih dopaminskih sustava, odnosno da su subkortikalne mezolimbiske dopaminske projekcije hiperaktivne (rezultirajući hiperstimulacijom D2 receptora i pojavom pozitivnih simptoma), dok mezokortikalne dopaminske projekcije prema prefrontalnom korteksu su hipoaktivne (rezultirajući hipostimulacijom D1 receptora i pojavom negativnih i kognitivnih simptoma) (Abi-Dargham i sur., 2007; Brisch et al., 2014; Pogarell i sur., 2012; da Silva Alves i sur., 2008.).

Istraživanja također pokazuju kako blokiranje dopaminergičkog sustava mezolimbickog puta dovodi do povećane osjetljivosti sustava nagrade u mozgu, te time i povećane stope uzimanja nikotina kako bi došlo do njegove aktivacije (Nisell i sur., 1994.).

#### **1.4.2. Glutamatergički sustav**

Povezanost glutamatergičkog sustava i shizofrenije pokušava se objasniti smanjenom funkcijom N–metil–D–aspartatnih (NMDAR, engl. *N-methyl-D-aspartate receptor*) glutamatnih receptora, pogotovo u hipokampusu, prefrontalnom korteksu (PFC engl. *prefrontal cortex*) i cerebrospinalnoj tekućini, za koje se smatra da su uključeni u patofiziologiju shizofrenije, s obzirom da antagonisti NMDA receptora kao što su ketamin i PCP uzrokuju simptome slične pozitivnim, negativnim i kognitivnim simptomima shizofrenije (Moghaddam i sur., 2012., Kaminski i sur., 2021; Tsai i sur., 2002; Frohlich i sur., 2014). Post mortem istraživanja podupiru tezu da smanjenja ekspresija i broj glutamatnih receptora u temporalnom režnju (Harrison, 2000; Harrison i sur., 1991; Tsai i sur., 1995.) pridonosi razvoju bolesti. Neka istraživanja su pokazala povišenu razinu ponovne pohrane glutamata u frontalnom i cingulatnom korteksu, te veću gustoću vertikalnih aksona u anteriornom cingulatnom korteksu, što kao posljedicu ima povećanu ekscitotoksičnost (Benes i sur., 2000.). Smatra se da glutamatergička hipoteza može objasniti negativne i kognitivne simptome shizofrenije bolje od dopaminergičke (Frohlich i sur., 2014). Također, smatra se da je NMDA receptor pozitivni regulator otpuštanja GABA-e, te da kao posljedica disfunkcije ekscitacijskih NMDA receptora dolazi do smanjenja inhibicijske funkcije GABA-e (Benes i sur., 2000.).

Nadalje, studije pokazuju kako negativno moduliranje glutamatergične transmisije doprinosi smanjenju žudnje, a time i unosa nikotina kod pušača duhanskih proizvoda (D'Souza, 2013.). Za bolje razumijevanje ovisnosti o nikotinu u kontekstu shizofrenije idealnim kandidatom se doima

upravo glutamatergični sustav. Razvoj lijeka koji bi pravilno regulirao i umanjio prekomjernu neurotransmisiju glutamata čini se pogodnim načinom borbe protiv obiju poremećaja.

#### **1.4.3. Serotoninergički sustav**

U patofiziologiji shizofrenije postoji potencijalna uloga poremećene funkcije serotoninskog sustava. Serotoninska hipoteza nastala je iz istraživanja povezanosti između halucinogenih droga (*dietilamid D-lizerginske kiseline*, LSD) i serotonina. Kasnija ispitivanja pokazala su da dvije glavne skupine psihodeličnih halucinogena, indolamini (npr. LSD) i fenetilamini (npr. meskalin) ispoljavaju svoj središnji učinak preko serotoninskih receptora (Aghajanian i sur., 2004.). Otkriće klopazina, lijeka koji ima odlična antipsihotička svojstva i malu vjerojatnost za ekstrapiramidalne nuspojave u usporedbi s tipičnim antipsihoticima, zbog svojeg mehanizma djelovanja i visokog afiniteta prema serotoninskim receptorima učvrstili su hipotezu o ulozi serotoninskog sustava u shizofreniji (Laruelle i sur., 1996).

Ustanovljeno je i da stresom potaknuta aktivnost dorzolateralne jezgre rafe, kao glavnog izvora serotoninskih neurona, uzrokuje prekomjernu serotoninsku stimulaciju moždanog korteksa u bolesnika sa shizofrenijom, posebice u anteriornom cingulatnom korteksu i dorzolateralnom frontalnom režnju i dovodi do poremećene glutamatergičke signalizacije uzrokujući time smanjeni metabolizam neurona, sinaptičku atrofiju, i smanjenje sive tvari u skladu s principima plastičnosti mozga. Prema tome, normalna dopaminska transmisija u oštećenom cingulatnom korteksu uzrokuje pozitivne simptome, dok smanjena aktivnost frontalnog režnja uzrokuje negativne simptome i kognitivne poremećaje (Eggers, 2012; 2013).

Neuromodularni učinak serotonina na različite neurotransmitore postiže se putem različitih postsinaptičkih serotoninskih receptora. Stoga, učinak serotoninskog sustava izravno ovisi o ravnoteži djelovanja na različite serotoninske receptore.

#### **1.4.4. Kolinergički sustav**

Kolinergički sustav sadrži dvije glavne porodice receptora, nikotinske (nAChRs engl. *nicotinic acetylcholine receptors*) i muskarinske (mAChRs engl. *muscarinic acetylcholine receptors*). Obje porodice su uključene u patofiziologiju shizofrenije, dok se s ovisnošću o nikotinu povezuju samo nikotinski (Jones i sur., 2012.). Dokazano je kako hiperaktivacija muskarinskih receptora dovodi



do povećanog otpuštanja dopamina što dovodi u svezu i dopaminergički put te njegov patofiziološki učinak. Trenutni podaci o raspodjeli i interakciji puteva ukazuju kako kolinergički sustav pozitivno modulira dopaminergički i glutamatergični sustav koji su odgovorni za razvoj psihotičnih simptoma (Scarr i Dean, 2009.). Neki autori (Flores i sur. 1997) čak predlažu da pušenje cigareta rezultira povećanjem eksprimiranih nikotinskih kolinergičkih receptora što dovodi do desenzitizacije kolinergičkog sustava. Time bi hiperaktivacija muskarinskog kolinergičkog puta rezultirala pojačanjem, a nikotinskog kolinergičkog puta smanjenjem težine simptoma shizofrenije (Rand i sur. 1989.).

## 1.5. Liječenje

Zbog prevencije relapsa simptoma i održavanja društvenog funkcioniranja, liječenje shizofrenije traje cijeli život te je pravovremeni početak terapije ključan u prevenciji ireverzibilnih poremećaja ličnosti. Najranije metode liječenja shizofrenije su u kontekstu današnjeg vremena i bioetičke svijesti vrlo diskutabilne i neprimjerene. One, koje su zapamćene najkorištenijima su: psihokirurgija (neurokirurgija) s naglaskom na frontalnu lobotomiju, elektrokonvulzivna terapija, terapija inzulinskim šokom, te stereotaktičke operacije (Gosden, 2001.). Preokret u pristupu liječenju nastao je korištenjem prvog sintetskog lijeka namijenjenog psihozi, tipičnog antipsihotika klorpromazina (Maric i sur., 2016.) i to dva desetljeća nakon što se po prvi puta upotrebio atipični antipsihotik klozapin (Crilly i sur., 2007). Općenito antipsihotici se dijele na tipične i atipične antipsihotike (Meltzer i sur., 2013.), a u novije vrijeme dijele se i na antipsihotike 1., 2. i 3. generacije (Mailman i sur., 2010.). Klozapin predstavlja najučinkovitiji antipsihotik u suzbijanju pozitivnih simptoma shizofrenije (Nucifora i sur., 2017). Prema Američkom psihijatrijskom udruženju (engl. American Psychiatric Association), antipsihotici druge generacije lijekovi su izbora za liječenje shizofrenije. Antipsihotici druge generacije preferiraju se u odnosu na antipsihotike prve generacije, jer su povezani s manjim razvojem ekstrapiramidalnih nuspojava (Patel i sur., 2014).

S obzirom na kompleksnost shizofrenije i raznolikost njenih simptoma, mala je vjerojatnost da će se liječenje shizofrenije svesti na jedan terapijski cilj. Stoga je potrebno biti otvoren za mogućnost da će kombinacija različitih lijekova, ali i drugih tretmana kao što su kognitivna

bihevioralna terapija, integrativna terapija i druge psihosocijalne intervencije biti potrebne za postizanje optimalnih rezultata u liječenju shizofrenije (Ganguly i sur., 2018.).

Uznapredovala znanost i suvremeno liječenje omogućilo je oboljelima od shizofrenije boravak izvan kliničke institucije. (Frese i sur., 2009.), te uz pridržavanje propisane terapije oboljeli pojedinac ima mogućnost vođenja samostalnoga života (Kao i sur., 2014). Usprkos liječenju, prognoza često nije pozitivna. Brojke govore kako je život osobe koja boluje od shizofrenije 20 godina kraći od predstavnika opće populacije (Laursen i sur., 2014). Ispravnoj prognozi doprinosi informacija o predviđanju prve psihotične epizode (FPE, engl. *first psychotic episode* ), odnosno početak pravovremenoga liječenja (Murru i sur., 2018). Također, pokazateljem se može smatrati prevladavanje pozitivnih nad negativnim simptomima (Medved, 2010.).

Poznata je činjenica povećanog korištenja duhanskih proizvoda koji izravno utječu na prisutnost negativnih te neizravno pozitivnih simptoma (Krieger i sur., 2019.). No, ne može se zanemariti štetan utjecaj pušenja cigareta na opće zdravlje, a time i duljinu životnoga vijeka.

## **1.6. Ovisnost o psihoaktivnim tvarima**

U usporedbi s općom populacijom oboljeli od shizofrenije pokazuju veću stopu razvoja ovisnosti o raznim psihoaktivnim supstancama (Volkow, 2009.). Ovisnost o psihoaktivnim tvarima puno je izraženija u oboljelih od shizofrenije kod muškaraca nego kod žena (Abel i sur., 2010.). Oboljeli zloupotrebljavaju razne supstance poput kanabisa, alkohola, kokaina, no nikotin kao glavna psihoaktivna tvar duhanskih proizvoda je najčešće primjenjivana. Zanimljivo je naglasiti kako oboljeli od shizofrenije u usporedbi s općom populacijom konzumiraju veću dozu nikotina iz jednake količine duhanskoga proizvoda (Strand i sur., 2005.). Usporedbom oboljelih od shizofrenije i opće populacije ne mogu se dati jasni odgovori na pitanja uzrokuje li shizofrenija veću potrebu za konzumiranjem psihoaktivnih tvari ili pak individualna potreba za većom konzumacijom psihoaktivnih tvari ( u ovom slučaju nikotina) dovodi do razvoja shizofrenije.

## 2. OVISNOST O NIKOTINU

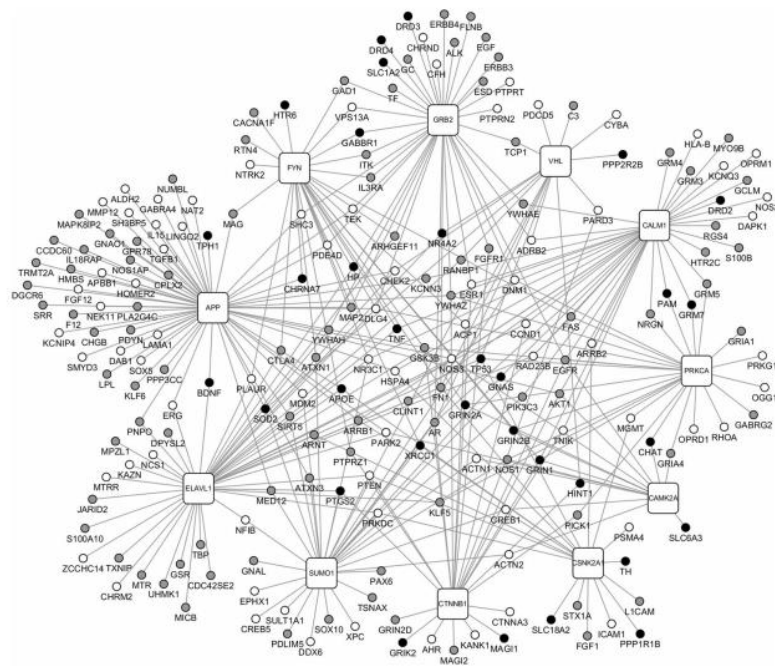
### 2.1. Psihoaktivna supstanca nikotin

Nikotin je kiralni alkaloid ekstrahiran iz lista biljke duhana (*Nicotiana tabacum*). Početak konzumiranja lista duhana sa psihoaktivnim efektom procijenjuje se da je bio prije 8000-6000 godina. Prakticiranje njegova korištenja porijeklom je iz Amerike. Nakon Columbovih otkrića u 16. stoljeću uporaba duhana širi se na čitavu Europu te kasnije i cijeli svijet (Mishra, 2013.). U Europi i Americi prema podacima koje je objavio WHO pušenje cigareta izraženije je u muškoj populaciji (WHO, 2019). Raspodjela prevalencije ovisnosti o nikotinu među spolovima prati onu opaženu kod oboljelih od shizofrenije. No, dok je u Indiji izraženija ovisnost o nikotinu među muškom populacijom, u Bangladešu je kod žena. U oba slučaja konzumiranje duhanskih proizvoda omogućava im veću efikasnost prilikom rada (Mishra, 2013).

Ovisnost o duhanu ozbiljan je, a često prakticiran problem. Ona se poglavito odnosi na ovisnost o glavnoj psihoaktivnoj tvari nikotinu. Nikotin se veže na sve tipove nikotinskih kolinergičkih receptora (nAChRs, engl. *nicotinic acetylcholine receptors*) i to s najvećim afinitetom za  $\alpha 4\beta 2$  receptore (Rosecrans i Young, 2018.). Ovisnost se temelji na aktivaciji sustava nagrade te je aktivacija kod oboljelih od shizofrenije dodatno izražena (Potvin i sur., 2019.).

Utjecaj nikotina na živčani sustav otkriven je već 1905. godine. Nakon toga, 1914. godine je uslijedila specifikacija kolinergičkih receptora. Dale i sur. otkrili su kolinergičke receptore izravno povezane s nikotinom, i nazvali ih nikotinskim kolinergičkim receptorima. U istom periodu, Bernard Katz i John Eccles objašnjavaju ionotropnu prirodu endogene signalizacije navedenih receptora (Changeux, 2012.).

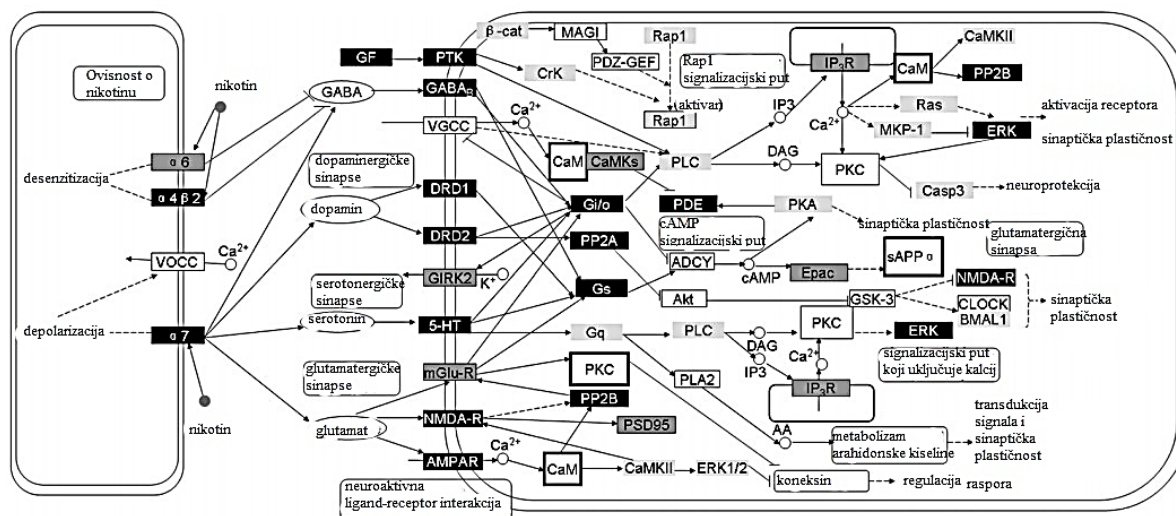
Novija istraživanja otkrivaju brojne gene povezane s ovisnošću o nikotinu i shizofrenijom. Asocijacijskim studijama cjelokupnog genoma (GWAS, engl. *Genome Wide Association Study*) uspostavljena je mreža i put aktivacije gena u shizofreniji i ovisnosti o nikotinu (Slika 3). Prema toj studiji, u ovisnost o nikotinu uključeno je zasebno 8 genskih puteva, u shizofreniju 11, a obje bolesti dijele 12 zajedničkih genskih puteva. Studija je otkrila dijeljene gene shizofrenije i ovisnosti o nikotinu aktivne u dopaminergičkom, glutamatergičkom i kolinergičkom (nikotinskom) sustavu (Hu i sur., 2018.).



Slika 3. Prikaz gena povezanih s ovisnosti o nikotinu, shizofrenijom ili oboje. Ovalnim oblicima naznačeni su geni povezani s obje bolesti. Preuzeto iz Hu i sur., 2018.

Na Slici 3. je vidljiva kompleksna povezanost gena te kako disfunkcija određenog gena, odnosno njegovog proteinskog produkta nije izoliran problem na koji se može zasebno djelovati. Upravo zbog nedostatka specifične mete te nemogućnosti preciznog djelovanja na interakciju više čimbenika potrebna su dodatna istraživanja obećavajućeg pristupa genske terapije.

Stimulacija nAChRs mijenja unutarstaničnu koncentraciju  $Ca^{2+}$  iona što potom utječe na promjenu signalizacije dopaminom, serotoninom i glutamatom (Luo i sur., 2014.). Navedeni neurotransmiteri ključni su u razvoju i liječenju ovisnosti o nikotinu i shizofrenije. Regulacija signalizacije u obje bolesti zasebno te zajedno prikazana je na prilagođenoj slici 4. preuzetoj iz rada Hu i sur., 2018.



Slika 4. Sistematski prikazana mreža molekularnih mehanizama povezanih s ovisnošću o nikotinu i shizofrenijom. Proteini uključeni u shizofreniju naznačeni su bijelo, sivo uključeni u ovisnost o nikotinu, te crno proteini uključeni u obje bolesti. Preuzeto i prilagođeno iz Hu i sur., 2018.

## 2.2. Načini primjene nikotina

Uz razne tradicionalne načine korištenja duhanskih proizvoda, u novije vrijeme broj načina administracije nikotina se drastično povećava. Glavna ideja je razviti manje štetan način primjene nikotina. Motivacija razvoju alternativnih metoda jest velika stopa pušenja cigareta u svijetu, te uznapredovala medicinska znanost koja otkriva štetne utjecaje konzumacije cigareta na opće zdravlje organizma.

Administracija duhana, a time i nikotina u obliku cigareta predstavlja najjednostavniju, najpristupačniju, i najjeftiniju opciju u mnogim državama svijeta. Osobe oboljele o shizofrenije najčešće odabiru upravo primjenu nikotina putem cigareta (Stead i sur., 2012.). Odabir cigareta je najpraktičniji u vidu samodoziranja, jer kontrolom udaha osoba svjesno ili nesvjesno kontrolira količinu unesenog dima, odnosno psihoaktivne tvari nikotina u organizam odnosno mozak (Liakoni i sur., 2020). Studije pokazuju kako je kod pušača broj dnevno konzumiranih cigareta, a time i doza nikotina gotovo konstantna (Ohi i sur., 2019.). Ukoliko je konzumiranje cigareta povezano isključivo s dozom psihoaktivne tvari nikotina, to isključuje bihevioralni karakter

konzumacije iz navike, te je pozitivno u svjetlu razvoja nikotinskih agonista kao potencijalnih lijekova.

U novije vrijeme zbog poznatog štetnog učinka duhanskog dima počinju se razvijati i favorizirati druge metode unosa nikotina bez ili s minimalno štetnih dodatnih spojeva (Paumgarten i sur., 2017.). Provedene su studije kojima se istraživala uspješnost različitih načina primjene nikotina i njihovog štetnog utjecaja na zdravlje. Neki od ispitivanih načina bili su: nargila (Qasim i sur., 2019.), nikotinski flasteri (George i sur., 2000.), duhan za žvakanje (Muthukrishnan i Warnakulasuriya, 2018.), sprej za nos (Depatie i sur., 2002.), e-cigarete (Başaran i sur., 2019), i drugi.

Bitno je naglasiti da niti alternativni načini unosa nikotina nisu bezopasni za zdravlje organizma. Na primjer, poznata je pozitivna korelacija konzumacije duhana za žvakanje i pojavnosti raka grla i kardiovaskularnih problema (Muthukrishnan i Warnakulasuriya, 2018.).

Primjena nikotina u obliku spreja za nos također ima određene nedostatke. Često je zabilježena iritacija nosne šupljine te neodgovarajuća količina unesenog nikotina. S obzirom na kooperativan učinak antipsihotika i nikotina potrebna je metoda unosa koja bi rezultirala konstantnim ili barem samokontroliranim načinom primjene (Depatie i sur., 2002.).

Najkontroliraniju alternativnu administraciju nikotina predstavlja nikotinski flaster. Visoka kontroliranost ostvarena je nemogućnošću samokontroliranja unosa te time točne količine nikotina. Potrebno je odrediti efektivnu dozu nikotina i prilagoditi ju propisanome antipsihotiku (George i sur., 2000.). U radu Barr-a i sur. navodi se da je nikotinski flaster (14 mg) poboljšao pažnju i kogniciju kod oboljelih od shizofrenije, no bez opažene promjene u kontrolnoj grupi zdravih osoba (Barr i sur., 2008.).

E-cigarete (elektroničke cigarete) najbliži su način unosa nikotina klasičnim cigaretama. E-cigarete još uvijek sadrže štetne dodatke nikotinu, no u znatno manjoj količini. Korištenjem e-cigareta omogućena je samokontrola doze unesenog nikotina dubinom udisaja. Također, postoje radovi koji su zabilježili utjecaj primjene e-cigarete na ubrzani metabolizam antipsihotika (Sagud i sur., 2019.).

### 2.3. Hipoteza samoizlječenja

De Leon u svome radu iznosi kako bolesnici sa shizofrenijom počinju konzumirati cigarete prije svoje prve psihotične epizode te da shizofrenija ne dovodi do razvoja ovisnosti (de Leon, 1996). S druge strane, nedetektirani simptomi prodormalne faze mogli bi biti poticaj na razvoj ovisnosti o nikotinu. Iz dostupnih kliničkih studija može se naslutiti da pušenje u shizofreniji označava određeni oblik samoliječenja (Dalack i sur., 1998.), no potrebna su daljnja istraživanja, posebice ona s dužim periodom praćenja i većim uzorkom populacije, kako bi se potvrdila ova hipoteza. Navedenoj hipotezi u prilog ide opažena razlika na morfološkoj razini između oboljelih od shizofrenije ovisnih o nikotinu i onih koji nemaju razvijenu nikotinsku ovisnost. Naime, bolesnici sa shizofrenijom koji su redovito konzumirali duhanske cigarete imali su više sive tvari u superiornom temporalnom girusu i lateralnom prefrontalnom korteksu mozga od oboljelih od shizofrenije bez razvijene ovisnosti o nikotinu (Tregellas i sur., 2007.).

Nadalje, Dalack i sur. u svom radu navode kako prestanak pušenja dovodi do pogoršanja simptoma shizofrenije (Dalack i sur., 1998.). No, ovakav način "liječenja" je isključivo trenutani i simptomatski. Dugotrajno gledano prakticiranje metode samoliječenja nikotinom može rezultirati ozbiljnim posljedicama zbog negativnih učinaka pušenja cigareta na razini čitavog organizma (Goldenberg i sur., 2014). Odnos između ozbiljnosti simptoma shizofrenije i izraženosti ovisnosti o nikotinu nije do kraja jasan, no čini se da je ovisnost o nikotinu učestalija kod pacijenata težih simptoma shizofrenije. S druge strane klinički podaci govore suprotno. Naime, samo rezultati jedne studije upućuju da jačina ovisnosti prati jačinu simptoma shizofrenije, dok rezultati mnogobrojnih istraživanja pokazuju da su simptomi shizofrenije slabiji kod redovitih konzumenata cigareta (Sagud i sur., 2018.).

Hipoteza samoizlječenja sugerira mnogobrojne razloge zašto bi konzumacija cigareta bila metoda autonomnog načina ublažavanja simptoma bolesti, a među najbitnijima se ističe pozitivan utjecaj nikotina na ublažavanje negativnih simptoma shizofrenije, poboljšanje narušene kognicije, te djelomično poništavanje sekundarnih negativnih simptoma koji se javljaju kao nuspojava korištenja antipsihotika namijenjenih prvenstveno liječenju pozitivnih simptoma bolesti.

Usprkos pozitivnom učinku na ublažavanje negativnih simptoma shizofrenije zbog nepovoljnog globalnog učinka na ljudsko tijelo zagovara se prestanak pušenja cigareta u oboljelih od shizofrenije uz zamjenu nekim drugim sigurnijem lijekom (Sagud i sur., 2019.)

## **2.4. Utjecaj nikotina na negativne simptome shizofrenije**

Primarni negativni simptomi shizofrenije predstavljaju najveći problem prilikom razvoja lijekova. Iako je za pozitivne i sekundarne negativne simptome shizofrenije ustanovljena odgovarajuća terapija, rješenje negativnih simptoma ostaje otvorenim pitanjem. Problem je u heterogenosti primarnih negativnih simptoma. Preporučuju se terapije psihosocijalne intervencije, a od farmakološke terapije dopaminski antagonisti za liječenje psihoze (Galderisi i sur., 2018.). Olakšavajući utjecaj nikotina na shizofreniju često je povezivan s njegovim utjecajem na sekundarne negativne simptome. 2020. godine provedena je meta-analiza koja je pokazala kako nema značajne pozitivne korelacije između izraženih primarnih negativnih simptoma i razvijene ovisnosti o nikotinu. Pozitivna korelacija je uočljiva između pozitivnih simptoma i sekundarnih negativnih simptoma kao nuspojave njihova liječenja (Sabe i sur., 2020.).

## **2.5. Utjecaj nikotina na kognitivne simptome shizofrenije**

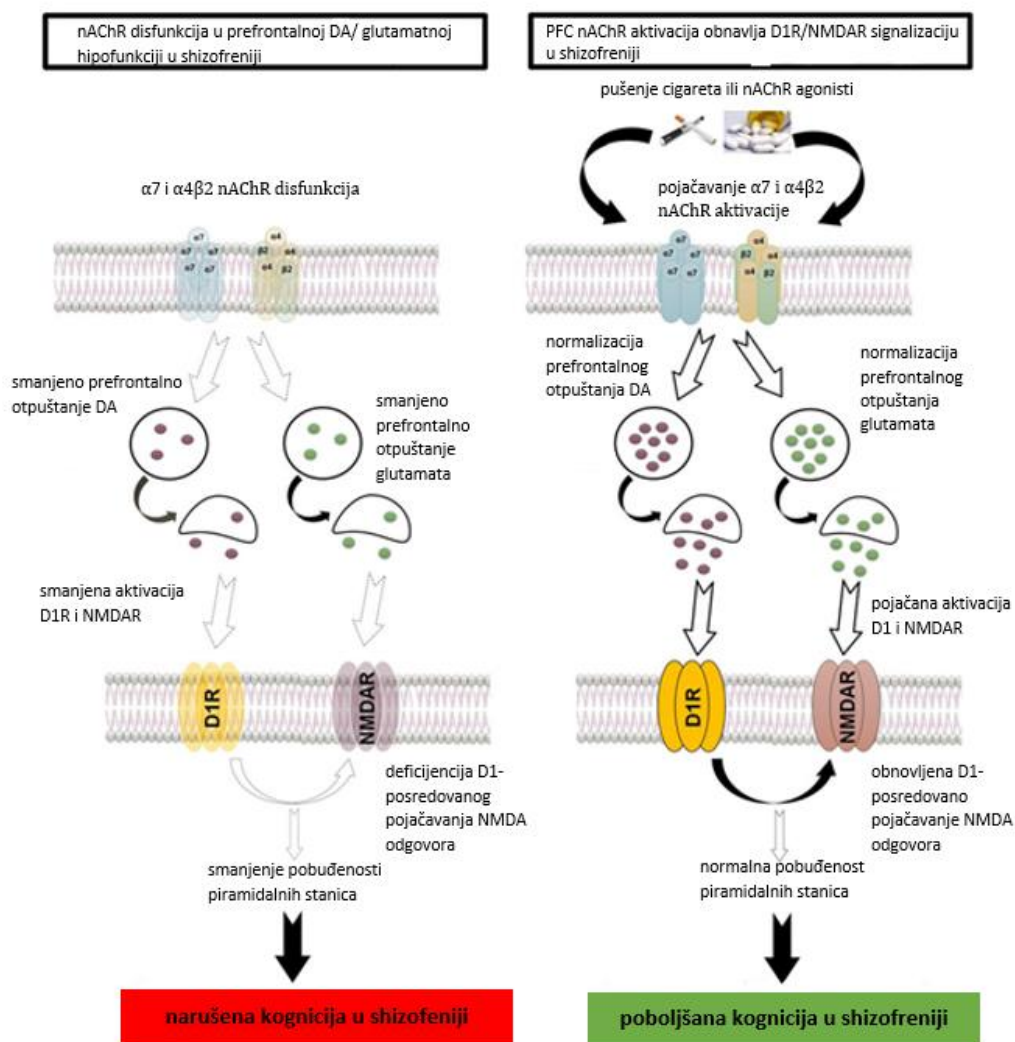
Nikotinu se pripisuje dvojna uloga: osim što dovodi do razvoja ovisnosti, pokazuje i učinak pospješivanja kognicije (Tuesta i sur., 2011.). U oboljelih od shizofrenije izraženi su i kognitivni simptomi. Naime, bolesnici imaju poremećaje pažnje, usporeno procesiranje informacija, poremećaje radne memorije, te nedostatak fleksibilnosti adaptivnim strategijama (Sagud i sur., 2019.).

Levin sa suradnicima među prvima je naglasio potencijal nikotina i nikotinskih liganda kao obećavajućeg načina liječenja kognitivnih simptoma u shizofreniji. Svjestan štetnog djelovanja cigareta, on predlaže korištenje nikotinskih flastera. Ipak, zbog mogućih nuspojava nikotina na razini drugih organskih sustava, za liječenje narušene kognicije u shizofreniji konačno predlaže tkivno specifične lijekove nalik nikotinu (Levin i sur., 1998.).

Rad Parikh-a i sur. predlaže model koji objašnjava učinak pozitivnog djelovanja nikotina ili nikotinskih agonista na poboljšanje narušene kognicije u shizofreniji (Slika 5). U modelu glavnu ulogu imaju prefrontalni nAChRs i ukoliko su oni nefunkcionalni dolazi do DA/glutamatne hipofunkcije. Manje otpuštenje navedenih neurotransmitora dovodi do smanjene signalizacije dopaminskim receptorima D1R (engl. *Dopamine 1 Receptor*) i NMDA receptorima. Sinergističko



smanjivanje D1R i NMDA receptora rezultira smanjenom pobuđenošću PFC, odnosno narušenom kognicijom. S druge strane, izlaganje istih nAChRs nikotinu ili njegovim agonistima, rezultira pojačanom aktivacijom  $\alpha 7$  i  $\alpha 4\beta 2$  nAChRs što povećava aktivnost DA/glutamatnog sustava. Normalizirana razina DA/glutamata obnavlja aktivnost D1R i NMDA receptora. Njihova sinergistička aktivnost postaje dovoljnom za pobuđivanje piramidalnih stanica PFC te je na taj način smanjena narušenost kognicije u shizofreniji (Parikh i sur., 2016.)



Slika 5. Prikaz prefrontalnih nAChRs prilikom narušene kognicije u shizofreniji. Lijevo je prikazan uzrok narušene kognicije, a desno pozitivan učinak nikotina ili nikotinskih agonista u poboljšanju narušene kognicije u shizofreniji. Preuzeto i prilagođeno iz Parikh i sur., 2016.

## 2.6. Utjecaj nikotina na nuspojave korištenja antipsihotika

Zbog opaženog komorbiditeta ovisnosti o nikotinu i shizofrenije, hipoteza samoizlječenja predlaže konzumiranje nikotinskih proizvoda kao metodu samoublažavanja negativnih nuspojava antipsihotika (Barr i sur., 2008.). Oprečno hipotezi samoizlječenja, neki autori navode kako pacijenti konzumiraju nikotin već prilikom prve psihotične epizode (FPE), odnosno prije uporabe antipsihotika (McEvoy i sur., 1999.).

Ublažavanje nuspojava antipsihotika primjenom nikotina objašnjeno je dvama mehanizmima: otpuštanjem dopamina nakon administracije nikotina i smanjenjem koncentracije antipsihotika u plazmi zbog ubrzanja metabolizma korištenog lijeka (Levin & Rezvani 2006).

Ekstrapiramidalni simptomi (EPS, engl. *extrapyramidal symptoms*) kao nuspojave korištenja tipičnih antipsihotika su skup motoričkih simptoma koji se dijele na rane odnosno akutne (distonija, parkinsonizam i akatizija) i kasne odnosno kronične (tardivna diskinezija) (Jesić i sur., 2012). Mehanistički gledano dolazi do neravnoteže dopamina i acetilkolina. Kolinergički sustav postaje prekomjerno aktivan, dok je dopaminergički sustav suprimiran. Neravnoteža je najizraženija u substanciji nigri i bazalnim ganglijima. Nuspojave se mogu izbjeći smanjenjem doze antipsihotika, no problem nastaje kod preosjetljivosti, točnije razvoja EPS ispod efektivne doze antipsihotika. Kao rješenje se koriste antikolinergički lijekovi, no oni također imaju brojne periferne i centralne nuspojave poput problema urinarnog i probavnog sustava, delirija, hipertermije i kognitivnih poteškoća (Pierre i sur., 2005.).

Upravo komplicirano i često neučinkovito određivanje doze pojedinog antipsihotika dovodi do negativnih učinaka i izbjegavanja korištenja ovih lijekova izvan kliničke skrbi. Stoga, pacijenti sa shizofrenijom koji nisu pod strogim nadzorom imaju tendenciju koristiti duhanske proizvode, ponajviše cigarete (Huang, 2019.). Psihoaktivna tvar cigareta, nikotin, ima puferirajući i djelotvoran učinak na pojedine simptome, no njegovo korištenje dakako nije bezazleno.

## ZAKLJUČAK

Duhanski proizvodi s aktivnom tvari nikotinom naizgled simptomatski liječe, to jest ublažavaju stanje shizofrenije. Iako je poznato nepovoljno djelovanje duhanskih proizvoda na zdravlje pušača, štetan utjecaj izoliranog nikotina nije dovoljno istražen. Štetnost cigareta na zdravlje, kvalitetu i duljinu života pojedinca dovoljno je za snažno zagovaranje suzbijanja ovisnosti o nikotinu. U specifičnoj situaciji, uzevši u obzir kvalitetu i duljinu života, malog napretka u liječenu oboljelih od shizofrenije, te nedostatku znanja o uzroku ovisnosti o nikotinu i shizofrenije teško je odlučiti između trenutnog pogodnog ili dugotrajnog štetnog učinka. Potrebna su daljnja istraživanja razvoja antipsihotika sa većom učinkovitošću za liječenje negativnih simptoma kao i bez razvoja značajnih negativnih nuspojava. Do razvoja novih lijekova ili usavršavanja novih metoda liječenja, oboljele od shizofrenije s već razvijenom ovisnošću o nikotinu trebalo bi se usmjeriti na druge načine administracije nikotina te tako smanjiti štetan učinak nusprodukata duhanskoga dima na njihovo opće zdravlje. Prilikom odabira alternativnog načina administracije nikotina trebala bi se obratiti pažnja na efektivnu dozu koja može biti individualna te je uskladiti propisanoj dozi antipsihotika. Bitno je obratiti pažnju na ponovno prilagođavanje lijeka kako prestanak pušenja ne bi rezultirao intoksikacijom ranije propisanim antipsihotikom. Drugi način je propisivanje lijeka za koji se ne predviđa promjena metabolizma prilikom prestanka pušenja. Dakako, ovisnost o nikotinu je zasebna bolest te je ne treba poticati, no zagovaranje prekidanja konzumacije duhanskih proizvoda u oboljelih od shizofrenije ne doima se učinkovitim načinom rješavanja problema zbog mogućnosti povratka i pogoršavanja simptoma shizofrenije. Nadalje, potrebno je istražiti primjenu nikotinskih agonista u svrhu ublažavanja kognitivnih te potencijalno negativnih simptoma. Usprkos malo poznatih činjenica o napretku farmakološkog liječenja kognitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (Levin i Rezvani, 2007.), znanje o genetičkoj podlozi ovisnosti o nikotinu, shizofreniji, te komorbiditetu ovih dviju bolesti ubrzano raste. Poznata mreža gena i genskih produkata prikazana u radu Hu i sur., iz 2018. god. daje nadu za razvoj terapija ovih bolesti na genetičkoj i epigenetičkoj razini, no još uvijek ostaju otvorena brojna pitanja vezana uz etiologiju ovih bolesti, interakcije gena s okolišnim čimbenicima, te odgovora pacijenata na potencijalne metode liječenja.

## LITERATURA

Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(5):417-28. doi: 10.3109/09540261.2010.515205. PMID: 21047156.

Aghajanian GK. Modeling "psychosis" in vitro by inducing disordered neuronal network activity in cortical brain slices. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009 Nov;206(4):575-85. doi: 10.1007/s00213-009-1484-9. Epub 2009 Feb 25. PMID: 19241062.

American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™* (5th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc.. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm> (pristupljeno 20.8.2021.)

Andreasen, N. C., Berríos, G. E., Bogerts, B., Brenner, H. D., Carpenter, W. T., Crow, T. J., ... & van Kammen, D. P. (2012). *Negative versus positive schizophrenia*. Springer Science & Business Media.

Ashok AH, Baugh J, Yeragani VK. Paul Eugen Bleuler and the origin of the term schizophrenia (SCHIZOPRENIEGRUPPE). *Indian J Psychiatry*. 2012 Jan;54(1):95-6. doi: 10.4103/0019-5545.94660. PMID: 22556451.

Barr RS, Culhane MA, Jubelt LE, Mufti RS, Dyer MA, Weiss AP, Deckersbach T, Kelly JF, Freudenreich O, Goff DC, Evins AE. The effects of transdermal nicotine on cognition in nonsmokers with schizophrenia and nonpsychiatric controls. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Feb;33(3):480-90. doi: 10.1038/sj.npp.1301423. Epub 2007 Apr 18. PMID: 17443126.

Başaran R, Güven NM, Eke BC. An Overview of iQOS® as a New Heat-Not-Burn Tobacco Product and Its Potential Effects on Human Health and the Environment. *Turk J Pharm Sci*. 2019 Sep;16(3):371-374. doi: 10.4274/tjps.galenos.2018.79095. Epub 2019 Jul 10. PMID: 32454738.

Begić D. Psihopatologija. ( 2016. ): Zagreb: Medicinska naklada.

Benes FM. Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000 Mar;31(2-3):251-69. doi: 10.1016/s0165-0173(99)00041-7. PMID: 10719152.

Bray NJ, Leweke FM, Kapur S, Meyer-Lindenberg A. The neurobiology of schizophrenia: new leads and avenues for treatment. *Curr Opin Neurobiol.* 2010 Dec;20(6):810-5. doi: 10.1016/j.conb.2010.09.008. Epub 2010 Oct 8. PMID: 20934321.

Brisch R, Saniotis A, Wolf R, Biela H, Bernstein HG, Steiner J, Bogerts B, Braun K, Jankowski Z, Kumaratilake J, Henneberg M, Gos T. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Front Psychiatry.* 2014 May 19;5:47. doi: 10.3389/fpsy.2014.00047. Erratum in: *Front Psychiatry.* 2014;5:110. Braun, Anna Katharina [corrected to Braun, Katharina]; Kumaritlake, Jaliya [corrected to Kumaratilake, Jaliya]. PMID: 24904434.

Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, Venturi P, Jones LA, Lewis SW, Sham PC, Gottesman II, Farmer AE, McGuffin P, Reveley AM, Murray RM. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry.* 1999 Feb;56(2):162-8. doi: 10.1001/archpsyc.56.2.162. PMID: 10025441.

Changeux JP. The nicotinic acetylcholine receptor: the founding father of the pentameric ligand-gated ion channel superfamily. *J Biol Chem.* 2012 Nov 23;287(48):40207-15. doi: 10.1074/jbc.R112.407668. Epub 2012 Oct 4. PMID: 23038257.

Chopko TC, Lindsley CW. Classics in Chemical Neuroscience: Risperidone. *ACS Chem Neurosci.* 2018 Jul 18;9(7):1520-1529. doi: 10.1021/acchemneuro.8b00159. Epub 2018 May 11. PMID: 29695153.

Collinge J, Curtis D. Decreased hippocampal expression of a glutamate receptor gene in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1991 Dec;159:857-9. doi: 10.1192/bjp.159.6.857. PMID: 1665098.

da Silva Alves F, Figue M, van Amelsvoort T, Veltman D, de Haan L. The revised dopamine hypothesis of schizophrenia: evidence from pharmacological MRI studies with atypical antipsychotic medication. *Psychopharmacol Bull.* 2008;41(1):121-32. PMID: 18362875.

Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry.* 1998 Nov;155(11):1490-501. doi: 10.1176/ajp.155.11.1490. PMID: 9812108.

Davies C, Segre G, Estradé A, Radua J, De Micheli A, Provenzani U, Oliver D, Salazar de Pablo G, Ramella-Cravaro V, Besozzi M, Dazzan P, Miele M, Caputo G, Spallarossa C, Crossland G, Ilyas A, Spada G, Politi P, Murray RM, McGuire P, Fusar-Poli P. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020 May;7(5):399-410. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30057-2. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32220288.

Dawe GS, Hwang EH, Tan CH. Pathophysiology and animal models of schizophrenia. *Ann Acad Med Singap*. 2009 May;38(5):425-6. PMID: 19521643.

de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia Research*. 2005 Jul;76(2-3):135-157. DOI: 10.1016/j.schres.2005.02.010. PMID: 15949648.

Dépatie L, O'Driscoll GA, Holahan AL, Atkinson V, Thavundayil JX, Kin NN, Lal S. Nicotine and behavioral markers of risk for schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Neuropsychopharmacology*. 2002 Dec;27(6):1056-70. doi: 10.1016/S0893-133X(02)00372-X. PMID: 12464463.

Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *Biomed Res Int*. 2014;2014:656370. doi: 10.1155/2014/656370. Epub 2014 Jun 3. PMID: 24995318.

D'Souza MS, Markou A. The "stop" and "go" of nicotine dependence: role of GABA and glutamate. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Jun 1;3(6):a012146. doi: 10.1101/cshperspect.a012146. PMID: 23732855.

Du Z. Predisposition to Schizophrenia: An Update of Current Understanding. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Sep;73(1):187-90. doi: 10.1007/s12013-015-0614-8. PMID: 25711187.

Eggers AE. A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses*. 2013 Jun;80(6):791-4. doi: 10.1016/j.mehy.2013.03.013. Epub 2013 Apr 1. PMID: 23557849.

Esan OB, Ojagbemi A, Gureje O. Epidemiology of schizophrenia--an update with a focus on developing countries. *Int Rev Psychiatry*. 2012 Oct;24(5):387-92. doi: 10.3109/09540261.2012.725219. PMID: 23057975.

Flores CM, Dávila-García MI, Ulrich YM, Kellar KJ. Differential regulation of neuronal nicotinic receptor binding sites following chronic nicotine administration. *J Neurochem*. 1997 Nov;69(5):2216-9. doi: 10.1046/j.1471-4159.1997.69052216.x. PMID: 9349569.

Frese FJ 3rd, Knight EL, Saks E. Recovery from schizophrenia: with views of psychiatrists, psychologists, and others diagnosed with this disorder. *Schizophr Bull*. 2009 Mar;35(2):370-80. doi: 10.1093/schbul/sbn175. PMID: 19304812.

Frohlich J, Van Horn JD. Reviewing the ketamine model for schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2014 Apr;28(4):287-302. doi: 10.1177/0269881113512909. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24257811.

Galderisi S, Mucci A, Buchanan RW, Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *Lancet Psychiatry*. 2018 Aug;5(8):664-677. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30050-6. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29602739.

Ganguly P, Soliman A, Moustafa AA. Holistic Management of Schizophrenia Symptoms Using Pharmacological and Non-pharmacological Treatment. *Front Public Health*. 2018 Jun 7;6:166. doi: 10.3389/fpubh.2018.00166. PMID: 29930935.

GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*; 2018 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)).

George TP, Ziedonis DM, Feingold A, Pepper WT, Satterburg CA, Winkel J, Rounsaville BJ, Kosten TR. Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 Nov;157(11):1835-42. doi: 10.1176/appi.ajp.157.11.1835. PMID: 11058482.

Global Burden of Disease [database]. Washington, DC: Institute of Health Metrics; 2019. IHME, accessed 17 July 2021 (pristupljeno 25.8. 2021.)

Goldenberg M, Danovitch I, IsHak WW. Quality of life and smoking. *Am J Addict*. 2014 Nov-Dec;23(6):540-62. doi: 10.1111/j.1521-0391.2014.12148.x. Epub 2014 Sep 25. PMID: 25255868.

Gosden, R. (2001). *Punishing the patient: How psychiatrists misunderstand and mistreat schizophrenia*. Melbourne: Scribe Publications.

Häfner H, an der Heiden W. Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 1997 Mar;42(2):139-51. doi: 10.1177/070674379704200204. PMID: 9067063.

Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*. 2005 Jan;10(1):40-68; image 5. doi: 10.1038/sj.mp.4001558. Erratum in: *Mol Psychiatry*. 2005 Apr;10(4):420. Erratum in: *Mol Psychiatry*. 2005 Aug;10(8):804. PMID: 15263907.

Harrison PJ. Postmortem studies in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2000 Dec;2(4):349-57. doi: 10.31887/DCNS.2000.2.4/pharrison. PMID: 22033474.

Harrison PJ. Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance. *J Psychopharmacol*. 2015 Feb;29(2):85-96. doi: 10.1177/0269881114553647. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25315827.

Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*. 1999 Apr;122 ( Pt 4):593-624. doi: 10.1093/brain/122.4.593. PMID: 10219775.

Heckers S. Bleuler and the neurobiology of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2011 Nov;37(6):1131-5. doi: 10.1093/schbul/sbr108. Epub 2011 Aug 26. PMID: 21873614.

Hefter D, Marti HH, Gass P, Inta D. Perinatal Hypoxia and Ischemia in Animal Models of Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2018 Mar 29;9:106. doi: 10.3389/fpsy.2018.00106. PMID: 29651259.

Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol*. 2015 Feb;29(2):97-115. doi: 10.1177/0269881114563634. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25586400.

Hu Y, Fang Z, Yang Y, Rohlsen-Neal D, Cheng F, Wang J. Analyzing the genes related to nicotine addiction or schizophrenia via a pathway and network based approach. *Sci Rep*. 2018 Feb 13;8(1):2894. doi: 10.1038/s41598-018-21297-x. PMID: 29440730.

Huang H, Dong M, Zhang L, Zhong BL, Ng CH, Ungvari GS, Yuan Z, Meng X, Xiang YT. Psychopathology and extrapyramidal side effects in smoking and non-smoking patients with schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Prog*



Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2019 Jun 8;92:476-482. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.02.011. Epub 2019 Feb 19. PMID: 30794823.

Hunter A, Murray R, Asher L, Leonardi-Bee J. The Effects of Tobacco Smoking, and Prenatal Tobacco Smoke Exposure, on Risk of Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020 Jan 27;22(1):3-10. doi: 10.1093/ntr/nty160. PMID: 30102383.

Jesić MP, Jesić A, Filipović JB, Zivanović O. Extrapyramidal syndromes caused by antipsychotics. *Med Pregl.* 2012 Nov-Dec;65(11-12):521-6. PMID: 23297621.

Jones CK, Byun N, Bubser M. Muscarinic and nicotinic acetylcholine receptor agonists and allosteric modulators for the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2012 Jan;37(1):16-42. doi: 10.1038/npp.2011.199. Epub 2011 Sep 28. PMID: 21956443.

Kaminski J, Mascarell-Maricic L, Fukuda Y, Katthagen T, Heinz A, Schlagenhaut F. Glutamate in the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *Biol Psychiatry.* 2021 Feb 1;89(3):270-277. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.09.001. Epub 2020 Sep 8. PMID: 33129486.

Kao CC, Huang HM. A comparison of the quality of life of patients with schizophrenia in daycare and homecare settings. *J Nurs Res.* 2014 Jun;22(2):126-35. doi: 10.1097/jnr.000000000000026. PMID: 24821420.

Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res.* 2008 Dec;106(2-3):89-107. doi: 10.1016/j.schres.2008.07.020. Epub 2008 Sep 16. PMID: 18799287.

Kirschner M, Aleman A, Kaiser S. Secondary negative symptoms - A review of mechanisms, assessment and treatment. *Schizophr Res.* 2017 Aug;186:29-38. doi: 10.1016/j.schres.2016.05.003. Epub 2016 May 24. PMID: 27230288.

Krieger I, Tzur Bitan D, Comaneshter D, Cohen A, Feingold D. Increased risk of smoking-related illnesses in schizophrenia patients: A nationwide cohort study. *Schizophr Res.* 2019 Oct;212:121-125. doi: 10.1016/j.schres.2019.07.058. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31395488.

Kyziridis TC. Notes on the history of schizophrenia. *German J Psychiatry* 2005;8:42-8.

Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol.* 2014;10:425-48. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657. Epub 2013 Dec 2. PMID: 24313570.

Levin ED, Rezvani AH. Nicotinic interactions with antipsychotic drugs, models of schizophrenia and impacts on cognitive function. *Biochem Pharmacol.* 2007 Oct 15;74(8):1182-91. doi: 10.1016/j.bcp.2007.07.019. Epub 2007 Jul 20. PMID: 17714691.

Levin ED, Rezvani AH. Nicotinic-antipsychotic drug interactions and cognitive function. *EXS.* 2006;98:185-205. doi: 10.1007/978-3-7643-7772-4\_10. PMID: 17019889.

Levin ED, Simon BB. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology (Berl).* 1998 Aug;138(3-4):217-30. doi: 10.1007/s002130050667. PMID: 9725745.

Liakoni E, Nardone N, St Helen G, Dempsey DA, Tyndale RF, Benowitz NL. Effects of Nicotine Metabolic Rate on Cigarette Reinforcement. *Nicotine Tob Res.* 2020 Jul 16;22(8):1419-1423. doi: 10.1093/ntr/ntz210. PMID: 31725872.

Luo X, Huang L, Jia P, Li M, Su B, Zhao Z, Gan L. Protein-protein interaction and pathway analyses of top schizophrenia genes reveal schizophrenia susceptibility genes converge on common molecular networks and enrichment of nucleosome (chromatin) assembly genes in schizophrenia susceptibility loci. *Schizophr Bull.* 2014 Jan;40(1):39-49. doi: 10.1093/schbul/sbt066. Epub 2013 May 12. PMID: 23671194.

Maatz A, Hoff P, Angst J. Eugen Bleuler's schizophrenia--a modern perspective. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015 Mar;17(1):43-9. doi: 10.31887/DCNS.2015.17.1/amaatz. PMID: 25987862.

Mackay, Judith Longstaff & Eriksen, Michael P. (2002). *The tobacco atlas* / Judith Mackay and Michael Eriksen. World Health Organization.

Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des.* 2010;16(5):488-501. doi: 10.2174/138161210790361461. PMID: 19909227.

Maric NP, Jovicic MJ, Mihaljevic M, Miljevic C. Improving Current Treatments for Schizophrenia. *Drug Dev Res.* 2016 Nov;77(7):357-367. doi: 10.1002/ddr.21337. Epub 2016 Sep 16. PMID: 27633376.

McDonald C, Grech A, Touloupoulou T, Schulze K, Chapple B, Sham P, Walshe M, Sharma T, Sigmundsson T, Chitnis X, Murray RM. Brain volumes in familial and non-familial schizophrenic probands and their unaffected relatives. *Am J Med Genet.* 2002 Aug 8;114(6):616-25. doi: 10.1002/ajmg.10604. PMID: 12210275.

McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH. Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1999 Jul 1;46(1):125-9. doi: 10.1016/s0006-3223(98)00377-1. PMID: 10394482.

McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008;30:67-76. doi: 10.1093/epirev/mxn001. Epub 2008 May 14. PMID: 18480098.

McGuffin P, Owen MJ, Farmer AE. Genetic basis of schizophrenia. *Lancet.* 1995 Sep 9;346(8976):678-82. doi: 10.1016/s0140-6736(95)92285-7. PMID: 7658823.

Medved V. (2010.) Neurodegenerativni i neuroprotektivni mehanizmi u nastanku i liječenju shizofrenije. U: Medved V. (ur.) *Suvremeno razumijevanje i liječenje shizofrenije.* Zagreb: Medicinska naklada.

Meltzer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu Rev Med.* 2013;64:393-406. doi: 10.1146/annurev-med-050911-161504. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23020880.

Mendez D, Warner KE. Adult cigarette smoking prevalence: declining as expected (not as desired). *Am J Public Health.* 2004 Feb;94(2):251-2. doi: 10.2105/ajph.94.2.251. PMID: 14759934.

Mishra S, Mishra MB. Tobacco: Its historical, cultural, oral, and periodontal health association. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2013 Jan;3(1):12-8. doi: 10.4103/2231-0762.115708. PMID: 24478974.

Modestin J, Stephan PL, Erni T, Umari T. Prevalence of extrapyramidal syndromes in psychiatric inpatients and the relationship of clozapine treatment to tardive dyskinesia. *Schizophr Res.* 2000 May 5;42(3):223-30. doi: 10.1016/s0920-9964(99)00133-4. PMID: 10785580.

Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2012 Jan;37(1):4-15. doi: 10.1038/npp.2011.181. Epub 2011 Sep 28. PMID: 21956446.

Moghaddam B, Krystal JH. Capturing the angel in "angel dust": twenty years of translational neuroscience studies of NMDA receptor antagonists in animals and humans. *Schizophr Bull*. 2012 Sep;38(5):942-9. doi: 10.1093/schbul/sbs075. Epub 2012 Aug 16. PMID: 22899397.

Morgese MG, Trabace L. Maternal Malnutrition in the Etiopathogenesis of Psychiatric Diseases: Role of Polyunsaturated Fatty Acids. *Brain Sci*. 2016 Jul 27;6(3):24. doi: 10.3390/brainsci6030024. PMID: 27472366; PMCID: PMC5039453.

Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet*. 2004 Jun 19;363(9426):2063-72. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16458-1. PMID: 15207959.

Murru A, Carpiniello B. Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia: A review. *Neurosci Lett*. 2018 Mar 16;669:59-67. doi: 10.1016/j.neulet.2016.10.003. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27717830.

Muthukrishnan A, Warnakulasuriya S. Oral health consequences of smokeless tobacco use. *Indian J Med Res*. 2018 Jul;148(1):35-40. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1793\_17. PMID: 30264752.

Nisell M, Nomikos GG, Svensson TH. Systemic nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens is regulated by nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Synapse*. 1994 Jan;16(1):36-44. doi: 10.1002/syn.890160105. PMID: 8134899.

Nucifora FC Jr, Mihaljevic M, Lee BJ, Sawa A. Clozapine as a Model for Antipsychotic Development. *Neurotherapeutics*. 2017 Jul;14(3):750-761. doi: 10.1007/s13311-017-0552-9. PMID: 28653280.

Nuechterlein KH, Dawson ME. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull*. 1984;10(2):300-12. doi: 10.1093/schbul/10.2.300. PMID: 6729414.

Ohi K, Nishizawa D, Shimada T, Kataoka Y, Hasegawa J, Shioiri T, Kawasaki Y, Hashimoto R, Ikeda K. Polygenetic Risk Scores for Major Psychiatric Disorders Among Schizophrenia Patients, Their First-Degree Relatives, and Healthy Participants. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020 Apr 21;23(3):157-164. doi: 10.1093/ijnp/pyz073. PMID: 31900488.

Parikh V, Kutlu MG, Gould TJ. nAChR dysfunction as a common substrate for schizophrenia and comorbid nicotine addiction: Current trends and perspectives. *Schizophr Res*. 2016 Mar;171(1-3):1-15. doi: 10.1016/j.schres.2016.01.020. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26803692.

Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. *P T*. 2014 Sep;39(9):638-45. PMID: 25210417.

Paumgarten FJR, Gomes-Carneiro MR, Oliveira ACAX. The impact of tobacco additives on cigarette smoke toxicity: a critical appraisal of tobacco industry studies. *Cad Saude Publica*. 2017 Sep 21;33Suppl 3(Suppl 3):e00132415. Portuguese, English. doi: 10.1590/0102-311X00132415. PMID: 28954055.

Peralta V, Cuesta MJ, Martinez-Larrea A, Serrano JF. Differentiating primary from secondary negative symptoms in schizophrenia: a study of neuroleptic-naive patients before and after treatment. *Am J Psychiatry*. 2000 Sep;157(9):1461-6. doi: 10.1176/appi.ajp.157.9.1461. PMID: 10964863.

Pierre JM. Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics : incidence, prevention and management. *Drug Saf*. 2005;28(3):191-208. doi: 10.2165/00002018-200528030-00002. PMID: 15733025.

Pogarell O, Koch W, Karch S, Dehning S, Müller N, Tatsch K, Poepperl G, Möller HJ. Dopaminergic neurotransmission in patients with schizophrenia in relation to positive and negative symptoms. *Pharmacopsychiatry*. 2012 May;45 Suppl 1:S36-41. doi: 10.1055/s-0032-1306313. Epub 2012 May 7. PMID: 22565233.

Potvin S, Dugré JR, Fahim C, Dumais A. Increased Connectivity Between the Nucleus Accumbens and the Default Mode Network in Patients With Schizophrenia During Cigarette Cravings. *J Dual Diagn*. 2019 Jan-Mar;15(1):8-15. doi: 10.1080/15504263.2018.1526432. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30445892.

Qasim H, Alarabi AB, Alzoubi KH, Karim ZA, Alshbool FZ, Khasawneh FT. The effects of hookah/waterpipe smoking on general health and the cardiovascular system. *Environ Health Prev Med*. 2019 Sep 14;24(1):58. doi: 10.1186/s12199-019-0811-y. PMID: 31521105.

Rand MJ. Neuropharmacological effects of nicotine in relation to cholinergic mechanisms. *Prog Brain Res.* 1989;79:3-11. doi: 10.1016/s0079-6123(08)62461-9. PMID: 2685900.

Rosecrans JA, Young R. Discriminative Stimulus Properties of S(-)-Nicotine: "A Drug for All Seasons". *Curr Top Behav Neurosci.* 2018;39:51-94. doi: 10.1007/7854\_2017\_3. PMID: 28391535.

Sabe M, Zhao N, Kaiser S. Cannabis, nicotine and the negative symptoms of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020 Sep;116:415-425. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.07.007. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32679232.

Sagud M, Mihaljevic Peles A, Pivac N. Smoking in schizophrenia: recent findings about an old problem. *Curr Opin Psychiatry.* 2019 Sep;32(5):402-408. doi: 10.1097/YCO.0000000000000529. PMID: 31135490.

Sagud M, Mihaljević-Peles A, Mück-Seler D, Pivac N, Vuksan-Cusa B, Brataljenović T, Jakovljević M. Smoking and schizophrenia. *Psychiatr Danub.* 2009 Sep;21(3):371-5. PMID: 19794359.

Sandyk R, Kay SR. Tobacco addiction as a marker of age at onset of schizophrenia. *Int J Neurosci.* 1991 Apr;57(3-4):259-62. doi: 10.3109/00207459109150699. PMID: 1938168.

Scarr E, Dean B. Role of the cholinergic system in the pathology and treatment of schizophrenia. *Expert Rev Neurother.* 2009 Jan;9(1):73-86. doi: 10.1586/14737175.9.1.73. PMID: 19102670.

Schultz SH, North SW, Shields CG. Schizophrenia: a review. *Am Fam Physician.* 2007 Jun 15;75(12):1821-9. PMID: 17619525.

Stahl SM, Buckley PF. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatr Scand.* 2007 Jan;115(1):4-11. doi: 10.1111/j.1600-0447.2006.00947.x. PMID: 17201860.

Stilo SA, Murray RM. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* 2019 Sep 14;21(10):100. doi: 10.1007/s11920-019-1091-3. PMID: 31522306; PMCID: PMC6745031.

Strand JE, Nybäck H. Tobacco use in schizophrenia: a study of cotinine concentrations in the saliva of patients and controls. *Eur Psychiatry*. 2005 Jan;20(1):50-4. doi: 10.1016/j.eurpsy.2004.09.005. PMID: 15642444.

Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Dec;60(12):1187-92. doi: 10.1001/archpsyc.60.12.1187. PMID: 14662550.

Svensson TH, Grenhoff J, Engberg G. Effect of nicotine on dynamic function of brain catecholamine neurons. *Ciba Found Symp*. 1990;152:169-80; discussion 180-5. doi: 10.1002/9780470513965.ch10. PMID: 2209253.

Svjetska zdravstvena organizacija (2007) 10. Revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema.(kratica: MKB-10) (engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ICD-10).

Šagud, M., Vuksan-Ćusa, B., Jakšić, N. et al. Nicotine dependence in Croatian male inpatients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 18, 18 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1606-1>

Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*. 2009 May;110(1-3):1-23. doi: 10.1016/j.schres.2009.03.005. Epub 2009 Mar 27. PMID: 19328655.

Tandon R. Schizophrenia and Other Psychotic Disorders in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-5: Clinical Implications of Revisions from DSM-IV. *Indian J Psychol Med*. 2014 Jul;36(3):223-5. doi: 10.4103/0253-7176.135365. PMID: 25035542.

Toda M, Abi-Dargham A. Dopamine hypothesis of schizophrenia: making sense of it all. *Curr Psychiatry Rep*. 2007 Aug;9(4):329-36. doi: 10.1007/s11920-007-0041-7. PMID: 17880866.

Tregellas JR, Shatti S, Tanabe JL, Martin LF, Gibson L, Wylie K, Rojas DC. Grey matter volume differences and the effects of smoking on grey matter in schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2007; 97: 242- 249.

Tsai G, Coyle JT. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2002;42:165-79. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.42.082701.160735. PMID: 11807169.

Tuesta LM, Fowler CD, Kenny PJ. Recent advances in understanding nicotinic receptor signaling mechanisms that regulate drug self-administration behavior. *Biochem Pharmacol.* 2011 Oct 15;82(8):984-95. doi: 10.1016/j.bcp.2011.06.026. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21740894.

Volkow ND. Substance use disorders in schizophrenia--clinical implications of comorbidity. *Schizophr Bull.* 2009 May;35(3):469-72. doi: 10.1093/schbul/sbp016. Epub 2009 Mar 26. PMID: 19325163.

Wójciak P, Remlinger-Molenda A, Rybakowski J. Stages of the clinical course of schizophrenia - staging concept. *Psychiatr Pol.* 2016;50(4):717-730. English, Polish. doi: 10.12740/PP/58723. PMID: 27847923.

Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2000 Jan;157(1):16-25. doi: 10.1176/ajp.157.1.16. PMID: 10618008.

Yamasaki S, Ando S, Richards M, Hatch SL, Koike S, Fujikawa S, Kanata S, Endo K, Morimoto Y, Arai M, Okado H, Usami S, Furukawa TA, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K, Nishida A. Maternal diabetes in early pregnancy, and psychotic experiences and depressive symptoms in 10-year-old offspring: A population-based birth cohort study. *Schizophr Res.* 2019 Apr;206:52-57. doi: 10.1016/j.schres.2018.12.016. Epub 2018 Dec 26. PMID: 30594455.

Ziedonis DM, Kosten TR, Glazer WM, Frances RJ. Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry.* 1994 Mar;45(3):204-6. doi: 10.1176/ps.45.3.204. PMID: 7910577.

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia> (pristupljeno 15.8.2021.)

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco> (pristupljeno 21.8.2021.)



## SUMMARY

Schizophrenia is a serious mental disorder with very severe symptoms. The history of research of this disease has led to insights into its prevalence, etiology, interaction of the involved genes with the environment, as well as risk factors that increase the likelihood of its development. Despite the described psychopathology of the disease, very little is known about the pathogenesis of schizophrenia. Research is being actively conducted at the molecular level and a number of potential molecular mechanisms have been proposed. The hypotheses about the development of the disease refer to various neurotransmitter systems, primarily dopaminergic, serotonergic, cholinergic and glutamatergic systems. Despite this, the disease is still treated exclusively symptomatically. With different approaches to treatment, pharmacological therapy is the most common, but the use of antipsychotics is often accompanied by side effects. Among patients with schizophrenia, in addition to taking other substances, the prevalence of nicotine addiction, ie cigarette smoking, is significant. Not much is known about the causes of the positive correlation of these two diseases. Current research methods apply a comparative approach looking for common genes and metabolic pathways. In addition to the genetic predispositions for the development of nicotine addiction, one possible explanation is the self-healing hypothesis. It explains the use of the psychoactive substances nicotine in order to alleviate negative and cognitive symptoms, but also the side effects of antipsychotics. It is important to emphasize that a seemingly positive effect of alleviation of the symptoms of one disease, should be no excuse to develop other diseases with long-term harmful consequences.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Osijeku 1999. godine, gdje sam pohađala III. gimnaziju ( Matematička gimnazija Osijek ) i aktivno trenirala atletiku u Atletskom klubu Slavonija-Žito. Za vrijeme srednjoškolskog obrazovanja posjetila sam Ljetni kamp biotehnologije u Eindhovenu (Nizozemska). Nakon završetka srednje škole upisujem preddiplomski sveučilišni studij Molekularne biologije na Biološkom odsjeku u sklopu Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija aktiviram se u brojnim nastavnim i izvan nastavnim aktivnostima. Članstvom u studentskoj udruzi BIUS sudjelujem u grupama Genetika i Biofoto te pišem za studentski časopis In vivo. Dodatno, pišem i za časopis Gyrus (Hrvatski studentski stručni časopis neuroznanosti). Volontiram pri realizaciji Noći biologije i Noći muzeja (Hrvatski prirodoslovni muzej). Sve tri godine studija sudjelujem u organizaciji studentskog simpozija SiSB-a, prve godine kao volonter, a sljedeće dvije kao član organizacijskog odbora. Aktivno sudjelujem na Simpoziju studenata biologije u Europi (SymBiose), te pohađam ljetnu školu: XVI INTERNATIONAL SUMMER SCHOOL of young scientists «Molecular biology, biotechnology and biomedicine». Na trećoj godini studija sam bila demonstrator na kolegiju Mikrobiologija. Laboratorijsku stručnu praksu sam radila na Institutu Ruđer Bošković, Zavodu za molekularnu medicinu, Laboratoriju za molekularnu neuropsihijatriju. Eksperimentalnom radu se dodatno učim i laboratorijskom praksom na Hrvatskom Institutu za istraživanje mozga ( HIIM ) u Laboratoriju za molekularnu neurofarmakologiju.

S početkom u srednjoj školi pa sve kroz protekle tri godine studija, dobitnica sam stipendije za izvrsnost. Iako kao osoba živim za nova iskustva i raznolikost, iz navedenog se može naslutiti kako je moj glavni interes neuroznanost, specifičnije kognitivna neuroznanost. Ne vjerujem u pojam slobodnog vremena, no osim akademske preokupacije bavim se još sportom i fotografijom te uživam u prirodi i druženju s prijateljima.