



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET

**AGRESIVNOST
I HOSTILNOST
U STRUKTURI
I LEČENJU
SHIZOFRENIH
POREMEĆAJA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: Prof. dr Dragan Mitrović

Kandidat: Vladimir Knežević

Novi Sad, 2014. godine

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani material
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Vladimir Knežević
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof.dr Dragan Mitrović
Naslov rada: NR	Agresivnost i hostilnost u strukturi i lečenju shizofrenih poremećaja
Jezik publikacije: JP	Srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2014.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 8/stranica 123/grafikona 9/ tabela 32/referenci 236)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Psihijatrija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Shizofrenija; Agresija; Antipsihotični agensi; Klozapin; Risperidon
UDK	616.895.8-085.214
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Cilj: U istraživanju je posmatrana učestalost agresivnosti i hostilnosti kod osoba sa shizofrenim poremećajem, zatim povezanost težine kliničke slike shizofrenog poremećaja sa pojavom i stepenom agresivnosti i hostilnosti, povezanost doze ordiniranih antipsihotika sa stepenom agresivnosti i hostilnosti, kao i razlika u specifičnoj antiagresivnoj i antihostilnoj efikasnosti između risperidona i klozapina.</p> <p>Materijal i metode: Ova opservaciona studija je uključila 110 hospitalno lečenih bolesnika sa dijagnozom shizofrenog poremećaja koji su na prijemu u bolnicu imali vrednost ajtema P7 (hostilnost) skale PANSS ≥ 3 i vrednost skale MOAS ≥ 3. Bolesnici su procenjivani skalama PANSS i MOAS svakih sedam dana tokom njihovog bolničkog lečenja.</p> <p>Rezultati: Hostilnost i agresivnost su kao simptomi prisutni kod jedne trećine bolesnika sa dijagnozom shizofrenog poremećaja, a intenziteti hostilnosti i agresivnosti nisu povezani sa težinom kliničke slike poremećaja. Visine doza inicijalno ordiniranih antipsihotika su upravo srazmerne stepenu hostilnosti i agresivnosti bolesnika. Utvrđeno je da postoji specifično antiagresivno i antihostilno dejstvo i klozapina i risperidona, koje je nezavisno od njihovog antipsihotičnog dejstva, a klozapin je tokom posmatranog perioda imao bolju antihostilnu efikasnost.</p>

	<p>Zaključak: Agresivnost i hostilnost predstavljaju često prisutnu, značajnu, ali nezavisnu dimenziju shizofrenog poremećaja, a izbor antipsihotika se pored antipsihotične efikasnosti mora zasnivati i na njihovoj specifičnoj antiagresivnoj efikasnosti.</p>
<p>Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP</p>	<p>15.11.2012.</p>
<p>Datum odbrane: DO</p>	
<p>Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO</p>	<p>predsednik: _____ _____ _____</p> <p>član: _____ _____ _____</p> <p>član: _____ _____ _____</p> <p>član: _____ _____ _____</p> <p>član: _____ _____ _____</p>

University of Novi Sad
ACIMSI
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Vladimir Knezevic
Mentor: MN	Dragan Mitrovic, MD, PhD, Professor, Medical Faculty, University of Novi Sad
Title: TI	Aggression and hostility in the structure and the treatment of schizophrenia
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2014
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	3 Hajduk Veljkova Street, 21000 Novi Sad, Serbia
Physical description: PD	chapters 8/ pages 123 /graphs 9/ tables 32/ references 236

Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Psychiatry
Subject, Key words SKW	Schizophrenia; Aggression; Antipsychotic Agents; Clozapine; Risperidone
UC	616.895.8-085.214
Holding data: HD	Library of the Faculty of Medicine, 3 Hajduk Veljkova Street, Novi Sad
Note: N	
Abstract: AB	<p>Objective: Frequency of aggression and hostility was observed in patients with schizophrenia, as well as the connection of symptom's severity with the appearance and level of aggression and hostility. The connection between the applied doses of antipsychotics with the level of aggression and hostility was observed, as well as differences in the specific antiaggressive and antihostile efficacy of risperidone and clozapine.</p> <p>Materials and Methods: This observational study involved 110 hospitalized patients diagnosed with schizophrenia who had scores ≥ 3 on item P7 (hostility) of PANSS scale and score ≥ 3 on MOAS scale. Patients were evaluated every seven days during their hospitalization.</p> <p>Results: Hostility and aggression were present in one-third of schizophrenic patients on their hospital admission and their intensity was not related to the severity of the symptoms of schizophrenia. The dose of initially administered antipsychotics was proportional to the level of patient's hostility and aggression. It has been found that there is a specific antiaggressive and antihostile efficacy of clozapine and risperidone, which is independent of their antipsychotic efficacy, and that clozapine has a better antihostile efficacy during the observed period.</p> <p>Conclusion: Aggression and hostility are often present, important, but an independent dimension</p>

	of schizophrenia, and the selection of antipsychotic must be based on it's specific antiaggressive efficacy, in addition to it's antipsychotic efficacy.
Accepted on Scientific Board on: AS	15 th November 2012
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: _____ _____ _____ member: _____ _____ _____ member: _____ _____ _____ member: _____ _____ _____ member: _____ _____ _____

SADRŽAJ

1. UVOD.....	5
1.1. SHIZOFRENI POREMEĆAJI.....	5
1.1.1. EPIDEMIOLOGIJA SHIZOFRENOG POREMEĆAJA.....	7
1.1.2. ETIOLOGIJA SHIZOFRENOG POREMEĆAJA.....	8
1.1.3. FAKTORI RIZIKA ZA SHIZOFRENI POREMEĆAJ.....	14
1.1.4. KLINIČKI TOK SHIZOFRENOG POREMEĆAJA.....	14
1.1.5. LEČENJE SHIZOFRENOG POREMEĆAJA.....	15
1.2. AGRESIVNOST.....	17
1.2.1. ETIOLOGIJA AGRESIJE.....	19
1.2.2. FAKTORI RIZIKA ZA AGRESIVNOST U OPŠTOJ POPULACIJI.....	26
1.2.3. AGRESIVNOST U PSIHIJATRIJSKIM POREMEĆAJIMA.....	28
1.2.4. AGRESIVNOST U SHIZOFRENOM POREMEĆAJU.....	30
2. CILJEVI I HIPOTEZE.....	40
3. MATERIJAL I METODE.....	41
3.1. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA.....	41
3.2. KONSTRUKCIJA I NAČIN IZBORA UZORKA.....	45
3.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA.....	47
4. REZULTATI.....	48
4.1. POLNA I STAROSNA STRUKTURA BOLESNIKA SA SHIZOFRENIM POREMEĆAJEM KOJI SU HOSPITALNO LEČENI TOKOM 2012. I 2013. G.....	48
4.2. PRIKAZ ISPITIVANOG UZORKA NA STARTU ISTRAŽIVANJA.....	49
4.2.1. Sociodemografske karakteristike bolesnika koji su ispunili kriterijume za ulazak u istraživanje.....	49
4.2.2. Pregled vrednosti skale PANSS i njene stavke hostilnost kod ispitivane grupe bolesnika na prijemu u bolnicu.....	51

4.2.3. Pregled vrednosti skale MOAS kod ispitivane grupe bolesnika na startu istraživanja.....	52
4.2.4. Povezanost polne strukture uzorka sa težinom kliničke slike shizofrenog poremećaja, intenzitetom agresivnosti i intenzitetom hostilnosti na prijemu na bolničko lečenje.....	53
4.2.5. Povezanost sociodemografskih karakteristika bolesnika sa težinom kliničke slike shizofrenog poremećaja, intenzitetom agresivnosti i intenzitetom hostilnosti.....	54
4.2.6. Povezanost težine kliničke slike, agresivnosti i hostilnosti na startu istraživanja.....	56
4.3. KARAKTERISTIKE TERAPIJE PRIMENJENE NA PRIJEMU U BOLNICU KOD HOSTILNIH I AGRESIVNIH OSOBA SA SHIZOFRENIM POREMEĆAJEM	57
4.3.1. Prikaz inicijalno primenjene terapije.....	57
4.3.2. Razlike u psihopatološkim karakteristikama na prijemu u bolnicu u odnosu na vrstu inicijalno primenjenog antipsihotika.....	58
4.3.3. Povezanost doza primenjenih psihofarmaka sa težinom kliničke slike shizofrenog poremećaja na prijemu u bolnicu.....	59
4.3.4. Povezanost doza primenjenih psihofarmaka sa stepenom agresivnosti i stepenom hostilnosti kod bolesnika na prijemu u bolnicu.....	59
4.3.5. Deskriptivna statistika sociodemografskih karakteristika ispitanika koji koriste risperidon.....	61
4.3.6. Deskriptivna statistika sociodemografskih karakteristika ispitanika koji su koristili klozapin.....	61
4.3.7. Razlike u sociodemografskim karakteristikama između ispitanika koji su koristili risperidon i ispitanika koji su koristili klozapin.....	62
4.3.8. Razlike u težini kliničke slike, agresivnosti i hostilnosti na prijemu u bolnicu između grupe lečene klozapinom i grupe lečene risperidonom.....	63
4.4. PRIKAZ VREDNOSTI SKALA KLINIČKE PROCENE NA ŠEST PROTOKOLOM DEFINISANIH MERENJA	64

4.5. PRIKAZ DOZA PSIHOFARMAKA NAKON PET NEDELJA.....	67
4.6. EFIKASNOST RISPERIDONA I KLOZAPINA NAKON PRVE NEDELJE.....	68
4.6.1. Efikasnost risperidona u antipsihotičnom, antiagresivnom i antihostilnom dejstvu nakon prvih sedam dana lečenja.....	68
4.6.2. Efikasnost klozapina u antipsihotičnom, antiagresivnom i antihostilnom dejstvu nakon prvih sedam dana lečenja.....	69
4.6.3. Razlike u antipsihotičnoj efikasnosti između klozapina i risperidona dejstvu nakon sedam dana lečenja.....	70
4.6.4. Razlike u antihostilnoj efikasnosti između klozapina i risperidona nakon sedam dana lečenja.....	71
4.6.5. Razlike u antiagresivnoj efikasnosti između klozapina i risperidona nakon sedam dana lečenja.....	72
4.7. EFIKASNOST RISPERIDONA I KLOZAPINA NAKON PET NEDELJA.....	73
4.7.1. Efikasnost risperidona u antipsihotičnom, antihostilnom i antiagresivnom dejstvu nakon pet nedelja lečenja	73
4.7.2. Efikasnost klozapina u antipsihotičnom, antihostilnom i antiagresivnom dejstvu nakon pet nedelja lečenja.....	73
4.7.3. Poređenje antipsihotične efikasnosti klozapina i risperidona nakon pet nedelja.....	77
4.7.4. Poređenje antihostilne efikasnosti klozapina i risperidona.....	78
4.7.5. Poređenje antiagresivne efikasnosti klozapina i risperidona.....	79
4.7.6. Razlike u antihostilnoj efikasnosti klozapina i risperidona u pogledu dinamike redukcije hostilnosti kroz svih šest merenja.....	80
4.7.7. Razlike u antipsihotičnoj efikasnosti klozapina i risperidona u pogledu dinamike redukcije skale PANSS kroz svih šest merenja.....	83
4.7.8. Razlike u antiagresivnoj efikasnosti klozapina i risperidona u pogledu dinamike redukcije skale MOAS kroz svih šest merenja.....	85
4.8. DOZE ANTIPSIHOTIKA NA KRAJU PETONEDELJNOG LEČENJA.....	87
4.8.1 Povezanost doze antipsihotika na poslednjem merenju sa veličinom redukcije hostilnosti i agresivnosti kod konkretnog pacijenta.....	87

5. DISKUSIJA.....	88
6. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA.....	100
7. ZAKLJUČCI.....	101
8. LITERATURA.....	103

1.UVOD

1.1. SHIZOFRENI POREMEĆAJI

Shizofreni poremećaj je klinički sindrom varijabilnog psihopatološkog ispoljavanja koji uključuje kogniciju, emocije, percepciju i ponašanje pacijenata. Manifestacije shizofrenije se razlikuju kod različitih osoba, kao i kod iste osobe tokom trajanja poremećaja. Simptomatika je gruba i pretežno dugotrajna, nastaje najčešće pre 25. godine i zahvata osobe svih socijalnih kategorija. Rasprostranjeno ignorisanje ovog poremećaja dovodi do neadekvatnog tretmana i socijalnih teškoća, zbog čega trpe pacijenti i njihove porodice (1).

Tokom poslednjih decenija je došlo napretka u znanju o shizofrenom poremećaju. Međutim, koncept shizofrenije kao entiteta koji je preživio više od veka je i dalje kontraverzan, nezadovoljavajuć, kako za kliničare tako i za istraživače. Centralni problem u napretku u ovoj oblasti je nepostojanje integrisanog modela koji uključuje sve poznate činjenice o ovom poremećaju (2).

U literaturi možemo pronaći samo određen broj činjenica o shizofrenom poremećaju koje imaju visok stepen replikabilnosti i koje su specifične za ovaj poremećaj (3):

1. godišnja incidenca se kreće od 8 do 40 na 100 000 ljudi i slična je u svim krajevima sveta.
2. nasleđe je značajan etiološki factor, tako da genetski faktori u najvećoj meri (do 80%) doprinose varijabilnosti koja se pojavljuje u poremećaju.
3. ukupna zapremina mozga pacijenata je smanjena, a lateralna i treća moždana komora su veće, u poređenju sa opštom populacijom.
4. poremećaj je karakterisan mešavinom pozitivnih, negativnih, kognitivnih i afektivnih simptoma.
5. simptomi su različiti kod različitih pacijenata, ali i kod istog pacijenta tokom trajanja poremećaja.
6. psihotični simptomi uobičajeno nastaju tokom adolescencije i ranog odraslog doba, kod muškaraca ranije u odnosu na žene.
7. kod bolesnika postoje signifikantne premorbidne promene kognicije, emocija, percepcije i ponašanja.

U literaturi postoji subkategorizacija simptoma shizofrenije na: pozitivne, negativne, kognitivne, agresivne i afektivne simptome, mada ove subkategorije nisu formalno prepoznate kao deo dijagnostičkih kriterijuma za shizofreni poremećaj. Postoji preklapanje ovih pet dimenzija poremećaja, pa se tako pojedini simptomi ne nalaze samo u jednoj od pomenutih subkategorija (4). Pozitivni simptomi shizofrenije poput sumanutosti i čulnih obmana, koji deluju dramatičnije i odlikuju relapse, dovode do mnogo manjeg onesposobljavanja obolelih nego negativni i kognitivni simptomi ovog poremećaja (1).

Značajan literaturni podatak je i da samo polovina pacijenata obolelih od shizofrenije dobija psihijatrijski tretman, uprkos ozbiljnosti poremećaja (1).

1.1.1. EPIDEMIOLOGIJA SHIZOFRENOG POREMEĆAJA

Poznavanje epidemiologije shizofrenog poremećaja je u poslednje dve decenije doživelo značajan napredak zahvaljujući primeni savremene metodologije istraživanja.

Procenjuje se da se životna prevalenca shizofrenog poremećaja nalazi u opsegu od 0,6 do 1,9 procenata, a da se godišnja incidenca kreće od 0,5 do 5 na 10 000 ljudi. Životna prevalenca za ovaj poremećaj je procenjena na 1 procenat u Sjedinjenim Američkim Državama (1).

Point prevalenca, koja se definiše kao udeo osoba iz opšte populacije koje u jednom trenutku boluju od određene bolesti, za shizofreni poremećaj iznosi 5 na 1000 ljudi (5). Point prevalenca za shizofreniju je deset puta veća od godišnje incidence, što ukazuje na hroničnu prirodu ovog poremećaja (6,7).

Vrhunac morbiditeta je u ranom odrasлом dobu, između 15. i 24. godine. Prevalenca je podjednaka za oba pola ali se muškarci i žene razlikuju u pogledu početka i toka poremećaja (1). Poremećaj najčešće počinje u periodu od 10. do 25. godine kod muškaraca i u periodu od 25. do 35. godine kod žena, a procenjuje se da kod oko 3-10% žena bolest nastaje nakon 40. godine (1). Postoje istraživanja u kojima se navodi i podatak da muškarci imaju 30-40% veći životni rizik od oboljevanja (8).

Procenjuje se da je nastanak poremećaja kod jedne polovine pacijenata akutan, a da kod druge polovine pacijenata postoji dug prodrom, kao i da negativni simptomi nastaju 5 godina pre prve psihotične epizode (9).

Poznat je i podatak da osobe obolele od shizofrenog poremećaja imaju veću stopu mortaliteta u odnosu na opštu populaciju, što se objašnjava većom stopom povređivanja i telesnih bolesti. Skoro 80% osoba sa shizofrenim poremećajem ima značajnu komorbidnu bolest, a do 50% ovih bolesti može biti nedijagnostikovano (1).

Životna prevalenca za zloupotrebu psihoaktivnih supstanci u shizofrenom poremećaju, isključujući duvan, je veća od 50%. Poznato je da zloupotreba alkohola povećava rizik za hospitalizaciju i da je povezana sa nepovoljnim socijalnim funkcionisanjem osoba sa shizofrenim poremećajem.

1.1.2. ETIOLOGIJA SHIZOFRENOG POREMEĆAJA

Genetski faktori

Shizofreni poremećaj češće nastaje u osoba koje imaju obolele srodnike, a verovatnoća da će osoba oboleti je u pozitivnoj korelaciji sa stepenom srodstva sa obolelim srodnikom. Kod monozigotnih blizanaca postoji oko 50% konkordantnosti, što ukazuje da genetski vulnerabilne osobe ne moraju svakako oboleti jer u nastanku shizofrenije učestvuju i drugi faktori (1).

Mnoga istraživanja su razmatrala postojanje određenih gena koji su geni-kandidati za prenošenje shizofrenog potencijala. To su: neuregulin 1 (hromozom 8), disbindin (hromozom 6), aktivator D-amino kiselinske oksidaze (hromozom 13), Disrupted-in-Schizophrenia 1 (hromozom 1) i neurogranin (10).

Katehol-O-metiltransferaza (COMT) gen se nalazi na hromozomu 22 i razmatran je kao gen povezan sa shizofrenim poremećajem, a ima svoje mesto i u razmatranju neurobioloških osnova agresivnosti u shizofreniji (11, 12). To može biti objašnjeno činjenicom da je enzim COMT zadužen za razgradnju neurotransmitera dopamina.

Biohemijski faktori

Neurobiološka patologija shizofrenog poremećaja je nedovoljno istražena (12,13), a sadašnja znanja se zasnivaju na posredno dokazanim hipotezama.

Inicijalno je formulisana hipoteza prema kojoj u shizofrenom poremećaju postoji ekscesivna dopaminska transmisija (14,15). Ova hipoteza je zasnovana na otkriću da dopaminski agonisti dovode do pojave psihotičkih ispoljavanja, dok antagonisti dopamina dovode do redukcije psihotičnih simptoma (16). U prilog dopaminske teorije su i nalazi da postoji povećan nivo metabolita dopamina u urinu i porast broja dopaminskih 2 receptora u mozgu kod obolelih osoba (17). Osnovno ograničenje dopaminske hipoteze je to što ona objašnjava samo jedan aspekt bolesti, odnosno pozitivne simptome (18). Pretpostavka je da je smanjena aktivnost mezokortikalnog dopaminskog sistema u osnovi postojanja negativnih i kognitivnih simptoma, a hiperaktivnost mezolimbičkog dopaminskog sistema u osnovi postojanja pozitivnih simptoma (19).

Serotoninska hipoteza je formulisana pedesetih godina prošlog veka nakon zapažanja da supstance koje deluju na serotonergičnu transmisiju (LSD-dietilamid lizergične kiseline) mogu izazvati psihotične simptome kod osoba koje ne boluju od shizofrenog poremećaja (20, 21). Terapijsko dejstvo serotoninskih antagonista, kao što su klozapin i risperidon, usmerilo je pažnju na interakciju serotoninskog i dopaminskog sistema, kao patogenetskog mehanizma u nastanku shizofrenog poremećaja (22). Poznato je da postoje anatomske i funkcionalne veze dopaminskog i serotoninskog sistema. Blokada serotoninskih 5HT₂ receptora pojačava kortikalnu dopaminsku transmisiju, stoga se dejstvo antipsihotika druge generacije na negativne simptome shizofrenije može objasniti činjenicom da oni pored blokiranja dopaminskih, blokiraju i serotoninske receptore. Iako nedostaju eksplicitni dokazi serotoninske disfunkcije u patogenezi shizofrenog poremećaja, nastavlja se istraživanje u ovom smeru (23).

Glutamatergična hipoteza shizofrenog poremećaja je nastala nakon uočenog nižeg nivoa glutamata u likvoru obolelih (24, 25). Naknadno se došlo do teorije da shizofrenija može biti povezana sa deficitom glutamatom posredovane ekscitatorne neurotransmisije pomoću N-metil-D-aspartat receptora (26). Ova teorija je podržana zapažanjima da psihotični simptomi mogu biti indukovani NMDA antagonistima, fenciklidinom i ketaminom (27). Pretpostavlja se da bi ovaj poremećaj mogao biti povezan sa deficitom u glutamatergičnoj transmisiji u kortikalnim regijama mozga. Iako mnoga istraživanja naglašavaju deficijenciju glutamatskog sistema u smislu etiologije shizofrenije, istraživanja u oblasti lečenja nisu dovele do zadovoljavajućih dokaza za ovu teoriju. Supstance koje moduliraju N-metil-D-aspartat receptore, kao što su glicin i D-serin su dokazano efikasne kao adjuvantna, ali ne i kao monoterapija (13). Glutamatska hipoteza je i dalje najatraktivnija u istraživanju shizofrenog poremećaja (12).

Razmatra se i uloga noradrenergičke transmisije u javljanju kognitivnih simptoma shizofrenog poremećaja, jer postoje podaci o pozitivnom delovanju lekova koji blokiraju α_2 noradrenergne receptore (12).

Ovaj poremećaj je takođe povezan sa relativnim deficitom muskarinske aktivnosti u centralnom nervnom sistemu, o čemu govore dokazi neuropatoloških, neuroimidžing i farmakoloških studija (28).

Neuropatologija

Savremene tehnike vizualizacije centralnog nervnog sistema su tokom protekle dve decenije dovele do značajnog napretka na polju neurobiološke osnove shizofrenog poremećaja (29). Ranija, post mortem, zapažanja su potvrđena i identifikovane su strukturne abnormalnosti mozga kod osoba sa shizofrenim poremećajem, posebno povećanje treće i četvrte moždane komore, promene u predelu temporalnog režnja (hipokamp i parahipokampalni režanj) i smanjenje volumena mozga primarno na levoj strani gornjeg temporalnog i frontalnog režnja (30-34). Utvrđeno je da hipokampus nije samo manji po veličini, nego je i funkcionalno abnormalan zbog teškoća u glutamatergnoj transmisiji.

Pored promena u temporalnim režnjevima, uočena je redukcija prefrontalne kore i talamusa, prednje cingulate i korpusa kalozuma obolelih, a poznato je da postoji sličnost određenih simptoma shizofrenije sa sindromom frontalnog režnja (35-38). Pretpostavlja se da je gubitak moždane zapremine koji se javlja kod osoba sa shizofrenim poremećajem rezultat smanjene gustine aksona, dendrita i sinapsi koje kontrolišu asocijativne funkcije mozga (1).

Bazalne ganglije i cerebelum su od teorijskog interesa za etiologiju ovog poremećaja zbog toga što pacijenti, čak i van neželjenih dejstava psihofarmaka, ispoljavaju neuobičajene pokrete tipa grimasiranja i stereotipija. Ovome u prilog ide i činjenica da se bolesti poremećaja pokreta, tipa Hantingtonove i Parkinsonove bolesti, često povezuju sa shizofrenim poremećajem.

Primećeno je da je ranije ispoljavanje poremećaja povezano sa opsežnijim neuroanatomskim oštećenjima obolelih (39). Smanjena zapremina kortikalne sive mase se prikazuje tokom najranije faze bolesti, a podaci na temu progresije ovih promena su oprečni. Određeni autori, za razliku od drugih, smatraju da se progresija promena i veća rasprostranjenost redukcije volumena mozga češće javlja u hroničnoj fazi poremećaja (40,41).

Pretpostavlja se da su poremećaj u razvoju moždane simetrije i anomalije u moždanoj dominaciji od značaja u etiopatogenezi shizofrenog poremećaja (42). Neuropatološke studije nisu pronašle jasne dokaze da je shizofrenija degenerativna bolest, iako su pronađene diskretne abnormalnosti u citoarhitekturi, posebno u predelu entorinalne sive mase i drugih kortikolimbickih regiona (12).

Neuralna kola

U novije vreme je ranije stanovište da su u shizofrenom poremećaju zahvaćene određene oblasti mozga evoluiralo do perspektivnog mišljenja da je ovaj poremećaj bolest neuralnih kola. Podaci iz funkcionalnog i strukturalnog imidžinga sugerišu da su abnormalnosti talamokortikalnog neuralnog kola odgovorne za produkciju pozitivnih simptoma, dok je disfunkcija dorzolateralnog prefrontalnog kola odgovorna za produkciju negativnih simptoma shizofrenije (1) .

Moždani metabolizam

Istraživanja koja su koristila spektroskopiju, tehniku koja meri koncentraciju određenih molekula u mozgu, otkrila su da osobe sa shizofrenim poremećajem imaju niži nivo fosfomonoestra i neorganskog fosfata i viši nivo fosfodiestra od kontrolne grupe zdravih. Pored toga, otkriveno je da je koncentracija N-acetil aspartata, markera neurona, niža u hipokampu i frontalnom režnju mozga obolelih (1).

Elektrofiziologija

Mnoge osobe sa shizofrenim poremećajem imaju patološke nalaze elektroencefalografije. Utvrđena je povećana senzitivnost na aktivaciju, smanjena alfa aktivnost, pojačana teta i delta aktivnost, jača epileptiformna aktivnost i više levostраних abnormalnosti u odnosu na kontrolnu grupu zdravih osoba (1).

Psihoneuroimunologija

U shizofrenom poremećaju postoji smanjena produkcija T-ćelijskog interleukina, smanjen je broj i sposobnost odgovora perifernih limfocita, postoji patološka ćelijska i humoralna reaktivnost neurona i dokazano je prisustvo antitela usmerenih na moždane strukture. Ove promene mogu biti posledica efekata neurotoksičnih virusa ili posledica endogene autoimune bolesti (1).

Psihoneuroendokrinologija

Istraživanja pokazuju neuroendokrine razlike između osoba sa shizofrenim poremećajem i kontrolne grupe zdravih. Rezultati deksametazonskog supresionog testa su patološki kod osoba sa shizofrenijom, mada se njegova praktična i prediktivna vrednost dovodi u pitanje. Određeni podaci ukazuju i na smanjene koncentracije luteinizirajućeg i folikulostimulirajućeg hormona, što korelira sa starošću pacijenta pri početku bolesti i dužinom trajanja bolesti.

Faktori sredine

Postoji literaturni podatak da je prevalenca shizofrenog poremećaja u pozitivnoj korelaciji sa gustinom naseljenosti u velikim gradovima (1). Ovo navodi na zaključak da je incidenca shizofrenije veća u urbanim sredinama i ukazuje da socijalni faktori u urbanim sredinama mogu uticati na razvoj poremećaja kod osoba koje su pod rizikom.

Koncept neurorazvojne bolesti

U novije vreme je predložena nova teorija koja shizofreni poremećaj označava kao neurorazvojni poremećaj. Prema pretpostavkama, poremećaj se razvija kao rezultat prekida mreža piramidalnih neurona, koje imaju ulogu u obradi informacija (43).

Postoji mnogo dokaza koji ukazuju na disfunkciju u konekciji glutamatergičnih neurona u shizofrenom poremećaju. Redukovani volumen mozga sa simultanim porastom gustine piramidalnih neurona podržava činjenicu da morfološki supstrat poremećaja čini redukovani broj nervnih vlakana i sinapsi. Činjenica da su abnormalnosti prisutne pre pojave bolesti podržava neurorazvojno objašnjenje nastanka morfoloških promena u shizofrenom poremećaju (44). Istraživanja upućuju na patologiju vezanu za mijelin i govore da neurocitoheмиjski dokazi podrazumevaju abnormalnosti gena odgovornih za mijelin i abnormalnosti u oligodendrogliji obolelih, te ukazuju na promene u beloј moždanoј supstanci kao alternativni mehanizam za diskonekciju zbog koje nastaje poremećaj (45,46).

Određeni autori ukazuju na mogućnost ranog otkrivanja osoba koje će kasnije oboleti od shizofrenog poremećaja pomoću raznih razvojnih markera kao što su: nivo kognitivnog funkcionisanja, postizanje u obrazovanju, neurološki i motorni razvoj, socijalna spretnost i psihološke smetnje (6,47-50).

Mnogi dokazi podržavaju hipotezu da je shizofrenija neurorazvojna bolest čiji se uzroci mogu naći u defektima u ranom razvoju mozga (51,52).

1.1.3. FAKTORI RIZIKA ZA SHIZOFRENI POREMEĆAJ

Pored genetskih, biohemijskih i neuropatoloških, u literaturi se navode i drugi faktori rizika za nastanak shizofrenog poremećaja.

Više istraživanja je pokazalo da su obolele osobe češće rođene zimi, što se objašnjava sezonskom izloženosti fetusa virusu gripa tokom trećeg trimestra intrauterinog razvoja (53).

Nadalje, pojedina istraživanja ukazuju da postoji povećan rizik od nastanka shizofrenog poremećaja kod osoba koje su imale akušerske komplikacije na rođenju (54).

Naredni izučavani faktor je starost roditelja. Pokazano je da deca starijih roditelja imaju veći rizik za oboljevanje od shizofrenog poremećaja (55,56).

Osobe koje poseduju antitela na Toxoplasmosis Gondii, zatim osobe koje su bile zaražene virusom rubele tokom fetalnog razvoja i osobe čije su majke imale viši nivo antitela na herpes simplex virus imaju veću verovatnoću da obole od shizofrenije (57).

Kao značajni faktori za nastanak poremećaja pominju se i određene autoimune bolesti, pripadnost određenoj naciji, korišćenje kanabisa i život u gusto naseljenoj urbanoj sredini (6).

1.1.4. KLINIČKI TOK SHIZOFRENOG POREMEĆAJA

Klinički tok shizofrenog poremećaja je varijabilan od prodroma do krajnjeg ishoda, a na njega mogu značajno uticati i socijalni faktori (58). Mada su prediktori ishoda nedovoljno istraženi, smatra se da postepen nastanak poremećaja, izražena negativna simptomatika, muški pol, loše premorbidno funkcionisanje, nizak koeficijent inteligencije, pripadnost nižem socijalnom staležu, kao i duži period neležene psihoze ukazuju na manje povoljan tok poremećaja (6,59,60).

Rezultati jednog istraživanja ukazuju da pacijenti u zemljama u razvoju imaju bolju prognozu jer imaju manji izgled za hroničan tok poremećaja i češće nemaju rezidualne simptome nakon 5 godina praćenja (61).

Procenjuje se da osobe sa shizofrenim poremećajem imaju oko 15 godina kraći životni vek od opšte populacije (62,63).

1.1.5. LEČENJE SHIZOFRENOG POREMEĆAJA

Nakon postavljanja dijagnoze shizofrenog poremećaja neophodno je odrediti primarne ciljeve tretmana na osnovu realističkih očekivanja (64).

Cilj lečenja je da se ublaže ili otklone simptomi, da se poboljša kvaliteta života i socijalno funkcionisanje i da se promoviše i održava oporavak. Komplijantnost se poboljšava identifikovanjem pacijentovih ciljeva u lečenju i njihovim uklapanjem u terapijski plan. Uključivanje porodice i drugih za pacijenta važnih osoba je značajno za jačanje terapijskog saveza.

Antipsihotici

Antipsihotici predstavljaju glavno sredstvo u akutnom tretmanu, dugoročnoj terapiji održavanja i u prevenciji relapsa shizofrenog poremećaja (65). Kod većine pacijenata antipsihotici dovode do značajnog poboljšanja psihotičnih simptoma, poboljšanja zdravlja i kvaliteta života. Od pacijenata se očekuje da dugoročno, često i doživotno, koriste antipsihotičnu terapiju, ali postoji i podatak da je većina (58%) pacijenata neadherentna (64,66).

Pre uvođenja konkretnog leka mora biti razmotren profil neželjenih efekata i pojedinačna osetljivost svakog pacijenta. Razlike u riziku od određenih neželjenih efekata antipsihotika su obično predvidljive zbog poznatih receptorskih profila lekova. Određeni neželjeni efekti su rezultat receptorskog vezivanja u centralnom nervnom sistemu, a drugi, poput porasta telesne težine i hiperglikemije, su još nejasne patofiziologije.

U najvećem broju smernica za lečenje akutnih epizoda shizofrenog poremećaja preporučuje se antipsihotična monoterapija (67,68).

Izbor antipsihotika treba da bude vođen profilom neželjenih dejstava leka, pacijentovim iskustvima u smislu neželjenih efekata, ranijim povoljnim odgovorom na određani lek i potencijalnim interakcijama sa drugim lekovima (67, 68).

Postoji značajan napredak u lečenju shizofrenog poremećaja od uvođenja antipsihotika prve generacije, u koje spadaju fenotiazini, tioksanteni, butirofenoni, difenilbutilpiperidini, iako se može reći da su oni svakako efikasni. Blokada dopaminskih D2 receptora je najznačajnija neurofiziološka aktivnost za većinu klinički efikasnih antipsihotika prve generacije.

Ovaj mehanizam je posebno delotvoran za pozitivne simptome shizofrenije, ali to nije obavezno i jedini mehanizam antipsihotične aktivnosti. Antipsihotici sa velikim potencijalom za blokadu dopaminskih D2 receptora pokazali su se potentnijim, ali je njihova efikasnost ograničena nedovoljnim povlačenjem negativnih simptoma i kognitivnih smetnji. Odlikuju se neželjenim efektima kao što su prisustvo parkinsonskog tremora, rigiditeta muskulature, akatizije, distonije i tardivne diskinezije i pojave hiperprolaktinemije i malignog neuroleptičnog sindroma. Ova neželjena dejstva se povezuju sa visokim dozama klasičnih antipsihotika (4).

Nakon otkrića atipičnih antipsihotika pacijenti i psihijatri su imali očekivanja da je došla nova era lečenja. Međutim, predstavljene prednosti atipičnih u odnosu na klasične antipsihotike se na različit način diskutuju i tumače (1). Serotonin-dopamin antagonisti su kao klasa lekova poznati i pod imenima antipsihotici druge generacije ili atipični antipsihotici. U ove lekove spadaju risperidon, klopazin, olanzapin, kvetiapin i ziprasidon. Oni imaju specifičniji uticaj na mezolimbicki, u odnosu na strijatalni dopaminski sistem, i u nekim slučajevima su povezani sa brzom disocijacijom od dopaminskih D2 receptora. Atipični antipsihotici blokadom serotoninских 5HT_{2A} receptora pospešuju oslobađanje dopamina (dopamin se takmiči sa medikamentom na D2 receptorima i smanjuje vezivanje antipsihotika), što posledično uzrokuje eliminaciju medikamenta sa D2 receptora, čija okupiranost pada niže od praga potrebnog da izazove neželjeni ekstrapiramidalni sindrom (4). Usvojen je i generalni konsenzus da su atipični antipsihotici efikasniji i pouzdaniji u lečenju shizofrenog poremećaja, ali i da su međusobno slični u efikasnosti, sa izuzetkom klopazina (64,69).

Dokazano je da veći broj pacijenata povoljno reaguje na terapiju atipičnim antipsihoticima, dokazana je njihova efikasnost kod pacijenata sa refrakternom bolešću, manji je rizik od suicida, pacijenti bolje funkcionišu, poboljšan je kvalitet života i postoji bolja podnošljivost ovih antipsihotika (70).

Rezultati više komparativnih studija klasičnih sa atipičnim antipsihoticima potvrđuju uporedive efekte obe grupe lekova u kontroli pozitivnih simptoma, a superiornost atipičnih u pogledu negativnih i afektivnih simptoma, kognitivne disfunkcije i agresivnosti (71-74).

Novija istraživanja ukazuju da se efekat antipsihotika ne može objasniti isključivo dejstvom na monoaminergične sisteme, već postoji mogućnost da deluju na određene etiološke činioce u razvoju shizofrenije (75).

1.2. AGRESIVNOST

Agresivnost je univerzalna pojava koja se zbog svoje difuznosti i kompleksnosti već vekovima pokušava adekvatno definisati. Svetska Zdravstvena Organizacija definiše agresivnost kao namernu upotrebu sile, zaprećenu ili izvršenu, protiv sebe ili druge osobe, a koja rezultuje ili postoji mogućnost da rezultuje u povredi, smrti, psihološkoj šteti, otežanom razvoju ili sputavanju osoba u njihovom napretku (76).

Sa druge strane, pojedini autori definišu agresivnost kao nasilje prema osobi ili predmetu koje sadrži nameru da naudi ili na drugi način povredi. Postoje i gledišta koja definišu agresivnost kao ponašanje usmereno na nanošenje fizičke povrede drugima, međutim mnoga ponašanja jesu agresivna iako ne uključuju fizičko povređivanje. Verbalna agresivnost, prinuda i zastrašivanje su ponašanja koja rezultuju štetnim psihološkim i socijalnim posledicama na druge, a ne uključuju fizičke povrede. Posledice agresivnog ponašanja u svakodnevnom životu se ne smeju potceniti, niti se sme potceniti njihov uticaj na samopoštovanje, socijalni status i blagostanje žrtve (1).

U literaturi postoji konfuzija i nedostatak operacionalizovanih definicija termina koje koriste različiti istraživači prilikom definisanja agresivnosti. Iz ovog razloga Serper (77) navodi svoj predlog za adekvatno terminološko razgraničenje pojmova koji se koriste u istraživanju ove problematike:

1. Agresija je otvorena akcija ili želja da se nanese šteta, bez obzira da li je podržana agresivnim ponašanjem.
2. Fizička agresija je ponašanje koje uzima fizički vid u cilju nanošenja štete drugima.
3. Verbalna agresija podrazumeva verbalno nasilje ili pretnju.
4. Nasilje je korišćenje fizičke sile da bi se nanela šteta drugoj osobi, a ovaj termin se više koristi u sociologiji i kriminologiji, često kao sinonim sa agresivnošću.
5. Agitacija je snažna fizička ili verbalna aktivnost.
6. Hostilnost označava neprijateljske stavove, razdražljivost, bes, verbalnu agresiju, otvoren prezir i negativno osećanje prema drugima.

Termini koji se koriste u literaturi u vezi sa agresivnošću sadrže širok varijetet potencijalnih ponašanja ali ne objašnjavaju indikatore ovakvih konstrukata. Na primer, termini nasilje, agresija, bes i hostilnost se često koriste kao sinonimi bez obzira na njihovu različitost u operacionalnim definicijama. Nadalje, neki istraživači koriste široke definicije kako bi uključili bilo koju vrstu agresivnog ponašanja (razdražljivost, verbalna agresija, agresija prema objektima, autoagresija i fizička agresija), dok drugi u istraživanja uključuju samo fizičku agresivnost prema drugim osobama. Svetska Zdravstvena Organizacija u svojoj definiciji nasilja uključuje širok opseg ponašanja i njihovih posledica, koje istraživači često zanemaruju. Ova ponašanja, pored fizičke agresivnosti, u agresivno ponašanje uključuju i akte nanošenja psihološke štete ili nasilna dela čiji je rezultat usporavanje napredovanja drugih osoba (78).

Klasifikacija agresije je uglavnom organizovana oko obrazaca ponašanja, odnosno obrasci ponašanja koji su slični po formi se uključuju u istu kategoriju. Na primer, jedna kategorija agresivnog ponašanja je fizički napad na sebe, druga fizički napad na predmete, a treća druge ljude (1).

Istraživanja pokazuju da je godišnja stopa agresivnog ponašanja prema drugim osobama unutar opšte populacije odraslih ljudi 3,7% , što ukazuje da je agresivno ponašanje značajan javno zdravstveni problem (79,80).

1.2.1. ETIOLOGIJA AGRESIJE

Socijalni i kulturalni faktori imaju značajnu ulogu u nastanku i razvoju agresivnog ponašanja, međutim ovi faktori i njihove fluktuacije stvaraju različite odgovore kod različitih ljudi. U tom smislu se može zaključiti da agresivnost nastaje kao rezultat kompleksne interakcije neurobioloških, psiholoških i sredinskih faktora (80).

Psihološki faktori

Prema stanovištu Sigmunda Frojda, ljudsko ponašanje direktno ili indirektno potiče od Erosa - životnog instinkta, čija je energija - libido usmerena ka poboljšanju života. Agresija je, prema tom stanovištu, jednostavno reakcija na osujećivanje libidinalnih impulsa. Kasnije je Frojd usvojio sumorniju teoriju o prirodi humane agresije. Predstavio je postojanje drugog snažnog instinkta – Tanatosa (ubilačke sile) čija je energija usmerena ka uništenju ili gašenju života. Zaključio je da sva ljudska ponašanja potiču od međuodnosa Erosa i Tanatosa i stalne borbe između njih. Ako se instinkt smrti ne suzbije dolazi do samouništenja, što ga je i navelo na pretpostavku da se pomoću mehanizama nalik pomeranju energija Tanatosa preusmerava u polje i služi kao osnova za agresiju usmerenu prema drugima (1).

Agresija koja nanosi fizičku štetu drugima, prema Konradu Lorenzu, nastaje iz borbenog instinkta koji imaju i ljudi i drugi organizmi. Energija povezana sa ovim instinktom se u organizmima produkuje spontano, sa uglavnom konstantnom stopom. Verovatnoća ispoljavanja agresije se povećava kao funkcija količine uskladištene energije i prisustva i snage stimulusa koji oslobađa tu uskladištenu agresivnost, te povremeno dovodi do spontanih erupcija (1).

Socijalni činioci

Naučeno ponašanje

Okružujuća sredina ima svakako snažan uticaj na ljudsko ponašanje, uključujući i agresiju. Bar jedna trećina osoba koje su bile žrtave nasilja počinjenog od strane njihovih roditelja biva kasnije agresivno (81). Iz druge perspektive, agresivno ponašanje je naučena forma socijalnog ponašanja – onog koje se stiče i održava po istom obrascu kao i ostala ponašanja. Prema Albertu Banduri (1), ni urođena potreba za agresivnošću, niti agresivne pobude podstaknute frustracijom nisu koreni humane agresije. Prema njegovom shvatanju, osoba stiče agresivnost, kao i ostala socijalna ponašanja, kroz sopstvena iskustva ili kroz posmatranje drugih ljudi. Ova naučena ponašanja se razlikuju u različitim kulturama, u zavisnosti od iskustva.

Frustracija

Najpotentniji pojedinačni način za podsticanje ljudi na agresivnost jeste frustracija. Široko prihvatanje ovog gledišta potiče uglavnom od agresija-frustracija hipoteze Džona Dollarda (1). U svojoj originalnoj formi, hipoteza ukazuje da frustracija uvek vodi do nekog oblika agresije. Frustrirane osobe, međutim, ne reaguju uvek agresivnim mislima, rečima ili delima, one mogu pokazati širok opseg reakcija, od rezignacije i depresivnosti do očajanja, a sve to u cilju prevazilaženja uzroka svoje frustracije. Navodi se da frustracija može povećati ili ne povećati agresivnost i da to zavisi od dva faktora. Prvi faktor je da frustracija povećava agresivnost samo kada je frustracija intenzivna, a drugi da će frustracija pojačati agresiju samo kada se ta frustracija ne smatra zasluženom.

Direktna provokacija

Postoje dokazi da fizičko zlostavljanje i verbalne provokacije od strane drugih ljudi često podstiču agresiju. Kada započne, agresivnost često pokazuje nezaustavljiv tok eskalacije.

Agresivnost podstaknuta medijima

Mediji utiču na ljudsko ponašanje kroz modelovanje, dezinhibiciju, desenzitizaciju i podsticanje agresivnih ponašanja. Izlaganje agresivnim medijskim sadržajima podstiče agresivno ponašanje posebno kod mladih muškaraca, koji su najvulnerabilniji. Razmatranje agresivnosti i televizijskog programa je otkrilo istovremeno povećanje agresivnosti i gledanja televizije u Sjedinjenim Američkim Državama (1). Televizijsko nasilje različitim mehanizmima utiče na pojavu nasilja u ljudskom ponašanju, ono prikazuje svet hostilnijim nego što to on stvarno jeste, opravdava nasilje i prouzrokuje agresivne ideje kod dece.

Video igre su drugi izvor zabave koji podstiče agresivnost, a istraživanja pokazuju da 89% najpopularnijih video igara sadrži nasilje. Pojedina istraživanja ukazuju da adolescenti bivaju desenzitivisani na ubistva nakon ponavljanog izlaganja takvim sadržajima (1,82).

Faktori sredine

Pojedina istraživanja navode industrijsko zagađenje vazduha i buku kao faktore koji mogu povećati iritabilnost i agresivnost kod izloženih osoba (1).

Pored toga, smatra se da pojačano uzbuđenje prilikom učestvovanja u takmičarskim aktivnostima i napornom vežbanju pojačava agresivnost.

Bol može pojačati agresivnost koja može biti usmerena na bilo koju dostupnu metu, a koja i ne mora biti povezana sa uzrokom bola. Ovaj navod objašnjava zašto su ljudi izloženi agresiji takođe agresivni (1).

Biološki faktori

Agresija se u istraživanjima na animalnim modelima povezuje sa testosteronom, progesteronom, luteinizirajućim hormonom, reninom, b-endorfinom, prolaktinom, melatoninom, noradrenalinom, dopaminom, adrenalinom, acetilholinom i serotoninom (1).

Neurotransmiteri

Mnogi neurotransmiteri i hormoni, uključujući vazopresin, steroide, opioide i druge supstance, uključeni su u moduliranje agresivnog ponašanja. Većina postojećih dokaza ukazuje na značajnu ulogu u serotoninu i kateholamina (80).

Uopšteno govoreći, holinergički i kateholaminergički mehanizmi su uključeni u pojavu i razvoj predatorske agresivnosti, dok su serotonergički i gabaerģički sistemi zaslužni za inhibiciju ovakvog ponašanja. Navodi se da dopamin pospešuje agresivnost, dok je noradrenalin i serotonin smanjuju (1).

Serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) doprinosi inhibitornoj kontroli impulsivne agresivnosti. Stvara se u telu hidrosilacijom i dekarboksilacijom esencijalne aminokiseline triptofana. Hidrosilacija je katalizovana enzimom triptofan hidrosilazom (TPH), a gen za TPH je kloniran i mapiran na hromozomu 11 (80).

U literaturi je TPH genotip povezan sa počiniocima impulsivno agresivnih dela i sa osobama koje su pokušale suicid (83,84), ali i sa nižim nivoom serotoninorskog metabolita 5-hidroksiindol sirćetne kiseline (5-HIAA) u cerebrospinalnoj tečnosti ovih osoba, što ukazuje na redukciju u centralnoj serotonergičkoj aktivnosti (83). Na sinaptičkom nivou, glavni mehanizam za zaustavljanje dejstva serotoninu je ponovno preuzimanje serotoninimkim transporterom (5-HTT), čiji je gen mapiran na hromozomu 17. Zbog toga je sinteza i regulacija aktivnosti serotoninu pod kontrolom genetike (85). Nizak nivo 5-HIAA je dokazan kod osoba koje su pokušale suicid i kod osoba sa impulsivnom agresivnošću (86). Prethodno navedena istraživanja prikazuju centralni serotonergički deficit povezan sa agresivnošću ali ne mogu lokalizovati ovaj deficit na određenu oblast mozga. Lokalizacija ovog deficita je sada postala moguća jer je redukcija serotoninorskog specifičnog vezivanja vizualizovana u humanom mozgu modernom imidžing metodom SPECT - Single-photon emission computed tomography (87). Asocijacija između impulsivno agresivnog ponašanja i centralnog serotoninorskog deficita je dokazana korišćenjem različitih merenja serotoninorske funkcije uz

ograničenje što su subjekti u ovim studijama uglavnom imali dijagnoze poremećaja ličnosti i alkoholizma. U literaturi, međutim, postoji i jedna studija koja nije uspjela da dokaže niži nivo 5-HIAA u likvoru agresivnih pacijenata obolelih od shizofrenije (88). U prilog serotonergne hipoteze nastanka agresivnosti navodi se i zanimljiv podatak da korišćenje antidepresiva iz grupe SSRI kod osoba bez mentalnog poremećaja tokom 4 nedelje redukuje hostilnost (89).

Pored serotoninskog, i noradrenalinški sistem ima važnu ulogu u etiologiji agresivnosti. Suicidalnost i agresivnost se u literaturi povezuju sa pojačanom noradrenergnom aktivnošću. Noradrenergna aktivnost podstaknuta stresom je povezana sa agresivnošću kod životinja, a dokazi za noradrenergnu aktivnost u vezi sa agresivnošću kod ljudi je indirektna (80). Dostupan je i podatak da je koncentracija adrenalina i noradrenalina u krvi povezana sa eksperimentalno izazvanom hostilnošću kod zdravih subjekata (90).

Indirektan dokaz za noradrenergnu teoriju pruža i činjenica da se beta-adrenergički blokatori koriste u kliničkom radu za suzbijanje agresivnog ponašanja kod pacijenata sa različitim psihijatrijskim poremećajima (91). Za katabolizam kateholamina, uključujući i noradrenalin, značajna su dva enzima: monoamin oksidaza (MAO) i katehol-O-metiltransferaza (COMT), a u više istraživanja se agresivno ponašanje povezuje sa nižom aktivnošću MAO i COMT (92-94). Izneti podaci ukazuju da se povišena noradrenergna aktivnost i smanjena aktivnost enzima koji katabolišu kateholamine povezuje sa agresivnim ponašanjem.

U prethodnom tekstu su diskutovani polimorfizmi koji doprinose kontroli neurotransmisije, a koji se prenose genima i nisu podložni uticajima sredine, osim pri genskoj mutaciji. Međutim, transkripcija koja određuje gensku ekspresiju (proizvodnja specifičnih proteina) može zavistiti od određenih faktora sredine i socijalnih faktora (95).

Pol

Muški pol se smatra prediktorom agresivnog ponašanja i suicidalnosti u opštoj populaciji (96). Međutim, neki autori navode da se polne razlike u kontekstu agresivnosti smanjuju kod osoba sa psihijatrijskim poremećajima i da su gotovo su zanemarljive kod hospitalizovanih psihijatrijskih pacijenata (80).

Struktura i funkcija mozga

Sve više istraživača ukazuju da je koren agresivnog ponašanja kod određenih hronično agresivnih osoba organsko moždano oštećenje. Dorothy Lewis je, proučavajući osobe koje su osuđene na smrt zbog počinjenih krivičnih dela koja su uključivala agresivnost, došla do rezultata da su sve proučavane osobe imale povredu glave u dečijem uzrastu (1).

Orbitomedijalni prefrontalni korteks je uključen u kontrolu i inhibiciju impulsivnih akcija, a lezije ovog predela mozga mogu rezultovati u dezinhobisanom agresivnosti i suicidalnosti (80,96,97).

Nadalje, literaturni podaci ukazuju na disfunkciju delova limbičkog sistema kod agresivnih osoba, posebno amigdale i hipokampa u okviru temporalnog režnja (98).

Novije imidžing studije pomoću „Positron emission tomography” (PET) i „Single photon emission computed tomography” (SPECT) obezbeđuju specifičnije informacije. Potrošnja glukoze i merenje protoka krvi korišćenjem PET pokazuju poremećaje u levom temporalnom režnju i u frontalnom režnju agresivnih psihijatrijskih pacijenata (99). Jedna SPECT studija pokazuje da je vezivanje serotoninskog transportera (5HTT) u srednjem mozgu i u okcipitalnom i frontalnom režnju kod agresivnih alkoholičara niže nego u zdravih kontrola (87).

Pored toga, u jednoj postmortem studiji moždanog tkiva osoba koje su izvršile suicid pronađena je abnormalnost serotoninskih receptora u ventralnom prefrontalnom korteksu (96).

Genetski faktori

Postoji više istraživanja koja ukazuju da su agresivnost i nasilno ponašanje do određene mere nasleđene (12,100).

Određene studije su razmatrale katehol-O-metiltransferaza (COMT) genotip u kontekstu agresivnosti u shizofreniji i došle do rezultata da u grupi agresivnih shizofrenih pacijenata postoji veliki broj osoba koje su nosioci nisko aktivnih COMT alela. Čest funkcionalni polimorfizam COMT gena se povezuje sa agresivnim ponašajem shizofrenih i shizoafektivnih pacijenata (101).

Prenatalni i perinatalni faktori

Razvoj ljudskog mozga može biti oštećen različitim faktorima u prenatalnom i perinatalnom periodu, pre nego što može započeti bilo kakvo učenje. Dokazano je da fetalna ekspozicija alkoholu može doprineti razvoju agresivnog ponašanja (102). Nadalje, dokazano je da rano napuštanje deteta od strane majke, u interakciji sa obstetričkim komplikacijama, predisponira individuu na kasnije agresivno ponašanje (103). Određena istraživanja govore da se agresivno ponašanje nasleđuje i da ovi prenatalni i perinatalni faktori interreaguju sa genetskim faktorima (104).

1.2.2. FAKTORI RIZIKA ZA AGRESIVNOST U OPŠTOJ POPULACIJI

Poznato je da nije moguće sa sigurnošću predvideti da će određena osoba biti agresivna u određenom periodu. Monahan (230) je utvrdio da je predviđanje agresivnosti tačno samo u jednoj trećini slučajeva. Ipak, u literaturi postoje određeni faktori koji se povezuju sa osobama koje ispoljavaju agresivnost.

Demografski faktori:

1. Starost: agresivnost se u opštoj populaciji najčešće ispoljava između 15. i 24. godine, dok se kod psihijatrijskih pacijenata ispoljava nešto kasnije, odnosno sredinom dvadesetih godina života (105,106).
2. Pol: u opštoj populaciji su muškarci skloniji agresiji, ali kod psihijatrijskih pacijenata nema značajne razlike u odnosu na pol (106,107).
3. Socijalno-ekonomski status: osobe koje pripadaju najnižem socioekonomskom staležu imaju trostruko veći potencijal da počine agresivni akt nego osobe iz najvišeg socijalnog staleža (106). U literaturi postoji i podatak da kod beskućnika postoji veća stopa agresivnog ponašanja (108).
4. Niži intelektualni kapacitet i niži obrazovni nivo su faktori koji utiču na češće ispoljavanje agresije (109).

Odlike ličnosti

Literatura ukazuje da su određene osobine ličnosti kod osoba iz opšte populacije povezane sa agresivnim ponašanjem (110).

Jedna studija je sugerisala da ove osobine uključuju impulsivnost, nisku toleranciju na frustracije, nemogućnost tolerancije kritika, antisocijalno ponašanje, sklonost uspostavljanju površnih emocionalnih veza i omalovažavanju drugih ljudi (111).

Druga studija je pokazala da je agresivnost definišuća karakteristika za dva specifična poremećaja ličnosti: granični i antisocijalni poremećaj ličnosti (112).

Nadalje, osobine koje se povezuju sa agresivnošću jesu nedostatak empatije, površna emocionalnost i odbijanje odgovornosti (112).

Faktori iz detinjstva

Istraživanja pokazuju da osobe koje su u detinjstvu fizički zlostavljali njihovi staratelji imaju veći potencijal da postanu agresivne u odraslom dobu. Navodi se da se zlostavljani dečaci često identifikuju sa agresorom i zato postaju agresivni (113,114).

Osobe koje su u detinjstvu bolovala od hiperkinetskog poremećaja, koje su hapšene zbog nasilja, koje su psihijatrijski hospitalizovane pre 18. godine, koje imaju istoriju noćnog mokrenja (enureze), zlostavljanja životinja i izazivanja požara pod povećanim su rizikom za agresivno ponašanje (115).

Istorija agresivnog ponašanja

Jedan od najznačajnijih indikatora za buduću agresivnost u opštoj populaciji je istorija ranije ispoljenog agresivnog ponašanja (115,116).

1.2.3. AGRESIVNOST U PSIHIJATRIJSKIM POREMEĆAJIMA

U četvrtoj verziji klasifikacije psihijatrijskih poremećaja izdatoj od strane Američke psihijatrijske asocijacije (DSM-IV) sa agresivnošću se povezuju: mentalna retardacija, poremećaj pažnje/hiperaktivnost, poremećaj ponašanja, kognitivni poremećaji (delirijum i demencija), psihotični poremećaji (shizofrenija i nespecificovani psihotični poremećaji), poremećaji raspoloženja, poremećaj prilagođavanja sa poremećajem ponašanja, poremećaji ličnosti (paranoidni, antisocijalni, borderline, narcistični) (1,117).

Prilikom razmatranja mogućnosti za predikciju agresivnosti, istraživači su promenili svoje inicijalno mišljenje da rizik od agresivnog ponašanja u populaciji psihijatrijskih pacijenata nije veći nego u opštoj populaciji. Pronašli su da određene psihijatrijske dijagnoze nose povećan rizik, a potom su počeli da razmatraju određene simptome psihijatrijskih poremećaja kao faktore koji povećavaju verovatnoću agresivnog ponašanja (118-120).

Swanson i saradnici (121) su došli do rezultata da je mentalni poremećaj, nezavisno od drugih faktora, povezan sa povećanom stopom agresivnosti.

Postoji određena proporcija agresivnih dela koja se dešavaju u zajednici, a čiji su vinovnici osobe sa psihijatrijskim poremećajima. Iako ove osobe nose povećan rizik za agresivno ponašanje, procenjuje se da je ovaj rizik mali i da iznosi oko 4% (122-124).

Međutim, psihijatrijski poremećaji su često komorbidni sa zloupotrebom psihoaktivnih supstanci, što čini rizik od agresivnog ponašanja većim nego kod pojedinačnih psihijatrijskih poremećaja (125-127).

U jednom istraživanju učestalosti psihijatrijskih poremećaja kod počinilaca homicida utvrđeno je da je postojanje shizofrenog poremećaja 10 puta povećalo rizik za homicid, a da je komorbiditet sa zloupotrebom psihoaktivnih supstanci taj rizik povećao 17 puta (126).

Zavisnost i zloupotreba psihoaktivnih supstanci

Bolesti zavisnosti imaju veliki značaj u etiologiji agresivnog ponašanja. Procenjuje se da se agresivnost može pripisati zloupotrebi psihoaktivnih supstanci kod 34% agresivnih osoba u Sjedinjenim Američkim Državama (79). U jednom epidemiološkom istraživanju sprovedenom u SAD dobijen je podatak da je 37-59% muškaraca uhapšenih zbog nasilnih dela bilo pod uticajem psihoaktivnih supstanci u trenutku izvršenja dela (128).

Drugo istraživanje je ukazalo da je 25% onih koji ispunjavaju dijagnostičke kriterijume za zloupotrebu ili zavisnost od alkohola počinilo neki akt agresije u protekloj godini, dok je 35% osoba koje ispunjavaju dijagnostičke kriterijume za zloupotrebu ili zavisnost od psihoaktivnih supstanci bilo agresivno tokom godine koja je prethodila ovoj proceni (128).

Organske psihijatrijske bolesti

Kraniocerebralne povrede u predelu frontalnih ventromedijalnih delova ili temporalnih delova mozga često se povezuju sa agresivnim ponašanjem (97).

Mentalna retardacija, demencija, i svaka organska bolest koja pogađa mozak može prouzrokovati impulsivno agresivno ponašanje, a zbog kognitivnih poremećaja i posledične otežane inhibitorne kontrole ponašanja.

Nekomplijantnost sa psihijatrijskim lečenjem

Poznat je i podatak da su pacijenti sa mentalnim poremećajima koji prestanu da uzimaju psihotropne lekove u većem riziku za razvoj agresivnog ponašanja od onih koji su komplijantni (129).

1.2.4. AGRESIVNOST U SHIZOFRENIJI

Većina psihijatrijskih pacijenata nije agresivno, ali postoji opšti konsenzus da shizofrenija povećava rizik od agresivnosti (130-136).

Agresivno ponašanje shizofrenih pacijenata je značajan javno zdravstveni problem koji pogađa pacijente, njihove porodice, ordinirajuće lekare i društvenu zajednicu uopšte (105). Agresivnost u shizofrenom poremećaju povećava troškove lečenja, ona je čest uzrok za hospitalizaciju i može produžiti psihijatrijsko bolničko lečenje, a agresivni pacijenti zahtevaju više vremena koje treba da im posveti medicinsko osoblje (137-140).

I pored očiglednog značaja, agresivnost psihijatrijskih pacijenata privlači nedovoljno pažnje stručne literature (141).

Najznačajnija studija koja je ustanovila povezanost između agresivnosti i shizofrenije (142) procenila je jednogodišnju prevalencu agresivnog ponašanja kod osoba sa shizofrenim poremećajem na 8,4%, dok je godišnja prevalenca kod osoba bez psihijatrijskog poremećaja 2,1% (142). Istraživanje Swansona i saradnika (143) je pokazalo da je 19,1% osoba sa shizofrenim poremećajem bilo agresivno, a 3,6% iste grupe je bilo uključeno u ozbiljno nasilje u šestomesečnom periodu koji je prethodio proceni. Fazel i saradnici (144) su došli do podatka da čak 5,2% grubo nasilnih dela uopšte počine osobe sa psihijatrijskom bolešću, najčešće shizofrenijom. Nadalje, nacionalno istraživanje homicida u Engleskoj i Velsu (145) je utvrdilo da je 5% počilaca imalo shizofreni poremećaj.

Ovi podaci ne ukazuju da dijagnoza shizofrenije sama po sebi povećava rizik za agresivno ponašanje, zapravo velika većina osoba sa shizofrenim poremećajem nije agresivna (126). Navodi se da je agresivnost češća kod osoba sa shizofrenim poremećajem samo u određenim podgrupama i da se uglavnom ispoljava samo tokom simptomatskih perioda poremećaja.

Etiologija agresivnosti u shizofreniji

Agresivno ponašanje kod osoba sa shizofrenim poremećajem ima heterogeno poreklo i manifestacije, a etiološki faktori mogu međusobno delovati stvarajući agresivnost. Istraživanja koja razmatraju uzroke, prediktore i lečenje agresivnosti moraju odvojiti shizofrene pacijente u odnosu na primarni etiološki mehanizam agresivnog ponašanja (146).

Ograničenje tipičnih studija izučavanja agresivnosti je to što etiološka heterogenost agresivnosti kod shizofrenih pacijanata nije uzimana u obzir, što posledično dovodi do oprečnih rezultata različitih studija (146).

U poslednje vreme istraživanja su fokusirana na razdvajanje počinitelaca krivičnih dela koji boluju od shizofrenije u dve grupe. Prva grupa su pacijenti koji su počeli sa ispoljavanjem agresivnosti pre nego što je bolest započela, a druga pacijenti koji su počeli da ispoljavaju agresivnost tek nakon što je bolest započela. Postoji pretpostavka da uzroci agresivnosti kod onih koji počnu rano sa agresivnošću nemaju veze sa bolešću već više sa njihovim životnim obrascem (130). Ovaj pravac istraživanja nameće mišljenje da rizik od agresivnosti kod osoba sa shizofrenim poremećajem povećava nekoliko faktora koji mogu delovati udruženo, uključujući poremećaj ličnosti u pozadini, posebno antisocijalni (147).

Određena istraživanja objašnjavaju nastanak agresivnosti u shizofreniji psihopatološkim faktorima kao što su sumanutosti ili čulne obmane, komorbidnom zloupotrebom psihoaktivnih supstanci ili socijalnim činiocima, ali određeni neurobiološki faktori i mehanizmi takođe ovde imaju svoje mesto (12,131,133,134).

U literaturi postoji podatak da su varijable koje nisu povezane sa shizofrenijom identifikovane kao bolji prediktori agresivnosti od samog poremećaja. To su zloupotreba psihoaktivnih supstanci, poremećaj ličnosti i viktimizacija (148). Postojanje istorije kriminaliteta je značajnije povezano sa agresivnošću nego što su to zloupotreba psihoaktivnih supstanci ili demografski faktori (143,149).

Rezultati više istraživanja su pokazali znatno povećanje rizika za agresivnost kod osoba sa shizofrenim poremećajem koje kao komorbiditet imaju zloupotrebu ili zavisnost od psihoaktivnih supstanci (131-133,141,150). Postoji nekoliko mehanizama pomoću kojih zloupotreba psihoaktivnih supstanci može dovesti do agresivnosti kod shizofrenih bolesnika. To su akutno farmakološko dejstvo supstanci koje pogoršava psihotične simptome, ali i neadherentnost podstaknuta zavisnošću (146,151). Ne može se reći da je osnovni uzrok agresivnosti u shizofreniji zloupotreba supstanci, jer se agresivnost često ispoljava i u psihijatrijskim ustanovama u kojima psihoaktivne supstance nisu dostupne.

U novije vreme se pojavljuju studije koje sugerišu potencijalni značaj porodičnih faktora (genetskih ili ranih sredinskih) u nastanku agresivnosti kod pacijenata sa shizofrenim poremećajem (152).

Savremena istraživanja (80) ukazuju na neurobiološke mehanizme koji utiču na nastanak i mogućnost kontrole agresivnog ponašanja. Ovi mehanizmi uključuju neurotransmitere koji su delom genetski kontrolisani (80), ali se smatra da ni jedna pojedinačna neurobiološka teorija nema dovoljnu snagu da objasni agresivno ponašanje u shizofrenom poremećaju. Potvrđeno je da su geni koji su od značaja za dopaminergnu i serotonergnu neurotransmisiju potencijalno povezani sa agresivnošću (77).

Studije neuroimidžinga pokazuju da deficiti u orbitofrontalnom i temporalnom korteksu mogu biti značajni u razumevanju agresivnosti (12). Već dugo je poznato da neurokognitivna oštećenja smanjuju inhibitornu kontrolu agresivnosti u populaciji shizofrenih pacijenata. U novije vreme je pokazano da neurokognitivni poremećaji mogu biti važna meta za tretman agresivnih shizofrenih pacijenata (153).

U studiji Krakowskog (154), koji je poredio antiagresivnu efikasnost klopazina, olanzapina i haloperidola kod agresivnih shizofrenih pacijenata, uključena je neurokognitivna komponenta poremećaja. Ovde su antipsihotici koji su značajnije popravljali kognitivna svojstva pacijenata bili efikasniji u redukciji agresivnosti.

Noviji podaci ukazuju na to da agresivnost kod shizofrenih bolesnika može pratiti jednu od dve različite putanje. Jedna je premorbidno funkcionisanje, uključujući antisocijalno ponašanje, a druga je povezana sa akutnom psihopatologijom shizofrenije. U istraživanju Swansona i saradnika (155) adherentnost u lečenju je povezana sa redukcijom agresivnosti samo u grupi koja nije imala premorbidnu istoriju agresivnog ponašanja.

Određena istraživanja pokazuju da agresivnost može biti rezultat psihotičnih simptoma, impulsivni akt ili proračunato ponašanje kako bi se zaplašile druge osobe (77).

Postoje i dokazi da su određene karakteristike shizofrenog poremećaja u smislu psihotičnih simptoma nezavisni faktori rizika za agresivnost (141,151). Više istraživanja ukazuje na pozitivne simptome shizofrenije kao prediktore povećanog rizika za nasilnost, dok negativni simptomi pokazuju obrnutu povezanost (143,156). Viši ukupni rezultat Skale za procenu pozitivnog i negativnog sindroma shizofrenije (PANSS), viši skor njene pozitivne subskele i viši skor ajtema "smanjena kontrola impulsa" signifikantno su povezani sa većim rizikom od agresivnosti (132). Literatura ukazuje da je paranoidni tip shizofrenije u većem riziku za agresivnost u odnosu na ostale jer ovaj tip ima kognitivnu mogućnost da formuliše plan i izvrši delo.

Kliničko iskustvo ukazuje na to da su nasilju skloniji pacijenti koji imaju strukturisane i sistematizovane sumanutosti, u odnosu na one koji imaju dezorganizovane, nesistematizovane sumanutosti (110). Takođe se navodi da paranoidne sumanutosti povećavaju rizik od agresivnosti (110,143). Navodi se da skup simptoma nazvan “sumanutosti prevazilaženja sistema kontrola/pretnja”, koji uključuje ubacivanje misli i kontrolu misli, povećava rizik od agresivnosti (118,119).

Određeni autori, nasuprot prethodno navedenim stavovima, smatraju da većina agresivnih dela shizofrenih pacijenata nije direktno uslovljena psihotičnim simptomima i da pozitivni simptomi shizofrenije ne povećavaju rizik za agresivnost. Oni navode da se povezanost pozitivnih simptoma i agresivnosti može pojaviti samo u individualnim slučajevima i to retko (141,159,160).

Halucinacije koje generišu negativne emocije, kao što su bes, iritabilnost i tuga, pogotovu kada su u vezi sa sumanutostima, imaju uticaj na pojavu agresivnosti (157). Imperativne halucinacije koje naređuju agresivnost prema drugima retko mogu dovesti do agresivnog ponašanja, a rizik da pacijent ispuni naredbu se povećava ako su halucinacije u saglasnosti sa sumanutostima, ako je glas poznat i ako glas generiše negativne emocije (158).

Od svih simptoma shizofrenije hostilnost ima najdirektniju vezu sa fizičkom agresivnošću, a skor ajtema hostilnost skale PANSS je najčešće u pozitivnoj korelaciji sa agresivnošću (146). Međutim, pacijenti mogu imati klinički relevantne skorove na ajtemu hostilnost skale PANSS iako nisu ispoljili fizičku agresivnost tokom posmatranog perioda. Ovaj ajtem se koristi kao pokazatelj za agresivnost u studijama sa shizofrenim pacijentima. Teoretski, hostilnost se može posmatrati kao varijabla koja posreduje između shizofrenije i otvorene agresivnosti.

Neadekvatan uvid u poremećaj dovodi do neadherentnosti pacijenata na antipsihotičnu terapiju, što pogoršava simptomatiku shizofrenog poremećaja, uključujući i agresivno ponašanje (141,146,161-164). Nekomplijantnost i veći broj hospitalizacija su isto tako rizikofaktori za agresivno ponašanje shizofrenih pacijenata (110).

Multifaktorijalna etiologija agresivnosti u shizofrenom poremećaju je značajna komplikacija za izbor farmakoterapijskog sredstva (165,166).

Prediktori agresivnosti kod osoba sa shizofrenim poremećajem

U predikciji agresivnosti u shizofrenom poremećaju se razmatraju prenatalni i razvojni faktori, neurokognitivni faktori, komorbidna zloupotreba psihoaktivnih supstanci, simptomatika shizofrenog poremećaja, brzina nastanka poremećaja i komorbidni poremećaji ličnosti (1,77,146,167).

Predviđanje agresivnog ponašanja kod osoba sa shizofrenim poremećajem je izrazito kompleksno, a otežavajući faktor čine i nekonzistentni rezultati različitih studija koji nastaju zbog varijacija u metodologiji korišćenoj za procenu i predikciju nasilja (168). U ranijim vremenima se prilikom predikcije agresivnog ponašanja najviše polagalo na kliničku procenu, koja se pokazala češće netačnom nego tačnom (165).

Da bi se popravila validnost procene agresivnosti moraju se koristiti strukturisane smernice za procenu rizika (169).

Prevenција agresivnosti kod osoba sa shizofrenim poremećajem

Poboljšanja u prenatalnoj i perinatalnoj nezi deteta i prevencija kranio-cerebralnih povreda može redukovati agresivnost u zajednici.

Pored lečenja osnovnog shizofrenog poremećaja, čime se redukuje verovatnoća agresivnog ponašanja, psihijatri se moraju više fokusirati i na dijagnostiku i tretman bolesti zavisnosti kod osoba sa shizofrenijom.

Komplijantnost mora biti naglašavana i proveravana kod svih psihijatrijskih pacijenata, jer njen nedostatak može voditi pojavi agresivnosti (80).

Farmakološki tretman agresivnog ponašanja kod osoba sa shizofrenim poremećajem

Tretman osoba sa shizofrenim poremećajem, a posebno onih sa rizikom za agresivno ponašanje, je izrazito složen i izazovan (170). Sposobnost za preciznu predikciju agresivnog ponašanja, koja je sama za sebe vrlo problematičan zadatak, suprotstavlja našu odgovornost prema društvu našoj odgovornosti da obezbedimo najadekvatniji tretman za pacijenta.

Prilikom odabira psihofarmaka za lečenje osoba sa mentalnim poremećajima psihijatri uzimaju u obzir i rizik od agresivnosti kod konkretnog pacijenta (171,172). Izbor tretmana mora uzeti u obzir i mogući uzrok agresivnosti, odnosno da li agresivnost potiče od psihotičnih sadržaja ili ulogu u nastanku agresivnosti imaju komorbiditeti u vidu poremećaja ličnosti, kranio-cerebralnih povreda ili mentalne retardacije (165).

Urgentno zbrinjavanje agresije podrazumeva sedaciju i, kao poslednju meru, fizičko sputavanje pacijenta. Cilj u tom trenutku primenjenih lekova je da se pacijent sedira i da se smanji rizik od agresivnosti, a ne da se leči poremećaj. Psihijatri koji koriste psihofarmakoterapiju moraju poznavati adekvatno doziranje i neželjena dejstva psihofarmaka, kao što moraju biti upoznati i sa kardiopulmonalnom reanimacijom (64).

Ako je moguće, prednost se daje peroralnoj aplikaciji medikamenata. Daje se najmanja efektivna doza, koja se kasnije, ako je potrebno, povećava. Administracija niskopotentnih antipsihotika kao što je hlorpromazin nije preporučena u agresivnosti zbog male efikasnosti i loše tolerabilnosti. Intramuskularni preparati atipičnih antipsihotika nisu inferiorni u odnosu na haloperidol ali izazivaju manje motornih neželjenih efekata. Međutim moraju se razmotriti i drugi neželjeni efekti pri korišćenju intramuskularnih preparata atipičnih antipsihotika, kao što su kardiološki i akutni metabolički.

Efikasnost medikamenata se dalje podstiče korišćenjem verbalnih smirujućih tehnika i jednostavnih intervencija kao što su pražnjenje sobe od ostalih bolesnika i prisustvo više medicinskog osoblja, dok se mehanička fiksacija sprovodi samo u izuzetnim okolnostima (173).

Efektivni plan tretmana agresivnih shizofrenih pacijenata pored kratkoročnog tretmana agitacije uključuje i dugoročnu strategiju usmerenu na smanjenje učestalosti i intenziteta budućeg agresivnog ponašanja (77).

Multifaktorijalnost etiologije agresivnog ponašanja komplikuje odabir medikamenata. Neophodna je evaluacija mogućih komorbiditeta, kao što su somatsko stanje, drugi psihijatrijski poremećaji ili neželjena dejstva lekova. Posebno se mora obratiti pažnja na osobe koje se nalaze u apstinencijalnom sindromu zbog prestanka uzimanja alkohola ili

benzodijazepina jer antipsihotici mogu sniziti konvulzivni prag. U ovakvim slučajevima treba koristiti medikamente poput lorazepama koji mogu uticati na poboljšanje apstinencijalnog sindroma i ujedno ispoljiti sedativni efekat. Međutim, ovi medikamenti ne utiču na jezgrovni psihotični poremećaj i dugotrajna primena benzodijazepina može rezultovati stvaranjem fiziološke tolerancije, vodeći do anksioznosti ili agitacije između doza ili kada se izostavi doza.

Od medikamentozne terapije se zahteva brz nastanak akcije, tako da se obično favorizuju parenteralni oblici koji dovode do brzog postizanja terapijskog nivoa leka u plazmi. Obično psihijatri imaju više iskustva u korišćenju parenteralnih oblika tipičnih antipsihotika za tretman agitacije (146). Pored sklonosti ovih lekova da izazovu ekstrapiramidalne neželjene efekte, uključujući akatiziju koja se može pomešati sa agitacijom, oni mogu izazvati i akutnu distoniju što kasnije dovodi do problema sa komplijantnošću. Antipsihotici druge generacije koji su u nekim sredinama dostupni u kratkodjelujućim intramuskularnim formulacijama (ziprasidon, olanzapin i aripiprazol) su takođe u istraživanjima pokazali efikasnost u redukciji agitacije (174).

Alternative parenteralnom administriranju antipsihotika su oralne formulacije, ali je poznato da će postizanje dovoljnog nivoa leka u plazmi biti odloženo. Pored kapsula i tableta, trenutno su na raspolaganju solucije risperidona i aripiprazola i oralno disperzibilne tablete olanzapina, risperidona, aripiprazola i asenapina. U studiji koja je poredila efikasnost kombinacije likvidne formulacije risperidona i lorazepama sa kombinacijom intramuskularne formulacije haloperidola i lorazepama za tretman agitacije nisu nađene značajne razlike (175). U drugoj studiji sa agitiranim pacijentima sa shizofrenijom dobijeni su rezultati da je 10 mg intramuskularno aplikovanog olanzapina ili 10 mg oralno disperzibilnih tableta lorazepama i 3 mg solucije risperidona bilo efektivno kao 7,5 mg intramuskularno aplikovanog haloperidola (176).

Pretpostavlja se da svi atipični antipsihotici (klozapin, risperidon, olanzapin, kvetiapin i ziprasidon) imaju kapacitet da smanje hostilnost i suicidalnost kod pacijenata sa shizofrenijom, ali rezon odabira antipsihotika (osim klozapina) za tretman agresivnosti ostaje nejasan.

U literaturi postoji veliki broj dokaza koji podržavaju upotrebu klozapina kod pacijenata koji boluju od shizofrenije, a ispoljavaju perzistentnu agresivnost. Opservacione studije su pokazale da je klozapin pogodan za lečenje agresivnih osoba i da je njegovo antiagresivno dejstvo nezavisno od njegovog antipsihotičnog dejstva. Krakowski (154) je dobio rezultat da je klozapin najefikasniji antipsihotik za redukciju agresivnosti, a prate ga

olanzapin i haloperidol, dok su sva tri medikamenta podjednako efikasni u redukciji psihotičnih simptoma.

Vodič konsenzusa eksperata „Expert Consensus Guideline” (177) navodi da su klopazapin i risperidon dobra prva linija izbora antipsihotika za kontrolu agresivnosti, a prate ih olanzapin i depo preparati atipičnih antipsihotika, kao i depo preparati klasičnih antipsihotika.

Augmentacija antipsihotika valproatom, litijumom, benzodijazepinima ili drugim antiepilepticima se takođe može razmatrati kao opcija, ali su studije u kojima je efikasnost ovih kombinacija razmatrana metodološki problematične (178). Novija istraživanja pokazuju da stabilizatori raspoloženja nisu efikasni u redukciji agresivnosti u shizofrenom poremećaju, a da je njihova antiagresivna efikasnost dokazana samo u poremećajima koji podrazumevaju njihovo korišćenje (bipolarni poremećaj, shizoafektivni poremećaj, poremećaj ličnosti).

Adrenergički beta-blokatori su pokazali antiagresivni učinak u nekim studijama i oni se preporučuju za agresivnost u shizofreniji kao druga linija tretmana (179).

Sa stanovišta istraživača, antipsihotici ostaju tretman izbora za agresivnost u shizofreniji. Postoji malo dokaza da augmentacija benzodijazepinima ili antiepilepticima pojačava antiagresivni efekat antipsihotika. Dokazi za kombinovanje benzodijazepina sa antipsihoticima u tretmanu agresivnosti su inkonkluzivni. Postoji rizik od nagle srčane smrti kod kombinovanog davanja intramuskularnih preparata olanzapina i benzodijazepina pa se njihova kombinacija mora izbegavati, takođe se izbegava kombinacija intramuskularnog klopazapina i benzodijazepina zbog mogućnosti nastanka depresije disanja.

Risperidon i klozapin kao terapijske opcije za redukciju agresivnosti i hostilnosti kod osoba sa shizofrenim poremećajem

Rezultati komparativnih studija klasičnih sa atipičnim antipsihoticima potvrđuju uporedivu efikasnost ove dve grupe lekova u kontroli pozitivnih simptoma, ali navode superiornost atipičnih antipsihotika u pogledu redukcije negativnih i afektivnih simptoma, kognitivne disfunkcije i agresivnosti (71-74) .

Klozapin je pokazao superiornu antipsihotičnu efikasnost u mnogim studijama, pogotovu onim koje su ciljale teraporezistentnu shizofrenu populaciju. Klozapin poboljšava sve simptome psihoze, uključujući i hostilnost i agresivnost.

Pored efikasnosti klozapina u tretmanu pozitivne simptomatike, koja nekada može biti uzročnik agresivnog ponašanja, ovaj lek ima specifično antiagresivno dejstvo koje je (bar statistički) nezavisno od poboljšanja pozitivnih shizofrenih simptoma. Mehanizam tog specifičnog antiagresivnog dejstva klozapina i dalje ostaje nepoznat (146,154,180).

Prema mnogim preporukama klozapin je naveden kao najbolji za tretman hostilnosti i agresivnosti računajući na njegov selektivni antiagresivni efekat. Analiza ajtema hostilnost skale PANSS je u više istraživanja pokazala superiornu efikasnost klozapina u poređenju sa risperidonom, a ni risperidon ni olanzapin nisu pokazali superiornost u odnosu na haloperidol (141,180).

Iako je antiagresivni učinak klozapina čvrsto utemeljen, mnogi pacijenti ne odgovore povoljno na ovaj lek, a nerisponderi bi mogli biti osobe sa istorijom poremećaja u ponašanju (155).

Međutim, klozapin se povezuje sa ozbiljnim neželjenim dejstvima te se pacijent mora monitorisati, a što zahteva komplijantnost, koja može biti problematična kod hronično agresivnih pacijenata. Zato se u ovakvim slučajevima razmatra korišćenje depo preparata antipsihotika ili kompleksna polifarmacija (67,181,182).

Klozapin je lek koji se brzo apsorbuje i vrhunac plazma nivoa se postiže nakon 2 sata od peroralnog uzimanja. Stabilno stanje se postiže za manje od 7 dana ako se koristi doziranje dva puta dnevno, dok poluvreme eliminacije iznosi oko 12 sati. Klozapin je antagonista serotoninskih 2A receptora, dopaminskih D1, D3, D4 i α (posebno α_1) receptora. Ima relativno malu potentnost kao D2 antagonista. Podaci iz istraživanja koja su koristila PET pokazuju da 10 mg haloperidola proizvodi 80% okupiranosti striatalnih dopaminskih D2 receptora, dok klinički efektivne doze klozapina okupiraju samo 40-50% dopaminskih D2 receptora u striatumu. Inicijalna doza je uobičajeno 25 mg jednom ili dva puta dnevno, a doza

se postepeno podiže za 25 mg na svaka 2 do 3 dana do doze od najmanje 300 mg u podeljenim dozama dva ili 3 puta.

Većina studija ističe da klopazin ima snažnije antiagresivno dejstvo, ali postoje i studije u kojima je prednost data risperidonu (140).

Risperidon ima dokazano dejstvo u redukciji agresivnog ponašanja i hostilnosti (140,183). Metaboliše se principom prvog prolaza kroz hepaticni metabolizam, ima bioaktivnost od 70%, a kombinovani poluživot risperidona i njegovog metabolita je 20 sati, te se može dozirati i jednom dnevno. Risperidon je antagonist serotoninskog 2A, dopaminskog D2, adrenergičkih α_1 i α_2 , i histaminskog H1 receptora. Risperidon ima nizak afinitet za α -adrenergne i muskarinske holinerne receptore. Preporučena inicijalna doza je 1 do 2 mg i može se povećati do 6 mg na dan. Studije u kojima je korišćena pozitron emisiona tomografija pokazuju da doze od 1 do 4 mg dnevno obezbeđuju blokadu D2 receptora potrebnu za terapijske efekte. Nije dokazana pozitivna korelacija između plazma koncentracije leka i terapijskog efekta.

2. CILJEVI I HIPOTEZE

U istraživanju su postavljeni sledeći ciljevi:

1. Utvrđivanje učestalosti hostilnosti i agresivnosti kod osoba sa shizofrenim poremećajem.
2. Utvrđivanje povezanosti težine celokupne kliničke slike sa pojavom i stepenom agresivnosti i hostilnosti kod osoba sa shizofrenim poremećajem.
3. Utvrđivanje postojanja povezanosti stepena hostilnosti i agresivnosti sa primenjenim dozama antipsihotika u lečenju osoba sa shizofrenim poremećajem.
4. Upoređivanje specifičnog antihostilnog i antiagresivnog dejstva risperidona i klozapina u lečenju shizofrenog poremećaja.

Tokom istraživanja su testirane sledeće hipoteze:

1. Hostilnost i agresivnost se kao simptomi javljaju kod više od polovine osoba obolelih od shizofrenog poremećaja.
2. Postoji pozitivna korelacija težine kliničke slike shizofrenog poremećaja sa pojavom i stepenom hostilnosti i agresivnosti bolesnika.
3. Postoji pozitivna korelacija između stepena hostilnosti i agresivnosti obolelih i primenjene doze antipsihotika.
4. Ne postoji razlika u specifičnoj efikasnosti u redukciji hostilnosti i agresivnosti između risperidona i klozapina pri lečenju shizofrenog poremećaja.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

Disertacija je konstruisana kao opservaciono istraživanje koje je sprovedeno tokom bolničkog lečenja ispitanika na Klinici za psihijatriju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu u trajanju od najmanje 5 nedelja za svakog bolesnika tokom 2012. i 2013. godine. U istraživanje je uključeno 110 bolesnika koji su zadovoljili kriterijume za shizofreni poremećaj, definisane po kriterijumima iz Međunarodne klasifikacije bolesti (184) i koji su potpisali informisani pristanak za učestvovanje u istraživanju. Na početku istraživanja i na svakih 7 dana rađene su skale kliničke procene i prikupljeni su odgovarajući podaci o lečenju za svakog od 110 pacijenata. Podaci za potrebe ovog istraživanja su dobijani putem intervjua sa bolesnikom i njegovom familijom, uvidom u medicinsku dokumentaciju i na osnovu kliničke procene simptomatike poremećaja.

Bitne karakteristike pacijenata i samog poremećaja su evidentirane na standardan način, upitnikom koji je obuhvatao i sociodemografske podatke.

Iz medicinske dokumentacije evidentirani su vreme primomanifestacije bolesti (godine života kada ispitanik oboleo) i redni broj hospitalizacije.

Pored pola, evidentirani su i životna dob pacijenata na početku istraživanja, stepen obrazovanja, vreme trajanja bolesti i broj prethodnih hospitalizacija.

Za ocenu i kliničko praćenje toka shizofrenog poremećaja i farmakoterapijskog odgovora korišćena je Skala za procenu pozitivnog i negativnog sindroma shizofrenije-PANSS (185). Ova skala je nasumljivo najčešće korišćena u istraživanjima i u kliničkom radu sa osobama koje boluju od shizofrenije, a zbog svoje kliničke upotrebljivosti i pogodnosti za praćenje poremećaja i odgovora na terapiju.

Ova skala se sastoji od tri podskale sa ukupno 30 stavki (ajtema). Svaka stavka se ocenjuje (skoruje) vrednostima od 1 (odsutno) do 7 (ekstremno izraženo).

Pozitivna skala sadrži 7 stavki, a to su: sumanute ideje, konceptualna dezorganizacija, halucinacije, ekscitacija, ideje veličine, sumnjičavost, persekucija i hostilnost. Maksimalni rezultat na ovoj subskali je 49 poena (opseg od 7 do 49).

Negativna skala takođe sadrži 7 stavki, a to su: zaravnjeni afekat, emocionalno povlačenje, loš kontakt - defekt emocionalne rezonance, pasivno/apatično socijalno povlačenje, teškoće u apstraktnom mišljenju, nedostatak spontanosti i fluentne konverzacije i stereotipno mišljenje. Maksimalni rezultat na ovoj skali je 49 poena (opseg od 7 do 49).

Treća subskala - skala opšte psihopatologije sadrži 16 stavki i obuhvata niz elemenata psihopatologije koje se uočavaju u psihotičnim poremećajima, a to su: briga za telesno zdravlje, anksioznost, osećanje krivice, napetost, manirizmi, držanje, depresija, motorna usporenost, nekooperativnost, neobičan misaoni sadržaj, dezorijentacija, slabost pažnje, nedostatak rasuđivanja i uvida, poremećaj volje, slabost kontrole impulsa, preokupacija, aktivno izbegavanje socijalnih kontakata. Ukupan zbir na ovoj skali iznosi maksimalno 112 poena (opseg od 16 do 112).

Ocenjivanje se obavlja na osnovu priručnika čija se uputstva striktno prate (187). Podaci o stavci koje se obrađuje se dobijaju na osnovu iskaza pacijenta, opservacije ponašanja pacijenta, kao i na osnovu podataka dobijenih od osoblja bolnice i porodice pacijenta. Skala PANSS se pokazala kao praktičan i efikasan instrument za praćenje toka poremećaja i odgovora pacijenta na terapiju u shizofreniji i rasprostranjeno se koristi u kliničkim istraživanjima.

Poređenje vrednosti dobijenih na pojedinim podskalama, uz izdvajanje simptoma ocenjenih većim brojem na pozitivnoj i negativnoj skali, daje uvid u osnovnu strukturu shizofrenog poremećaja i posebno omogućava praćenja efekata pojedinih lekova. Studije validnosti i pouzdanosti skale PANSS pokazuju dobru unutrašnju pouzdanost skale, saglasnost između ispitivača pri primeni skale, kao i pouzdanost pri ponovljenim merenjima (186).

Skala za procenu pozitivnog i negativnog sindroma shizofrenije (PANSS) je u ovom istraživanju ocenjivana za svakog pacijenta na početku hospitalizacije, odnosno na ulasku u istraživanje, zatim nakon prve, druge, treće, četvrte i pete nedelje hospitalnog lečenja.

U ranijim istraživanjima su za merenje agresivnosti kod osoba sa psihijatrijskim poremećajima korišćeni pre svega instrumenti koji su uglavnom bili zasnovani na izveštajima medicinskog osoblja o incidentima i upitnici koje su popunjavali sami pacijenti. Izveštaji o agresivnosti pacijenata su, međutim, najčešće uključivali samo najžešće agresivne incidente (188), dok su verbalna agresivnost, agresivnost prema predmetima i neizvršeni pokušaji napada uglavnom ignorisani. Tehnike u kojima pacijenti sami daju podatke o svojoj agresivnosti imaju ograničenja u smislu subjektivnosti i prikazivanja socijalno poželjnijeg ponašanja, a takođe se validnost ovih samoprocena dovodi u pitanje kod populacije psihijatrijskih pacijenata.

Yudofsku je 1986. godine zbog činjenice da se psihijatrijski instrumenti kliničke procene za procenu agresivnosti ne fokusiraju adekvatno na agresivnost napravio Skalu otvorene agresivnosti (Overt Aggression Scale - OAS) (188). Kasnija modifikacija prethodno

navedene skale, Modifikovana skala otvorene agresivnosti (Modified Overt Aggression Scale - MOAS), je prevazišla ograničenja prethodne skale - ocenjivanje je iz nominalne skale promenjeno u peto-stepenu intervalnu skalu, definisana je svaka pojedinačna kategorija agresivnosti, u skalu su uključeni pokušaji suicida i suicidalne pretnje i uvedeni su ponderisani ukupni rezultati koji na taj način reflektuju značaj pojedinih vrsta agresivnosti (195).

Postojanje i stepen agresivnosti ispitanika su u ovom istraživanju procenjivani Modifikovanom skalom otvorene agresivnosti (MOAS) koja se, zbog svojih osobina, rasprostranjeno koristi u ispitivanjima agresivnosti psihijatrijskih pacijenata i praćenju efekata lekova na redukciju agresivnosti (154,189-195).

Ova skala kvantifikuje četiri kategorije agresivnog ponašanja, a to su verbalna agresivnost, agresivnost usmerena na imovinu/predmete, autoagresivnost i fizička agresivnost. Za svaku kategoriju agresivnog ponašanja se uzima najviša odgovarajuća ocena na skali od 0 do 4, kojom se opisuje najžešći akt agresije koji počini pacijent tokom posmatranog perioda (190,195).

Ukupni rezultat skale se dobija množenjem četiri pojedinačne skale ponderima 1, 2, 3 i 4 da bi se svakoj pojedinačnoj vrsti agresivnosti dao odgovarajući značaj, a nakon čega se rezultat sabere u ukupan rezultat (skor) skale. Ukupni MOAS skor ima opseg od 0 do 40.

Za potrebe ovog istraživanja, a po uzoru na ranija istraživanja (192,193), agresivnost je definisana ukupnim skorom MOAS od 3 ili više. Ovaj relativno nizak prag za agresivnost je odabran zbog potrebe da ne bude zanemarena ni jedna vrsta agresivnosti, što je čest slučaj sa verbalnom agresivnošću i agresivnošću bez momentalno uočljivih posledica.

Skor 3 na skali MOAS, koji u ovom istraživanju označava prisustvo agresivnosti kod ispitanika, podrazumeva da je pacijent, na primer, zalupio vrata, vikao i vređao ili da je impulsivno pretio nasiljem prema drugima ili sebi tokom perioda opservacije.

Maksimalni skor skale MOAS je 40, a ovaj skor podrazumeva da je pacijent, na primer, fizički napao drugu osobu i naneo joj tešku povredu, da je povredio sebe, razbijao predmete i ponavljao pretnje nasiljem.

Kada bi pacijent, na primer, fizički napao drugu osobu prouzrokujući joj lakše povrede, razbio prozor, vikao i vređao druge osobe bio bi ocenjen skorom 20 na ovoj skali.

U ovom istraživanju je, pored agresivnosti, ispitivana i druga varijabla - hostilnost osoba sa shizofrenim poremećajem. Razlog za interesovanje za hostilnost je to što ona, prema literaturnim navodima, više od svih ostalih simptoma shizofrenije ima direktnu vezu sa fizičkom agresivnošću (143,146).

Hostilnost se može posmatrati kao varijabla koja posreduje između shizofrenije i otvorene agresivnosti, zbog čega se i u drugim istraživanjima agresivnost i hostilnost posmatraju udruženo kod osoba sa shizofrenim poremećajem (196).

Hostilnost se definiše kao verbalna i neverbalna ekspresija ljutnje i ozlojeđenosti, uključujući sarkazam, pasivno-agresivno ponašanje i vređanje. Hostilnost se procenjuje na osnovu ponašanja i odnosu pacijenta prema ispitivaču u toku intervjua, kao i na osnovu podataka dobijenih od članova porodice pacijenta i medicinskog osoblja (197).

Prema rezultatima često citirane Kliničke studije ispitivanja efektivnosti tretmana antipsihoticima (CATIE) povećanje skora P7 stavke PANSS-a (hostilnost) za jedan poen povećava verovatnoću za ozbiljnu agresivnost za faktor 1.65 sa značajnošću $p < .001$ (143). Međutim, pacijenti mogu imati klinički relevantne skorove na ajtemu hostilnost iako nisu iskazali fizičku agresivnost tokom posmatranog perioda.

Prisustvo i stepen hostilnosti ispitanika u ovom istraživanju je procenjivana vrednovanjem stavke P7 – hostilnost pozitivne subskale skale PANSS, a po analogiji sa mnogobrojnim istraživanjima hostilnosti u shizofrenom poremećaju (138,139,196,198-201).

Skor ≥ 3 stavke P7 skale PANSS (hostilnost) je u ovom istraživanju označavao prisustvo hostilnosti, a po analogiji sa drugim istraživanjima (200). Međutim, postoje i istraživanja u kojima skor 2 na ajtemu P7 skale PANSS podrazumeva postojanje hostilnosti kod ispitanika (199).

Deskriptivni prikaz skorova stavke P7 (hostilnost) skale PANSS:

Skor 1: odsutno - znači da se definicija ne može primeniti.

Skor 2: minimalno - označava da je patologija pod znakom pitanja: na gornjoj granici normalnih vrednosti.

Skor 3: blago - označava indirektno ili udruženo ispoljavanje ljutnje, kao što su sarkazam, nepoštovanje, hostilni izraz i povremena razdražljivost.

Skor 4: umereno – pacijent zauzima očito odbojan stav uz čestu razdražljivost i direktno ispoljavanje ljutnje i ozlojeđenosti.

Skor 5: umereno jako- pacijent je izrazito razdržljiv i povremeno agresivan, psuje ili preti.

Skor 6: jako - nesaradljivost i verbalna agresivnost ili pretnje, značajno utiču na tok intervjua i ozbiljno ometaju socijalne relacije. Pacijent može biti nasilan i destruktivan, ali fizički ne nasrće na druge.

Skor 7: ekstremno – naglašena ljutnja dovodi do ekstremne nesaradljivosti, sprečava druge interakcije ili dovodi do povremenog fizičkog nasrtanja na druge.

3.2. KONSTRUKCIJA I NAČIN IZBORA UZORKA

Na Klinici za psihijatriju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu su tokom 2012. i 2013. godine bolnički lečene 1033 osobe sa shizofenim poremećajem, a 323 osobe iz ovog uzorka su ispunile zadate kriterijume za prisustvo agresivnosti i hostilnosti (rezultat skale MOAS ≥ 3 i skor ajtema hostilnost skale PANSS ≥ 3). Kada su isključeni bolesnici koji su nisu lečeni risperidonom ili klopazinom kao monoterapijom, koji su hospitalno lečeni kraće od 5 nedelja i koji nisu dali svoj pristanak za učestvovanje u istraživanju, inicijalni uzorak je sveden na 110 ispitanika. Svi ispitanici su zadovoljavali kriterijume za shizofreniju prema desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (184). Bolesnici su uključivani u istraživanje nakon potpisivanja informisanog pristanka. U istraživanom uzorku nije bilo pacijenata sa oduzetom poslovnom sposobnošću, te su svi ispitanici samostalno mogli dati pristanak za učešće u studiji.

Bolesnici su nakon prijema na Kliniku tretirani na isti način kao i svi drugi bolesnici sa dijagnozom shizofrenog poremećaja koji nisu uključeni u studiju. To je podrazumevalo praćenje psihijatrijske kliničke slike i telesnog stanja, kao i administriranje diferentne psihijatrijske terapije. Pacijenti su uključeni u studiju sa početkom njihovog bolničkog lečenja i praćeni su tokom pet nedelja hospitalizacije.

Uzorak je podeljen u dve grupe, u zavisnosti od korišćenog antipsihotika. Jedna grupa je lečena klopazinom, a druga risperidonom, prema proceni ordinirajućeg psihijatra, a na osnovu kliničke slike poremećaja, ranijeg odgovora na terapiju i profila neželjenih dejstava antipsihotika.

Kriterijumi za uključenje u istraživanje su podrazumevali :

- hospitalizaciju tokom 2012. ili 2013. godine
- starost iznad 18 godina
- dijagnozu shizofrenog poremećaja prema MKB-10
- prisustvo hostilnosti i agresivnosti (stavka P7 skale PANSS i skala MOAS ≥ 3)
- hospitalizaciju dužu od 5 nedelja
- antipsihotičnu monoterapiju klopazinom ili risperidonom
- odsustvo dijagnostikovanog komorbidnog psihijatrijskog poremećaja

Kriterijumi za isključenje iz istraživanja su podrazumevali:

- Starost manju od 18 godina
- Dijagnozu komorbidnog psihijatrijskog poremećaja
- Da je posmatrana hospitalizacija kraća od 5 nedelja
- Korišćenje više od jednog antipsihotika

U istraživanju su posmatrani risperidon i klozapin iz više teorijskih i praktičnih razloga. Mišljenje eksperata iz oblasti izučavanja agresivnosti kod shizofrenih pacijenata je da su klozapin i risperidon dobra prva linija izbora antipsihotika za agresivnost u shizofrenom poremećaju. Prate ih olanzapin ili depo preparati atipičnih antipsihotika, kao i depo preparati klasičnih antipsihotika (202).

Pored toga, risperidon i klozapin su jedini atipični antipsihotici koji su bili kontinuirano dostupni na Klinici za psihijatriju KCV tokom perioda istraživanja.

U istraživanju su korišćene hlorpromazinu ekvivalentne doze antipsihotika, odnosno 2 mg risperidona i 50 mg klozapina su smatrani za ekvivalent 100 mg hlorpromazina, a prema literaturnim navodima (203,204). Planirano je da se posmatraju i diazepam ekvivalentne doze benzodijazepina, po analogiji sa sličnim istraživanjima (198,205), ali su dobijeni rezultati da je diazepam jedini benzodijazepin korišćen u terapiji ispitanika iz uzorka.

3.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Za statističku obradu podataka je korišćen programski paket „Statistical Package for Social Sciences - SPSS 20“. Obrada podataka je obuhvatila metode deskriptivne statistike, numerička obeležja su prikazana putem mera centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i mera varijabiliteta (opseg vrednosti, standardna devijacija), a atributivna obeležja korišćenjem frekvencija i procenata. Testiranje razlike frekvencija atributivnih obeležja vršeno je primenom Pirsonovog χ^2 testa. Poređenje vrednosti numeričkih obeležja između dve grupe vršeno je primenom Studentovog t-testa i Mann-Whitney U testa.

Analiza varijanse (ANOVA) je analitički model koji je korišćen za testiranje značajnosti razlike kada su postojale više od dve poređene grupe. Ova metoda omogućuje poređenje više grupa po jednoj zavisnoj (numeričkoj) varijabli bez korišćenja više testova.

Analiza kovarijanse (ANCOVA) je korišćena za proveru razlike između aritmetičkih sredina zavisne varijable dve grupe i omogućava kontrolisanje pridruženih varijabli (kovarijata), odnosno otklanja efekat pridruženih varijabli kao izvora mogućeg objašnjenja razlike tretmana. Ovaj model proverava povezanost kovarijata sa zavisnom varijablom. Na osnovu podatka o povezanosti se, zapravo, i kontroliše uticaj kovarijata.

Za procenu sistematskih uticaja i procenu neželjenih uticaja korišćeni su mešoviti linearni modeli. Glavni razlog za korišćenje mešovitih modela je mogućnost uključivanja varijabilnog kovarijata (dakle, promenljive doze leka od merenja do merenja).

Pirsonova produkt-moment korelacija je korišćena za merenje linearne korelacije između dve varijable. Vrednosti ovog testa se nalaze u opsegu od +1 do -1, gde puna pozitivna korelacija ima meru 1, 0 znači da nema korelacije, a -1 je puna negativna korelacija.

Bonferroni korekcija računa broj sprovedenih testova u okviru jedne analize prilikom procene da li postoji statistička značajnost testa. Prilikom korišćenja Bonferroni korekcije, odabrani nivo značajnosti (na primer 0,05) se deli brojem izvršenih analiza. Drugim rečima, što je više testova sprovedeno, to je veći zahtev da bi se neki od njih smatrao značajnim.

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički, a kompletan rad je obrađen u tekst procesoru »Microsoft Word for Windows«.

4. REZULTATI

U periodu od 01.01.2012.g. do 31.12.2013.g. na Klinici za psihijatriju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu hospitalno je lečeno 1033 bolesnika koji su zadovoljavali dijagnostičke kriterijume za shizofreni poremećaj. Ukupno 323 bolesnika iz ove grupe, odnosno 31,3%, je prilikom prijema na bolničko lečenje pokazalo znake agresivnosti i hostilosti, što je za potrebe ovog istraživanja definisano kao rezultat skale MOAS ≥ 3 i rezultat ajtema (stavke) hostilnost skale PANSS ≥ 3 .

Nakon primene uspostavljenih isključujućih kriterijuma uzorak je sveden na 110 ispitanika.

4.1. POLNA I STAROSNA STRUKTURA BOLESNIKA SA SHIZOFRENIM POREMEĆAJEM KOJI SU HOSPITALNO LEČENI TOKOM 2012. I 2013. GODINE

U grupi svih bolesnika sa dijagnozom shizofrenog poremećaja koji su bolnički lečeni u posmatranom periodu nalazilo se 53,68% muškaraca i 46,32% žena.

Starost u grupi svih bolesnika sa shizofrenim poremećajem koji su hospitalno lečeni tokom posmatranog dvogodišnjeg perioda se kretala od 18 do 78 godina, dok je prosečna starost bila 40, a medijana 39 godina.

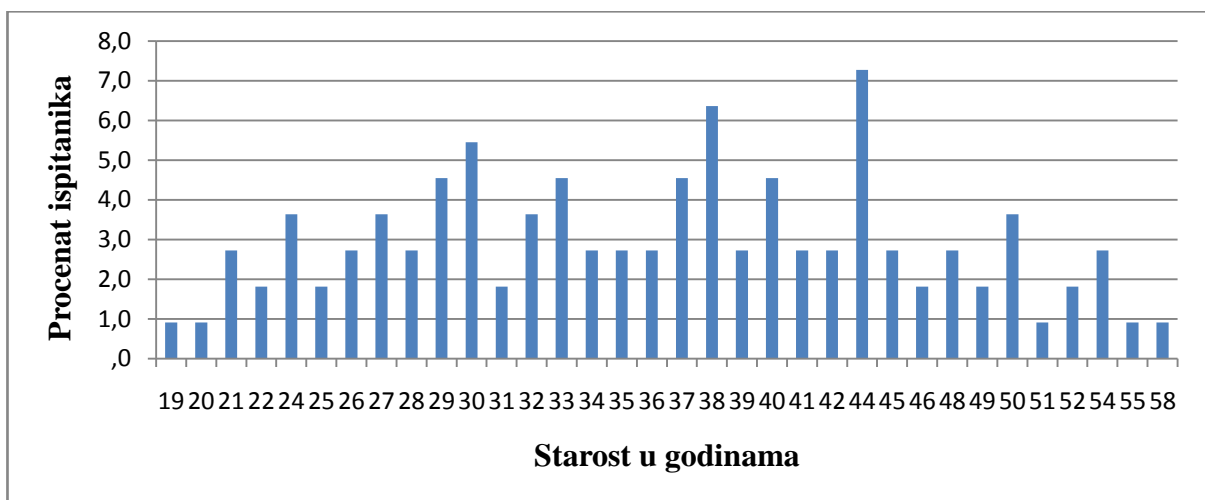
4.2. PRIKAZ ISPITIVANOG UZORKA NA STARTU ISTRAŽIVANJA

4.2.1. Sociodemografske karakteristike bolesnika koji su ispunili kriterijume za ulazak u istraživanje

U uzorku koji je ispunio kriterijume za ulazak u istraživanje ($MOAS \geq 3$ i stavka hostilnost skale PANSS ≥ 3) nalazilo se 60.9% muškaraca i 39.1% žena.

Starost osoba u ispitivanom uzorku se kretala od 19 do 58 godina, dok su i prosečna starost i medijana starosti iznosile 37 godina (Grafikon 1).

Grafikon 1. Distribucija starosti ispitanika.



Pirsonovim χ^2 testom je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika u polnoj strukturi između grupe svih hospitalizovanih bolesnika sa shizofrenim poremećajem i grupe bolesnika koji su ispunili kriterijume za agresivnost i hostilnost pri prijemu u bolnicu ($\chi^2 = 2.12$; $p > 0.05$).

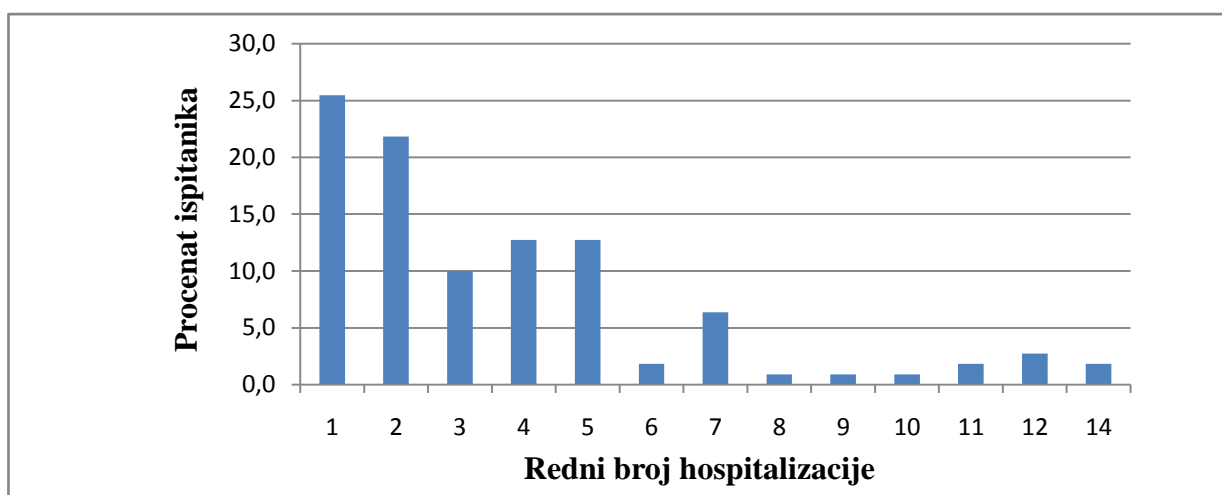
Mann-Whitney testom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika u starosti između grupe svih hospitalno lečenih osoba sa shizofrenim poremećajem i grupe koja je ispunila kriterijume za postojanje agresivnosti i hostilnosti na prijemu u bolnicu ($U = -2.5$; $p < 0.05$), odnosno da je grupa koja ispunjava kriterijume za hostilnost i agresivnost mlađa.

Kada posmatramo bolesnike koji pokazuju agresivnost i hostilnost na prijemu na hospitalno lečenje dobijamo rezultat da se dužina njihovog školovanja kreće od 4 do 16 godina školovanja, a da je najveći broj ovih bolesnika (50%) završio 12 godina školovanja, što je ujedno i medijana distribucije.

Najveći broj, odnosno 25.5% ispitanika, je u trenutku ulaska u istraživanje bilo hospitalizovano po prvi put. Redni broj ispitivanog hospitalnog lečenja se kreće od 1 do 14. Medijana za redni broj hospitalizacije je 3, a distribucija broja hospitalizacija je prikazana na Grafikonu 2.

Dužina trajanja bolesti ispitanika u trenutku ulaska u istraživanje varira od 0,5 do 35 godina, a prosečno iznosi 9.77 godina.

Grafikon 2. Distribucija rednog broja hospitalizacije ispitanika



4.2.2. Pregled vrednosti skale PANSS i njene stavke hostilnost kod ispitivane grupe bolesnika na prijemu u bolnicu (na startu istraživanja)

Ispitanici su na skali PANSS imali prosečan rezultat 86.52, a rezultati su se kretali od 52 do 120.

Sedma stavka Pozitivne skale, hostilnost, ima nešto više ocene u ispitivanom uzorku, a nijedan ispitanik nema ocenu ove stavke nižu od 3 – što je bio i uslov za ulazak u istraživanje (Tabela 1).

Tabela 1. Deskriptivna statistika vrednosti skale PANSS i stavke hostilnost na ulasku u istraživanje.

Varijabla	Minimum	Maksimum	Prosečna vrednost	Standardna devijacija
Ukupni PANSS	52	120	86.52	15.04
Pozitivna skala*	14	34	24.26	4.03
Negativna skala	7	34	20.99	5.96
Skala opšte psihopatologije	24	62	41.26	7.42
Stavka hostilnost	3	7	4.64	1.37

* sa hostilnošću

4.2.3. Pregled vrednosti skale MOAS kod ispitivane grupe bolesnika na startu istraživanja

Ispitanici su na startu istraživanja imali prosečan ukupni rezultat skale MOAS 9.35, sa minimalnom vrednošću 3 (što je bio uslov za ulazak u istraživanje) i maksimalnom vrednošću 24. Kada posmatramo subskale ove skale uočavamo da ispitanici imaju više skorove na subskalama verbalne i fizičke agresivnosti (Tabela 2).

Tabela 2. Deskriptivna statistika za MOAS na ulasku u istraživanje.

Varijabla	Minimum	Maksimum	Prosečna vrednost	Standardna devijacija
Ukupni MOAS	3	24	9.35	5.78
Verbalna agresivnost	1	4	2.38	.99
Agresivnost prema predmetima	0	8	2.87	1.7
Autoagresivnost	0	12	.9	2.39
Fizička agresivnost	0	12	3.2	4.15

4.2.4. Povezanost polne strukture uzorka sa težinom kliničke slike shizofrenog poremećaja, intenzitetom agresivnosti i intenzitetom hostilnosti na prijemu na bolničko lečenje

Da bi se utvrdilo postojanje razlike između polova u pogledu težine kliničke slike (PANSS), intenziteta hostilnosti (ajtem P7 skale PANSS) i intenziteta agresivnosti (MOAS) korišćena je serija t-testova s Bonferroni korekcijom (Tabela 3).

Tabela 3. Razlike u rezultatima na skalama PANSS, hostilnost i MOAS na ulazu u istraživanje za muškarce i žene.

Varijabla	Muškarci	Žene	Stepeni slobode (df)	Vrednost testa (t)	Značajnost (p)
Pozitivna skala	24.83	23.37	108	1.88	.063
Negativna skala	21.53	20.14	108	1.2	.232
Skala opšte psihopatologije	41.37	41.09	108	.192	.848
Ukupni PANSS	87.75	84.6	108	1.07	.287
Hostilnost	4.84	4.33	108	1.92	.057
Verbalna agresivnost	2.43	2.44	108	-.5	.614
Agresivnost prema predmetima	3.19	2.37	108	2.53	.013
Autoagresivnost	.63	.13	108	-1.56	.135
Fizička agresivnost	4.01	1.86	108	2.79	.006
Ukupni MOAS	10.22	8	108	2	.048

Napomena: zbog Bonferroni korekcije, potreban nivo za statističku značajnost je 0.006.

Nije uočena statistički značajna razlika između polova u odnosu na ukupni rezultat skale PANSS ($p = 0,287$), odnosno u odnosu na težinu kliničke slike.

Nije uočena statistički značajna razlika između polova u odnosu na vrednost stavke hostilnost skale PANSS ($p = 0,057$).

Nije uočena statistički značajna razlika između polova u odnosu na agresivnost, odnosno na ukupni rezultat skale MOAS ($p = 0,048$). Međutim, uočeno je da postoji statistički značajna razlika između polova specifično za subskalu fizičke agresivnosti ove skale ($p = 0,006$), gde muškarci pokazuju znatno viši stepen fizičke agresivnosti.

4.2.5. Povezanost sociodemografskih karakteristika ispitanika sa težinom kliničke slike shizofrenog poremećaja, intenzitetom agresivnosti i intenzitetom hostilnosti

Tabela 4. Povezanost sociodemografskih karakteristika sa težinom kliničke slike, intenzitetom hostilnosti i intenzitetom agresivnosti na startu istraživanja.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Starost (1)	/												
RBrH (2)	.49**	/											
TB (3)	.87**	.5**	/										
PS (4)	.04	.02	-.01	/									
NS (5)	-.06	.11	-.08	.48**	/								
OP (6)	.07	.21*	.07	.62**	.69**	/							
PANSS (7)	.02	.15	.00	.75**	.85**	.93**	/						
Hostilnost (8)	.00	-.04	-.03	.41**	-.2*	-.07	-.01	/					
VA (9)	.04	.05	.01	.2*	-.34**	-.12	-.14	.73**	/				
ApP (10)	.02	.05	.04	.22*	-.17	-.06	-.04	.53**	.53**	/			
AA (11)	.13	.02	.15	-.14	-.05	.08	.02	-.22*	-.27**	-.34**	/		
FA (12)	.03	.00	.00	.36**	-.22*	-.03	.00	.8**	.64**	.57**	-.24**	/	
MOAS (13)	.08	.03	.08	.3**	-.25**	-.03	-.03	.77**	.68**	.65**	.09	.9**	/

Napomena: ** p < 0,01

* p < 0,05.

RBrH – redni broj hospitalizacije; TB – trajanje bolesti; PS – Pozitivna skala; NS – negativna skala; OP – Opšta psihopatologija; VA – Vrebalna agresivnost; ApP – Agresivnost prema predmetima; AA – Autoagresivnost; FA – Fizička agresivnost.

Starost ispitanika u ispitivanom uzorku je značajno povezana je sa rednim brojem hospitalizacije ($r = .49$; $p < 0.01$) i trajanjem bolesti ($r = .87$; $p < 0.01$).

Starost ispitanika nije povezana sa težinom kliničke slike, hostilnošću ni agresivnošću, odnosno vrednostima korišćenih skala PANSS i MOAS, tako da nije razmatrana u daljim analizama.

Postoji povezanost i između rednog broja hospitalizacije i trajanja bolesti ($r = .5$; $p < 0.01$), ali ove dve varijable nisu povezane ni sa ukupnim rezultatom na skalama PANSS i MOAS, ni sa njihovim subskalama, a ni sa stavkom hostilnost skale PANSS, osim u slučaju niske pozitivne korelacije između rednog broja hospitalizacije i subskale opšte psihopatologije skale PANSS ($r = .21$; $p < 0.05$).

4.2.6. Povezanost težine kliničke slike, agresivnosti i hostilnosti na startu istraživanja

Stepen hostilnosti ispitanika (vrednost stavke hostilnost skale PANSS) je visoko pozitivno povezan sa stepenom agresivnosti, odnosno vrednošću skale MOAS ($r = .77$; $p < 0.01$).

Stepen hostilnosti nije u vezi sa stepenom ostalih simptoma iz Pozitivne skale PANSS, ni sa ukupnom težinom kliničke slike shizofrenog poremećaja (mereno skalom PANSS), čak ni kad je stavka hostilnost uključena u ukupni rezultat skale PANSS. Ipak, u maloj je negativnoj korelaciji s Negativnom subskalom skale PANSS ($r = -.21$; $p < 0.05$).

Stepen agresivnosti, mereno skalom MOAS, ne korelira s težinom kliničke slike shizofrenog poremećaja, mereno skalom PANSS, niti sa Pozitivnom subskalom, ako je iz nje isključena stavka hostilnost. Isto kao i stepen hostilnosti, stepen agresivnosti je u maloj je negativnoj korelaciji sa negativnom subskalom PANSS ($r = -.25$; $p < 0.01$).

4.3. KARAKTERISTIKE TERAPIJE PRIMENJENE NA PRIJEMU U BOLNICU KOD HOSTILNIH I AGRESIVNIH OSOBA SA SHIZOFRENIM POREMEĆAJEM

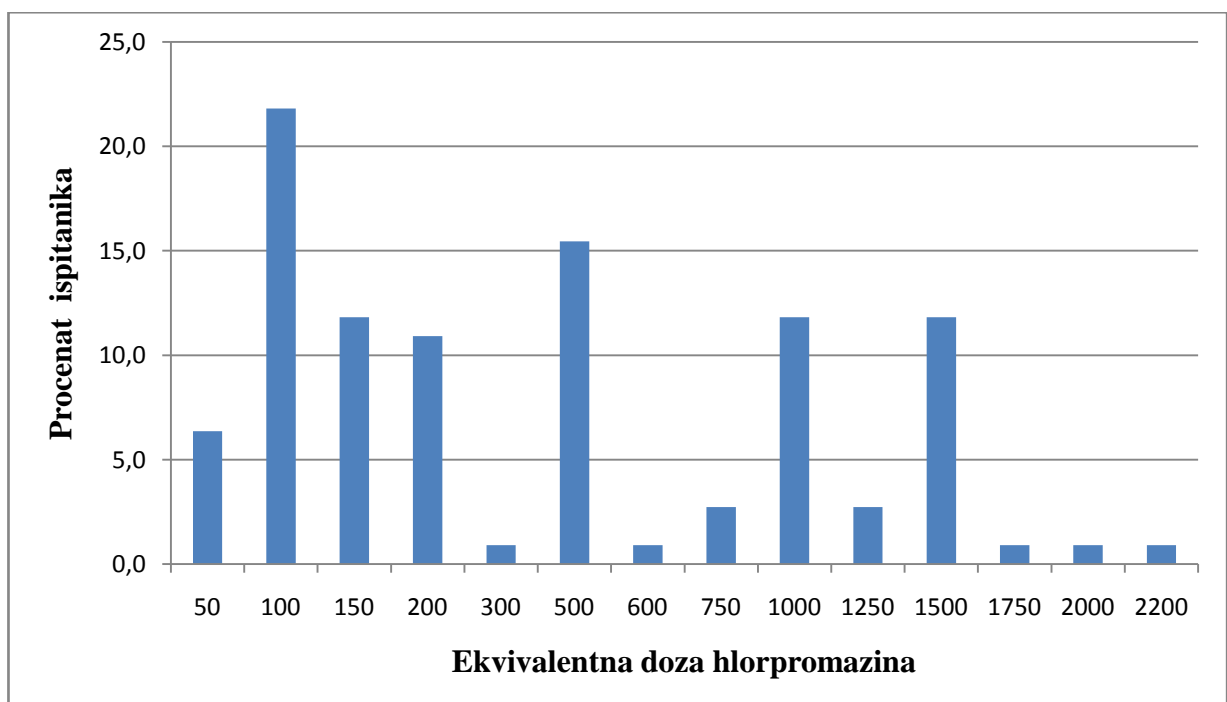
4.3.1. Prikaz inicijalno primenjene terapije

Najvećem broju ispitanika (49,1%) je na prijemu na hospitalno lečenje ordiniran antipsihotik haloperidol u parenteralnoj formulaciji, dok su nešto ređe ordinirani antipsihotici risperidon (32,7%) i klozapin (18,2%). Haloperidol je ordiniran samo inicijalno, na prijemu u bolnicu, da bi nakon toga lečenje bilo nastavljeno jednim od dva posmatrana antipsihotika.

Već na prvom narednom merenju svi bolesnici iz ispitivane grupe su lečeni ili risperidonom (56,4%) ili klozapinom (43,6%). Binomijalni test je ovu raspodelu procenio kao podjednaku (očekivana proporcija = 50:50; opažena proporcija 56:44; $p = 0,215$).

Inicijalna dnevna doza ordiniranih antipsihotika, pretvorena u ekvivalentnu dozu hlorpromazina, varirala je od 50 mg do 2200 mg. Prosečna doza je bila jednaka ekvivalentnoj dozi od 554 mg hlorpromazina, a medijan iznosi ekvivalent 200 mg hlorpromazina (Grafikon 3).

Grafikon 3. Distribucija doza antipsihotika na prijemu u bolnicu, izražena u ekvivalentnoj dozi hlorpromazina.



4.3.2. Razlike u psihopatološkim karakteristikama na prijemu u bolnicu u odnosu na vrstu inicijalno primenjenog antipsihotika

Radi utvrđivanja razlike na skalama PANSS i MOAS i stavci hostilnost skale PANSS na prijemu u bolnicu između grupa ispitanika koji su prvog dana tretirani različitim antipsihoticima, korišćene su tri odvojene analize varijanse (Tabela 5).

Tabela 5. Razlike u rezultatima na skalama PANSS, MOAS i stavci hostilnost skale PANSS na prijemu u odnosu na antipsihotik koji je korišćen (haloperidol, risperidon i klozapin).

Zavisna varijabla	Grupa na haloperidolu	Grupa na risperidonu	Grupa na klozapinu	df	Vrednost testa (F)	Značajnost (p)
PANSS	85.35	85.83	90.9	2 (107)	1.05	.354
Hostilnost	5.76	3.56	3.55	2 (107)	99.78	.000
MOAS	12.98	5.75	6.05	2 (107)	33.67	.000

Post-hoc testovi su pokazali da su ispitanici tretirani haloperidolom imali značajno veću agresivnost (MOAS) i hostilnost (P7), dok u tom smislu nije bilo razlike između ispitanika koji koriste risperidon i klozapin.

Utvrđeno je da nema značajne razlike u težini kliničke slike (PANSS) u odnosu na vrstu inicijalno primenjenog antipsihotika.

4.3.3. Povezanost doza primenjenih psihofarmaka sa težinom kliničke slike shizofrenog poremećaja na prijemu u bolnicu

Visina doze antipsihotika, izražena u ekvivalentnoj dozi hlorpromazina, koja je aplikovana ispitanicima na prijemu u bolnicu nije značajno povezana sa ukupnom vrednošću skale PANSS ($r = -0,07$), vrednošću subskale opšte psihopatologije i pozitivne subskale (kada je iz nje isključena stavka hostilnost). Drugim rečima, visina doze aplikovanog antipsihotika nije srazmerna težini kliničke slike shizofrenog poremećaja. Visina doze antipsihotika je u niskoj negativnoj vezi sa vrednošću negativne subskale ($r = -.24$; $p < 0.05$).

Visina primenjene doze benzodijazepina, izražena u ekvivalentnoj dozi diazepam, nije povezana sa ukupnim rezultatom skale PANSS. Povezana je negativno s Negativnom skalom ($r = -.25$; $p < 0.05$).

Ove korelacije prikazane su u Tabeli 6.

4.3.4. Povezanost doza primenjenih psihofarmaka sa stepenom agresivnosti i stepenom hostilnosti na prijemu u bolnicu

Visina doze antipsihotika je visoko pozitivno korelirana i sa intenzitetom hostilnosti ($r = .80$; $p < 0.01$) i sa intenzitetom agresivnosti ($r = .74$; $p < 0.01$).

Visina primenjene doze benzodijazepina je pozitivno povezana sa intenzitetom hostilnosti ($r = .5$; $p < 0.01$) i agresivnosti ($r = .59$; $p < 0.01$).

Ove korelacije prikazane su u Tabeli 6.

Tabela 6. Povezanost rezultata skala PANSS i MOAS i ajtema hostilnost skale PANSS na prijemu i doza inicijalno ordiniranih antipsihotika i benzodijazepina

	Doza antipsihotika	Doza benzodijazepina
Pozitivna skala	.36**	.21*
Negativna skala	-.24**	-.25**
Opšta psihopatologija	-.13	-.19*
PANSS	-.07	-.13
Hostilnost	.8**	.5**
Verbalna agresivnost	.64**	.36**
Agresivnost prema predmetima	.48**	.36**
Autoagresivnost	-.2*	-.04
Fizička agresivnost	.79**	.61**
MOAS	.74**	.59**

Napomena: ** p < 0.01

* p < 0.05

4.3.5. Deskriptivna statistika sociodemografskih karakteristika ispitanika koji su koristili risperidon

U grupi koja je lečena risperidonom je bilo 39 muškaraca (62.9%) i 23 žene (37.1%).

Tabela 7. Deskriptivna statistika sociodemografskih karakteristika ispitanika na risperidonu.

Varijabla	Minimum	Maksimum	Medijana	Prosečna vrednost	Standardna Devijacija
Starost	19	58	36	35.71	9.77
Red.br.hospitalizacije	1	14	2	3.45	3.14
Trajanje bolesti	.5	35	6	8.91	8.49
Godine školovanja	8	16	12	11.53	2.34

4.3.6. Deskriptivna statistika sociodemografskih karakteristika ispitanika koji su koristili klozapin

U grupi koja je lečena klozapinom bilo je 28 muškaraca (58.3%) i 20 žena (41.7%).

Tabela 8. Deskriptivna statistika sociodemografskih karakteristika ispitanika na klozapinu.

Varijabla	Minimum	Maksimum	Medijana	Prosečna vrednost	Standardna devijacija
Starost	21	54	37.5	37.73	8.37
Red.br.hospitalizacije	1	14	3.5	4.06	2.88
Trajanje bolesti	1	30	10	10.87	7.46
Godine školovanja	4	16	12	11.29	3.23

4.3.7. Razlike u sociodemografskim karakteristikama između ispitanika koji su koristili risperidon i ispitanika koji su koristili klozapin

Nije utvrđena razlika u polnoj strukturi između grupe koja je koristila risperidon i grupe koja je koristila klozapin ($\chi^2(1) = .63$; $p > 0.05$).

Korišćenjem tri odvojena t-testa sa Bonferroni korekcijom utvrđeno je da nema razlike u starosti, rednom broju hospitalizacije i dužini trajanja bolesti između grupe ispitanika koja je koristila risperidon i grupe koja je koristila klozapin (Tabela 9).

Tabela 9. Razlike u sociodemografskim karakteristikama između ispitanika koji su koristili risperidon i klozapin.

Varijabla	Grupa na risperidonu	Grupa na klozapinu	Stepeni slobode (df)	Vrednost testa (t)	Značajnost (p)
Starost	35.71	37.73	108	-1.14	.255
Red.br.hospitalizacije	3.45	4.06	108	-1.05	.297
Trajanje bolesti	8.91	10.87	108	-1.27	.21

Napomena: zbog Bonferroni korekcije, potreban nivo za statističku značajnost iznosi 0.017.

4.3.8. Razlike u težini kliničke slike, agresivnosti i hostilnosti na prijemu u bolnicu između grupe lečene klopazinom i grupe lečene risperidonom

U cilju utvrđivanja razlika u odnosu na težinu kliničke slike poremećaja, stepen agresivnosti i stepen hostilnosti između grupe lečene klopazinom i grupe lečene risperidonom korišćena su tri odvojena t-testa.

Nije pronađena statistički značajna razlika ni u težini kliničke slike ($p = 0,025$), ni u stepenu agresivnosti ($p = 0,16$), ni u stepenu hostilnosti ($p = 0,45$) između grupe lečene klopazinom i grupe lečene risperidonom, što je i prikazano u Tabeli 10.

Tabela 10. Razlike između ispitanika koji su koristili risperidon i klopazin u rezultatima na skalama PANSS i MOAS i stavci Hostilnost na prijemu u bolnicu.

Varijabla	Grupa na risperidonu	Grupa na klopazinu	Stepeni slobode (df)	Vrednost testa (t)	Značajnost (p)
PANSS	83.71	90.15	108	-2.27	.025
Hostilnost	4.55	4.75	108	-.762	.45
MOAS	8.68	10.23	108	-1.41	.16

Napomena: zbog korišćenja Bonferroni korekcije, nivo za statističku značajnost iznosi 0.017.

4.4. PRIKAZ VREDNOSTI SKALA KLINIČKE PROCENE NA ŠEST PROTOKOLOM DEFINISANIH MERENJA

Tabela 11. Deskriptivna statistika za skalu PANSS tokom petonedeljnog perioda istraživanja.

Merenje	Minimum	Maksimum	Prosečna vrednost	Standardna devijacija
Start	52	120	86.52	15.04
Nedelja 1	49	121	76.28	14.48
Nedelja 2	44	115	69.28	13.14
Nedelja 3	44	99	63.71	11.42
Nedelja 4	41	90	59.16	10
Nedelja 5	40	83	56.65	9.35

Grafikon 4. Kretanje prosečne vrednosti skale PANSS kod ispitivanog uzorka tokom posmatranog petonedeljnog perioda.

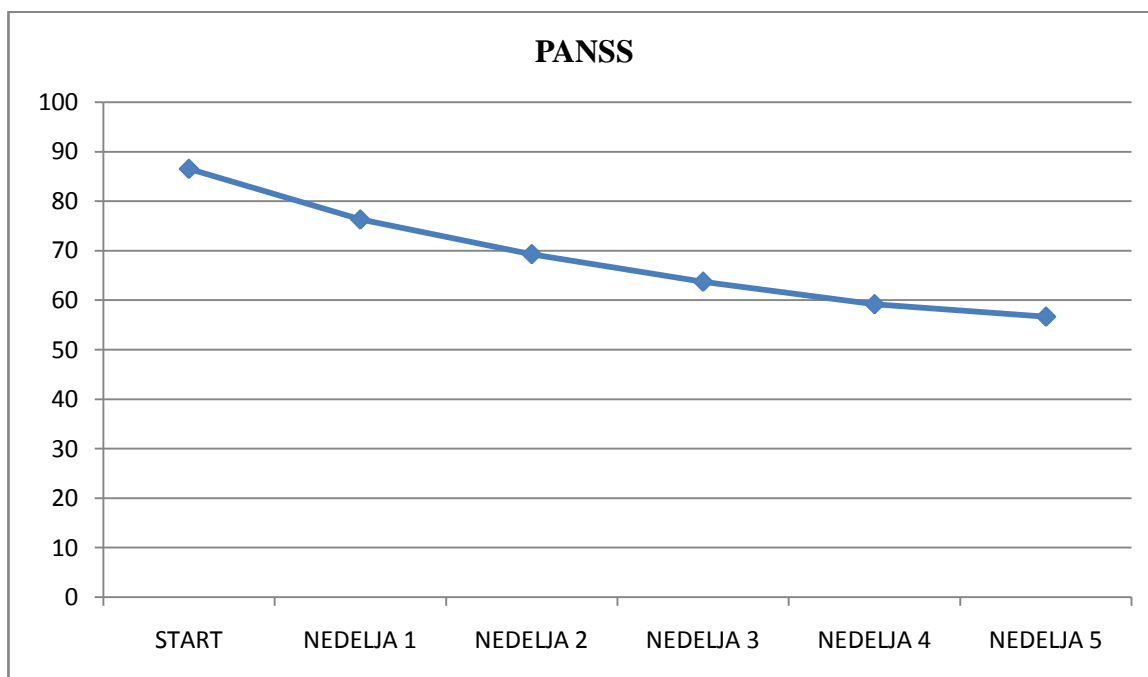


Tabela 12. Deskriptivna statistika za stavku hostilnost (P7) tokom perioda istraživanja.

Merenje	Minimum	Maksimum	Prosečna vrednost	Standardna devijacija
Start	3	7	4.64	1.37
Nedelja 1	1	5	2.84	1.15
Nedelja 2	1	5	2.41	1.13
Nedelja 3	1	4	2.17	.96
Nedelja 4	1	4	1.89	.81
Nedelja 5	1	3	1.69	.66

Grafikon 5. Kretanje prosečne vrednosti stavke hostilnost skale PANSS tokom petonedeljnog perioda istraživanja.

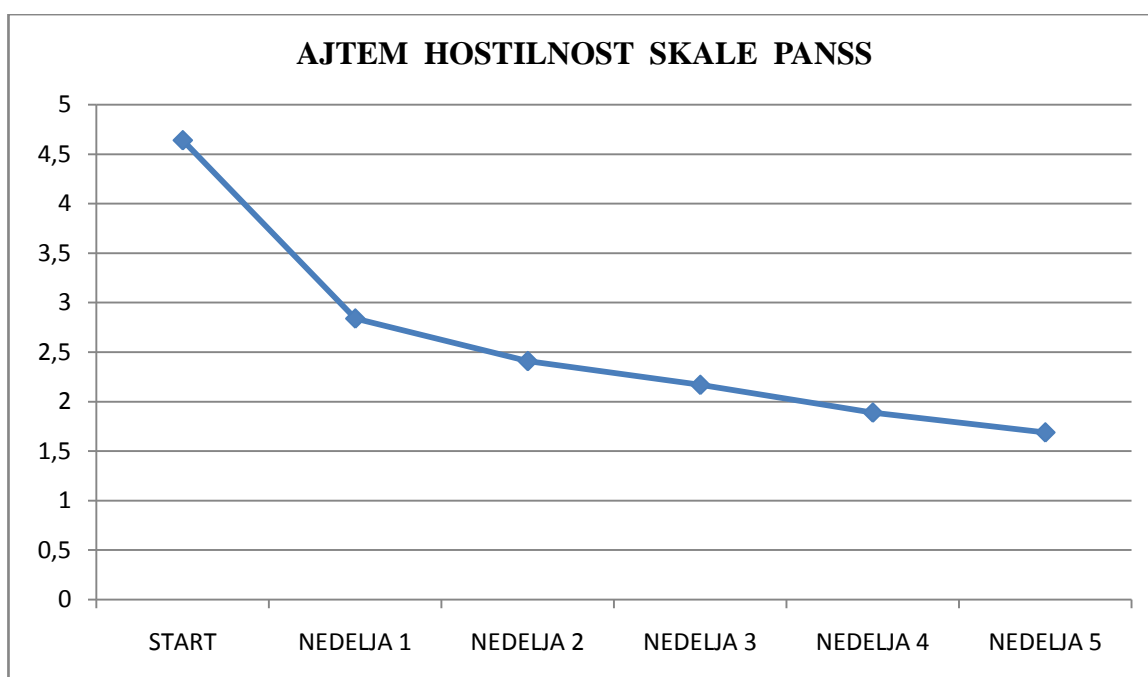
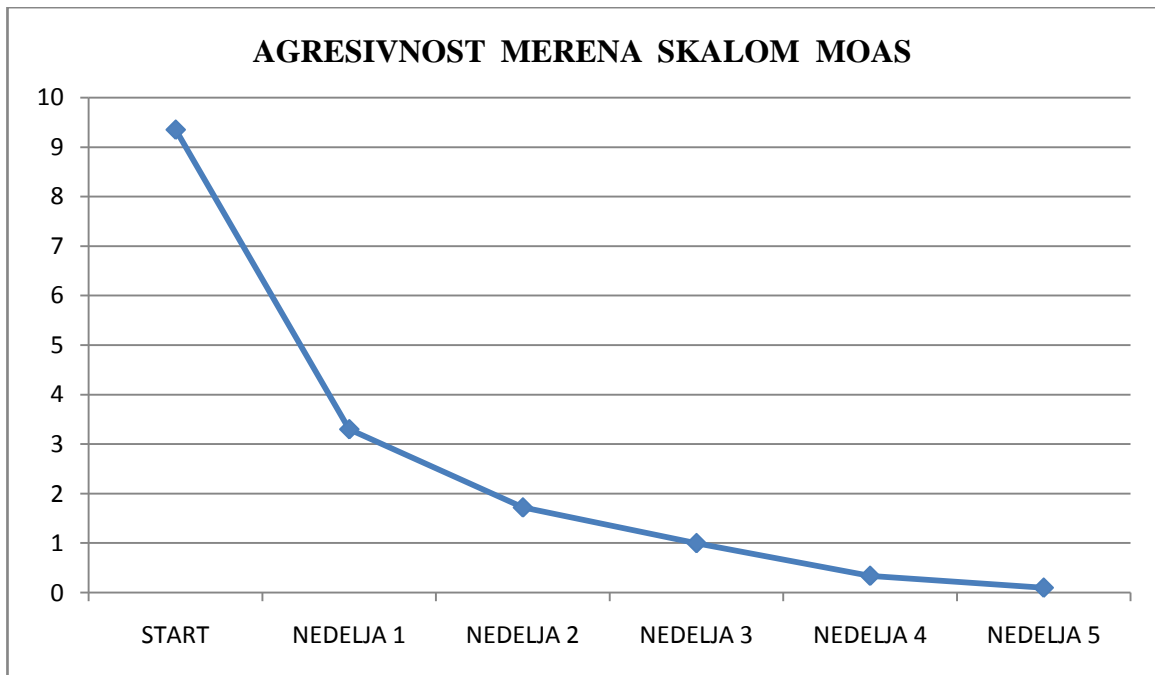


Tabela 13. Deskriptivna statistika za skalu MOAS tokom perioda istraživanja.

Merenje	Minimum	Maksimum	Prosečna vrednost	Standardna devijacija
Start	3	24	9.35	5.76
Nedelja 1	0	17	3.3	3.23
Nedelja 2	0	12	1.72	2.21
Nedelja 3	0	11	1	1.76
Nedelja 4	0	3	.34	.74
Nedelja 5	0	2	.1	.38

Grafikon 6. Vrednosti skale MOAS tokom perioda istraživanja



4.5. PRIKAZ DOZA PSIHOFARMAKA NAKON 5 NEDELJA

Tabela 14. Ekvivalentne doze hlorpromazina i diazepama na poslednjem merenju za celu grupu ispitanika.

Varijabla	Minimum	Maksimum	Medijana	Prosečna vrednost	Standardna Devijacija
Ekvivalent hlorpromazina	150	1000	300	364.5	175.22
Ekvivalent diazepama	0	40	0	9.82	11.94

Tabela 15. Doze risperidona i diazepama na poslednjem merenju za ispitanike koji su koristili risperidon.

Varijabla	Minimum	Maksimum	Medijana	Prosečna vrednost	Standardna Devijacija
Doza risperidona	3	7	5	5.11	0.89
Doza diazepama	0	40	20	15.97	12.04

Tabela 16. Doze klozapina i diazepama na poslednjem merenju za ispitanike koji su koristili klozapin.

Varijabla	Minimum	Maksimum	Medijana	Prosečna vrednost	Standardna Devijacija
Doza klozapina	100	500	250	252.61	90.54
Doza diazepama	0	40	0	1.88	5.32

4.6. EFIKASNOST RISPERIDONA I KLOZAPINA NAKON PRVE NEDELJE

4.6.1. Efikasnost risperidona u antipsihotičnom, antiagresivnom i antihostilnom dejstvu nakon prvih sedam dana lečenja

Šest odvojenih t-testova za ponovljena merenja s Bonferroni korekcijom pokazala su da postoji statistički značajna razlika između početnog i drugog merenja za skale PANSS, MOAS i za stavku hostilnost skale PANSS i to tako da je došlo do smanjenja sve tri zavisne varijable (Tabela 17).

Prema tome, risperidon je doveo do statistički značajne redukcije i težine kliničke slike poremećaja i agresivnosti i hostilnosti kod ispitanika već nakon sedam dana lečenja.

Tabela 17. Razlike u rezultatima na skalama PANSS, MOAS i ajtemu hostilnost na prijemu u bolnicu i nakon 7 dana, kada je korišćen risperidon.

Varijabla	Start	Nedelja 1	df	t	P
PANSS	83.71	75.3	61	12.14	.000
Hostilnost	4.54	3.44	60	8.48	.000
MOAS	8.68	4.4	61	9.07	.000

4.6.2. Efikasnost klozapina u antipsihotičnom, antiagresivnom i antihostilnom dejstvu nakon prvih sedam dana lečenja

Šest odvojenih t-testova za ponovljena merenja s Bonferroni korekcijom pokazala su da postoji statistički značajna razlika između početnog i drugog merenja za skale PANSS, MOAS i za stavku hostilnost skale PANSS, i to tako da je došlo do smanjenja sve tri zavisne varijable (Tabela 18).

Prema tome, i klozapin je već nakon sedam dana doveo do statistički značajne redukcije i težine kliničke slike poremećaja i agresivnosti i hostilnosti kod ispitanika.

Tabela 18. Razlike u rezultatima na skalama PANSS, MOAS i ajtemu hostilnost na prijemu u bolnicu i nakon 7 dana, kada je korišćen klozapin.

Varijabla	Start	Nedelja 1	df	t	p
PANSS	90.15	77.54	47	16.63	.000
Hostilnost	4.75	2.08	47	19.86	.000
MOAS	10.23	1.87	47	9.87	.000

4.6.3. Razlika u antipsihotičnoj efikasnosti između klopazina i risperidona nakon sedam dana lečenja

Nakon saznanja da oba leka nakon sedam dana dovode do statistički značajne redukcije vrednosti svih posmatranih skala kliničke procene pristupili smo analizi kovarijance kako bismo utvrdili da li postoji razlika u veličini tih smanjenja u zavisnosti od leka koji je korišćen. Pri tome smo statistički kontrolisali uticaj korišćene doze antipsihotika i doze diazepama. Korišćene su tri odvojene analize umesto jedne multivarijatne analize da bi se očuvala celovitost varijabiliteta svake od zavisnih varijabli.

Kada posmatramo veličinu redukcije skale PANSS, statistički značajan uticaj na veličinu promene između dva merenja ostvaruje vrsta antipsihotika koji je korišćen i u manjoj meri doza antipsihotika, a nema povezanosti između ekvivalentne doze diazepama i veličine redukcije PANSS (Tabela 19).

Prema tome, klopazin se nakon nedelju dana lečenja pokazao efikasnijim od risperidona u smislu antipsihotičnog dejstva. Statistička značajnost ovog rezultata je $p < 0,05$, ali je veličina efekta niska $\eta^2 = 0,117$.

Pored ovoga dobijen je rezultat da je doza antipsihotika srazmerna veličini antipsihotičnog dejstva ($p < 0,05$), ali sa minimalnom veličinom efekta $\eta^2 = 0,037$.

Doza diazepama nije imala uticaja na stepen redukcije težine kliničke slike.

Tabela 19. Razlike između risperidona i klopazina u stepenu redukcije vrednosti skale PANSS nakon sedam dana primene.

Varijabla	Stepeni slobode (df)	Vrednost testa (F)	Značajnost (p)	Veličina efekta (η^2)
Doza hlorpromazina	1 (106)	4.05	.047	.037
Doza diazepama	1 (106)	.02	.887	.000
Tip antipsihotika	1 (106)	14.11	.000	.117

4.6.4. Razlika u antihostilnoj efikasnosti između klopazina i risperidona nakon sedam dana lečenja

Kada je analizom kovarijanse poređen stepen redukcije ajtema hostilnost nakon sedam dana lečenja dobijen je značajan efekat vrste primenjenog antipsihotika, ali i efekat doze antipsihotika (Tabela 20). Oba efekta su snažnija nego u prethodnoj analizi ukupnog skora skale PANSS.

Prema tome klopazin nakon nedelju dana dovodi do veće redukcije hostilnosti od risperidona ($p < 0,001$), a razlika u antihostilnom dejstvu ova dva leka je veća ($\eta^2 = 0,4$), nego razlika između njihovog antipsihotičnog dejstva ($\eta^2 = 0,117$).

Doza antipsihotika utiče na stepen redukcije hostilnosti ($p < 0,001$), ali sa malom veličinom efekta $\eta^2 = 0,253$, dok doza diazepama nema uticaja na redukciju hostilnosti.

Tabela 20. Razlike u smanjenju vrednosti stavke hostilnost skale PANSS u zavisnosti od korišćenog antipsihotika pri kontrolisanju doze antipsihotika i doze diazepama.

Varijabla	Stepeni slobode (df)	Vrednost testa (F)	Značajnost (p)	Veličina efekta (η^2)
Doza hlorpromazina	1 (105)	35.63	.000	.253
Doza diazepama	1 (105)	.032	.858	.000
Tip antipsihotika	1 (105)	86.54	.000	.452

4.6.5. Razlika u antiagresivnoj efikasnosti između klozapina i risperidona nakon sedam dana lečenja

Poređenjem vrednosti skale MOAS sa prvog i drugog merenja pronađen je statistički značajan uticaj tipa korišćenog antipsihotika i doze antipsihotika, ali i povezanost sa korišćenom dozom diazepama (Tabela 21).

Rezultati govore da klozapin nakon nedelju dana lečenja dovodi do veće redukcije agresivnosti od risperidona ($p < 0,001$) i da je razlika u antiagresivnom dejstvu ova dva leka veća ($\eta^2 = 0,178$), nego razlika između njihovog antipsihotičnog dejstva ($\eta^2 = 0,117$).

Pored toga, na redukciju agresivnosti utiče doza korišćenog antipsihotika ($p < 0,05$) sa malom veličinom efekta $\eta^2 = 0,146$, kao i doza korišćenog diazepama ($p < 0,05$) sa minimalnom veličinom efekta $\eta^2 = 0,063$.

Tabela 21. Razlike u redukciji rezultata skale MOAS u zavisnosti od korišćenog antipsihotika pri kontrolisanju doze antipsihotika i doze diazepama.

Varijabla	Stepeni slobode (df)	Vrednost testa (t)	Značajnost (p)	Veličina efekta (η^2)
Doza antipsihotika	1 (106)	18.18	.000	.146
Doza diazepama	1 (106)	7.14	.009	.063
Tip antipsihotika	1 (106)	22.98	.000	.178

Kada posmatramo prvu nedelju lečenja kroz tabele 19, 20 i 21 uočavamo da klozapin u odnosu na risperidon ima najveću prednost u antihostilnom dejstvu ($\eta^2 = 0,452$), mnogo manju prednost u antiagresivnom dejstvu ($\eta^2 = 0,178$), dok najmanja razlika između ova dva antipsihotika postoji u njihovom antipsihotičnom dejstvu ($\eta^2 = 0,117$).

4.7. EFIKASNOST RISPERIDONA I KLOZAPINA NAKON PET NEDELJA

4.7.1. Efikasnost risperidona u antipsihotičnom, antihostilnom i antiagresivnom dejstvu nakon pet nedelja lečenja

Da bi se utvrdilo da li je tokom posmatranog petonedeljnog perioda došlo do statistički značajne redukcije vrednosti skale PANSS, ajtema hostilnost skale PANSS i skale MOAS korišćeno je šest t-testova za ponovljena merenja sa Bonferroni korekcijom.

U grupi bolesnika lečenih risperidonom, sva tri t-testa su pokazala statistički značajnu razliku između dva merenja. Ovaj rezultat pokazuje da je risperidon efikasan i u antipsihotičnom, i u antihostilnom i u antiagresivnom dejstvu (Tabela 22).

Tabela 22. Razlike u rezultatima na skali PANSS, stavci hostilnost skale PANSS i skali MOAS između početka istraživanja i pete nedelje lečenja, kada je korišćen risperidon.

Varijabla	Start	Nedelja 5	Stepeni slobode (df)	Vrednost testa (t)	Značajnost (p)
PANSS	83.71	56.27	61	19.39	.000
Hostilnost	4.54	2.01	60	15.99	.000
MOAS	8.68	.13	61	12.52	.000

Tabela 23. Povezanosti stepena redukcije vrednosti skala PANSS, MOAS i ajtema hostilnost nakon pet nedelja korišćenja risperidona.

	Redukcija PANSS	Redukcija MOAS
Redukcija PANSS	/	
Redukcija MOAS	-.031	/
Redukcija ajtema hostilnost	.088	.621**

Napomena: ** p<0.01
* p<0.05

Na osnovu Tabele 23 vidimo da je povezanost između stepena redukcije agresivnosti (MOAS) i stepena redukcije hostilnosti (P7) visoka i pozitivna ($r = .621$; $p < 0.01$).

Povezanost antipsihotične efikasnosti (PANSS) sa antiagresivnom (MOAS) i antihostilnom (P7) efikasnošću risperidona ne postoji.

4.7.2. Efikasnost klozapina u antipsihotičnom, antihostilnom i antiagresivnom dejstvu nakon pet nedelja lečenja

Posmatrajući grupu bolesnika lečenu klozapinom nakon petonedeljnog perioda beležimo statistički značajno smanjenje na sve tri zavisne varijable.

Ovaj rezultat ukazuje na činjenicu da je klozapin efikasan u antipsihotičnom dejstvu, kao i u redukciji agresivnosti i hostilnosti nakon petonedeljnog perioda (Tabela 24).

Tabela 24. Razlike između početka istraživanja i kraja istraživanja u rezultatima na skalama PANSS, MOAS i stavci hostilnost skale PANSS kada je korišćen klozapin.

Varijabla	Start	Nedelja 5	Stepeni slobode (df)	Vrednost testa (t)	Značajnost (p)
PANSS	90.15	57.15	47	19.88	.000
Hostilnost	4.75	1.27	47	17.23	.000
MOAS	10.23	.06	47	11.41	.000

Tabela 25. Povezanosti između redukcije rezultata na skalama PANSS, MOAS i stavci hostilnost skale PANSS kod ispitanika koji su pet nedelja koristili klozapin.

	Redukcija PANSS	Redukcija MOAS
Redukcija PANSS	/	
Redukcija MOAS	.221	/
Redukcija ajtema hostilnost	.198	.761**

Napomena: ** p<0.01

* p<0.05

Na osnovu Tabele 25 vidimo da je povezanost između stepena redukcije agresivnosti (MOAS) i stepena redukcije hostilnosti (P7) visoka i pozitivna ($r = .761$; $p < 0.01$).

Povezanost antipsihotične efikasnosti (PANSS) sa antiagresivnom (MOAS) i antihostilnom (P7) efikasnošću risperidona ne postoji.

4.7.3. Poređenje antipsihotične efikasnosti klozapina i risperidona nakon pet nedelja

Prosečna vrednost skale PANSS nakon petonedeljnog perioda lečenja redukovana je sa 86,52 na 56,65 za ceo uzorak, odnosno sa 90,15 na 57,15 za grupu lečenu klozapinom i sa 83,71 na 56,27 za grupu lečenu risperidonom.

Da bi smo ispitali razliku u antipsihotičnoj efikasnosti između klozapina i risperidona u pogledu redukcije skora skale PANSS nakon pet nedelja koristili smo analizu kovarijanse. Kao kovarijeteti su unete ukupna doza korišćenog antipsihotika i ukupna doza korišćenog diazepama. Zavisna varijabla je bila razlika u rezultatu skale PANSS između prvog i poslednjeg merenja, a nezavisna varijabla je bila vrsta antipsihotika koji su ispitanici koristili. Korišćene su tri odvojene umesto jedne multivarijatne analize kako bi se očuvala celovitost varijabiliteta svake od zavisnih varijabli.

Nije utvrđena značajna razlika u antipsihotičnoj efikasnosti između klozapina i risperidona ($p = 0,684$) nakon pet nedelja lečenja. Na redukciju vrednosti PANSS minimalno je uticala samo doza antipsihotika ($p = 0,04$) sa malom veličinom efekta ($\eta^2 = 0,039$), dok doza diazepama nije uticala na redukciju rezultata skale PANSS. (Tabela 26).

Tabela 26. Razlike između risperidona i klozapina u stepenu redukcije vrednosti skale PANSS nakon petonedeljnog perioda.

Varijabla	Stepeni slobode (df)	Vrednost testa (F)	Značajnost (p)	Veličina efekta (η^2)
Doza antipsihotika	1 (106)	4.34	.04	.039
Doza diazepama	1 (106)	.637	.427	.006
Vrsta antipsihotika	1 (106)	.167	.684	.002

4.7.4 Poređenje antihostilne efikasnosti klopazina i risperidona nakon pet nedelja

Prosečna vrednost ajtema hostilnost skale PANSS je nakon petonedeljnog lečenja redukovana sa 4,64 na 1,69 za ceo uzorak, odnosno sa 4,75 na 1,27 za grupu lečenu klopazinom i sa 4,54 na 2,01 za grupu lečenu risperidonom. Ovi rezultati pokazuju da je došlo do potpunog povlačenja hostilnosti i kod grupe lečene klopazinom i kod grupe lečene risperidonom.

Korišćena je analiza kovarijanse kako bi ispitali razliku između antihostilne efikasnosti dva posmatrana antipsihotika nakon pet nedelja lečenja. Kao kovarijeteti su unete ukupna korišćena doza antipsihotika i ukupna doza diazepama. Zavisna varijabla je bila razlika u rezultatu skala između prvog i poslednjeg merenja, a nezavisna varijabla je bila vrsta antipsihotika koji su ispitanici koristili. Korišćene su tri odvojene umesto jedne multivarijatne analize da bi se očuvala celovitost varijabiliteta svake od zavisnih varijabli.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u antihostilnoj efikasnosti između klopazina i risperidona nakon pet nedelja lečenja ($p = 0,465$).

Na redukciju hostilnosti je minimalno uticala samo doza antipsihotika ($p < 0,05$), sa veličinom efekta $\eta^2 = 0,321$, dok doza diazepama nije uticala na smanjenje hostilnosti (Tabela 27).

Tabela 27. Razlike u antihostilnoj efikasnosti između risperidona i klopazina nakon pet nedelja lečenja.

Varijabla	Stepeni slobode (df)	Vrednost testa (F)	Značajnost (p)	Veličina efekta (η^2)
Doza antipsihotika	1 (105)	49.62	.000	.321
Doza diazepama	1 (105)	1.32	.253	.012
Vrsta antipsihotika	1 (105)	.537	.465	.005

4.7.5. Poređenje antiagresivne efikasnosti klozapina i risperidona nakon pet nedelja

Vrednosti skale MOAS su nakon petonedeljnog perioda istraživanja redukovane sa početnih 9,35 na 0,1 za ceo uzorak, odnosno sa 10,23 na 0,06 za klozapin i sa 8,68 na 0,13 za risperidon. Ovaj rezultat pokazuje da je došlo do potpunog povlačenja agresivnosti kod ispitanika lečenih i risperidonom i klozapinom.

Korišena je analiza kovarijanse kako bi ispitali razliku antipsihotične efikasnosti dva posmatrana antipsihotika nakon posmatranog perioda. Kao kovarijeteti su unete ukupno korišćena doza antipsihotika i ukupna doza diazepama. Zavisna varijabla je bila razlika u rezultatu skala između prvog i poslednjeg merenja, a nezavisna varijabla je bila vrsta antipsihotika koji su ispitanici koristili. Korišćene su tri odvojene umesto jedne multivarijatne analize da bi se očuvala celovitost varijabiliteta svake od zavisnih varijabli.

Nije utvrđena statistički značajna razlika između antiagresivne efikasnosti klozapina i antiagresivne efikasnosti risperidona nakon petonedeljnog perioda ($p = 0,852$). Na redukciju agresivnosti je uticala samo doza antipsihotika ($p < 0,05$) sa malom veličinom efekta $\eta^2 = 0,322$ i doza diazepama ($p < 0,05$) sa minimalnom veličinom efekta $\eta^2 = 0,076$ (Tabela 28).

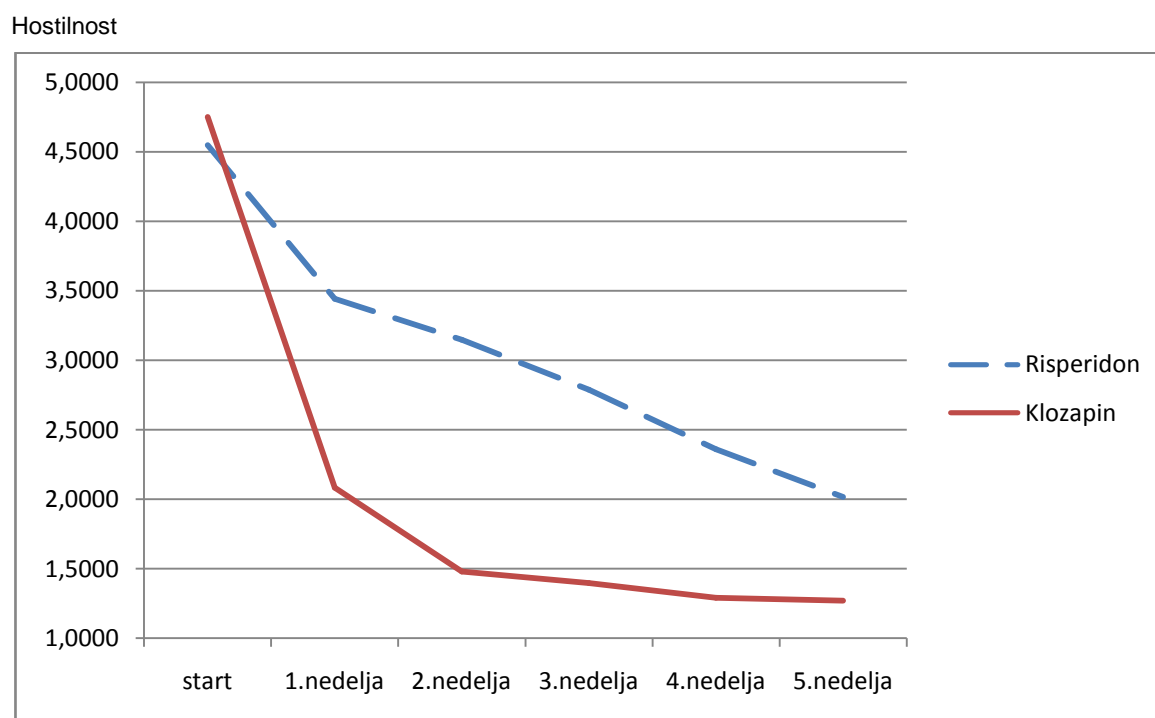
Tabela 28. Razlike u antiagresivnoj efikasnosti risperidona i klozapina nakon pet nedelja lečenja.

Varijabla	Stepeni slobode (df)	Vrednost testa (F)	Značajnost (p)	Veličina efekta (η^2)
Doza antipsihotika	1 (106)	50.44	.000	.322
Doza diazepama	1 (106)	8.75	.004	.076
Vrsta antipsihotika	1 (106)	.035	.852	.000

4.7.6. Razlika u antihostilnoj efikasnosti klozapina i risperidona u pogledu dinamike redukcije hostilnosti kroz svih šest merenja

Pošto je nakon petonedeljnog perioda došlo do potpunog povlačenja hostilnosti kod ispitanika, bez obzira na vrstu korišćenog antipsihotika, dalje ispitivanje je usmereno ka ispitivanju potencijalne razlike u stepenu i dinamici smanjenja vrednosti skala na svakom pojedinačnom merenju, u zavisnosti od toga da li je korišćen risparidon ili klozapin.

Grafikon 7. Dinamika redukcije hostilnosti tokom perioda istraživanja u zavisnosti od vrste primenjenog antipsihotika



Za ispitivanje ove razlike korišćena su tri mešovita linearna modela da bi se očuvala celovitost varijabiliteta zavisnih varijabli, a varijable su posmatrane odvojeno, mimo međusobnih povezanosti. U svakom modelu je uvrštena vrsta antipsihotika kao nezavisna varijabla sa dva nivoa i broj merenja kao nezavisna varijabla s pet nivoa, dok su ekvivalentne doze antipsihotika i benzodijazepina bili uvršteni kao varijabilni kovarijeteti. Na ovaj način je izračunat specifični efekat vrste korišćenog antipsihotika (risperidon i klozapin), jer su doze antipsihotika i benzodijazepina statistički kontrolisane.

Model statistički značajno predviđa vrednost ajtema hostilnost skale PANSS (-2 log verodostojnosti = 1178.07). Kao značajni prediktori javljaju se broj merenja i tip korišćenog antipsihotika, dok doze antipsihotika i benzodijazepina nisu povezane sa redukcijom stepena hostilnosti (Tabela 29).

Tabela 29. Mešoviti model za ajtem hostilnost skale PANSS.

Varijabla	Stepeni slobode (df)	Vrednost testa (F)	Značajnost (p)
Tip antipsihotika	1 (143)	64.77	.000
Broj merenja	5 (130)	120.33	.000
Doza antipsihotika	1 (173)	2.32	.129
Doza benzodijazepina	1 (478)	1.14	.286

Model pokazuje da pri svakom narednom merenju u okviru istraživanja dolazi do značajne redukcije hostilnosti. Vrednost ajtema hostilnost skale PANSS je za bezmalo čitavu jednu ocenu viša u grupi koja je koristila risperidon. (Tabela 30). Statistički procenjene vrednosti hostilnosti za ekvivalentnu dozu hlorpromazina od 287 mg i ekvivalentnu dozu diazepam od 16.5 mg iznose 2.97 za risperidon i 2.12 za klozapin.

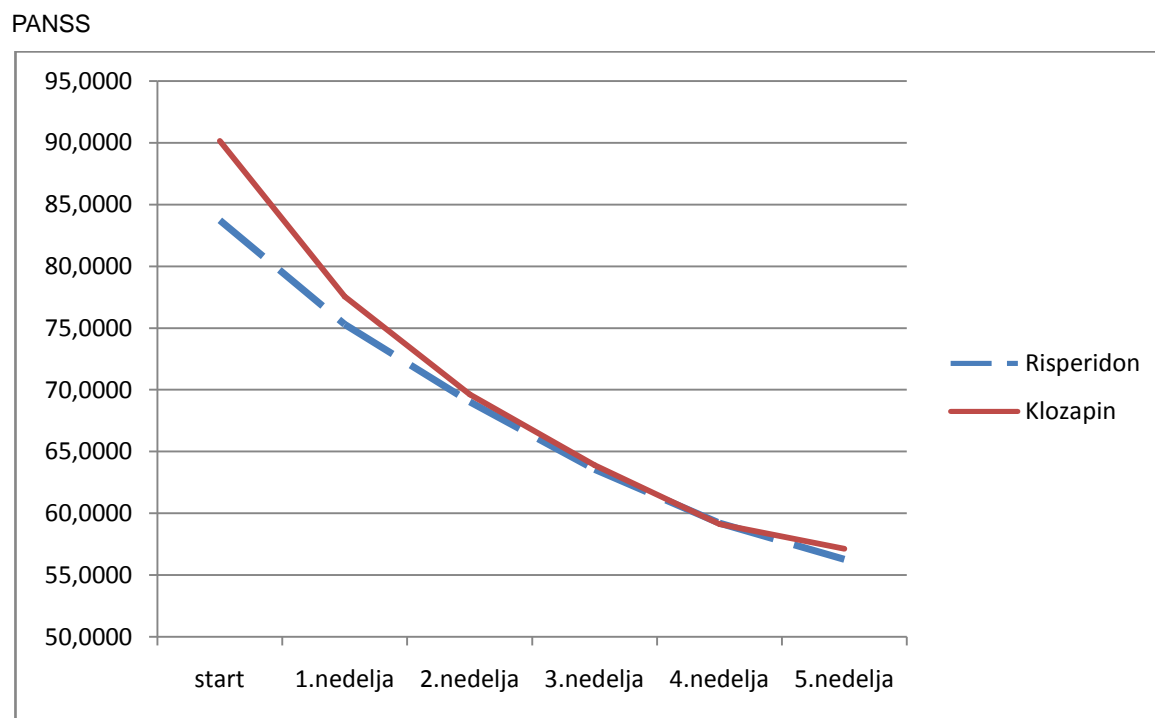
Kada posmatramo svih pet pojedinačnih merenja i statistički kontrolišemo doze antipsihotika i doze benzodijazepina na svakom merenju, dolazimo do rezultata da klozapin pokazuje statistički značajno bolje antihostilno dejstvo od risperidona i na svakom pojedinačnom merenju i u celom periodu ukupno.

Tabela 30. Vrednosti fiksnih efekata mešovitog modela za stavku Hostilnost.

Parametar	Procena vrednosti	Stepeni slobode (df)	Vrednost testa (t)	Značajnost (p)
Tip antipsihotika				
Risperidon	.88	143	8.05	.000
Klozapin				
Broj merenja				
Prvo	3.02	124	22.21	.000
Drugo	1.07	151	11.14	.000
Treće	.71	152	8.78	.000
Četvrto	.48	130	7.6	.000
Peto	.2	118	4.57	.000
Završno				
Doza hlorpromazina	.0001	173	1.52	.129
Doza diazepama	.003	478	1.07	.286

4.7.7. Razlike u antipsihotičnoj efikasnosti klozapina i risperidona u pogledu dinamike redukcije skale PANSS kroz svih šest merenja

Grafikon 8. Dinamika redukcije vrednosti skale PANSS tokom posmatranog perioda u zavisnosti od vrste korišćenog antipsihotika



Model statistički značajno predviđa rezultat na skali PANSS ($-2 \log$ verodostojnosti = 3820.02), ali nijedna varijabla nema uticaja na smanjenje rezultata na skali PANSS izuzev trenutka merenja (Tabela 31).

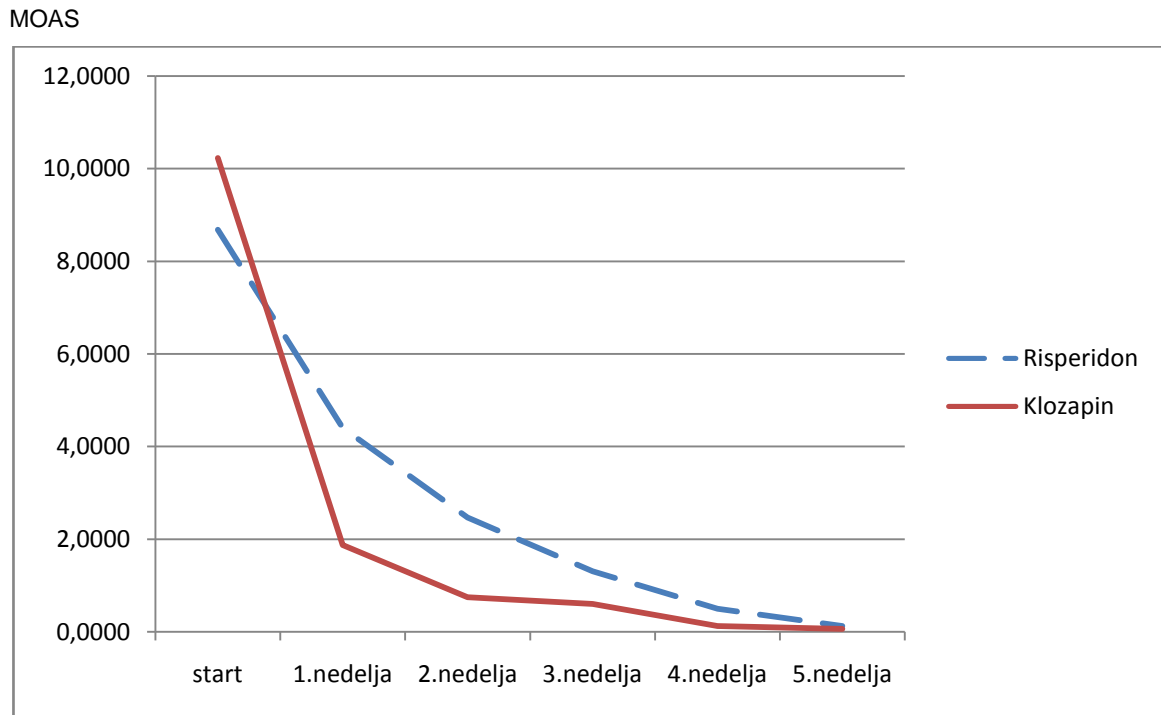
Ovaj rezultat ukazuje da ne postoji razlika između risperidona i klozapina u antipsihotičnom dejstvu tokom petonedeljnog perioda istraživanja ($p=0,2$).

Tabela 31. Mešoviti model za skalu PANSS.

Varijabla	Stepeni slobode (df)	Vrednost testa (F)	Značajnost (p)
Tip antipsihotika	1 (117)	1.66	.2
Broj merenja	5 (133)	154.22	.000
Doza antipsihotika	1 (165)	1.67	.197
Doza diazepama	1 (407)	.164	.686

4.7.8. Razlike u antiagresivnoj efikasnosti klozapina i risperidona u pogledu dinamike redukcije skale MOAS kroz svih šest merenja

Grafikon 9. Dinamika redukcije vrednosti skale MOAS u posmatranom periodu u zavisnosti od vrste korišćenog antipsihotika



Model pokazuje da na redukciju vrednosti skale MOAS utiče samo broj merenja (-2 log verodostojnosti = 2241.51). Tip antipsihotika, njegova doza i doza benzodijazepina nisu povezani s promenama na ovoj skali (Tabela 32).

Ovaj rezultat pokazuje da nema statistički značajne razlike između risperidona i klozapina u antiagresivnom dejstvu ($p=0,529$), i da doza antipsihotika nema značajnog udela u antiagresivnom dejstvu antipsihotika ($p=0,056$).

Tabela 32. Mešoviti model za skalu MOAS.

Varijabla	Stepeni slobode (df)	Vrednost testa (F)	Značajnost (p)
Tip antipsihotika	1 (147)	.4	.529
Broj merenja	5 (120)	65.56	.000
Doza antipsihotika	1 (241)	3.68	.056
Doza diazepama	1 (182)	.425	.515

4.8. DOZE ANTIPSIHOTIKA NA KRAJU PETONEDELJNOG LEČENJA

4.8.1. Povezanost doze antipsihotika na poslednjem merenju sa njihovim antihostilnom i antiagresivnim učinkom tokom prethodnog petonedeljnog perioda

Ispitanici kod kojih je utvrđena veća redukcija hostilnosti nakon pet nedelja dobijaju statistički značajno višu dozu antipsihotika (ekvivalentnu dozu hlorpromazina), čak i kada je početna vrednost hostilnosti statistički kontrolisana ($r = .46$; $p < 0.05$).

Ovo ne važi za ispitanike kod kojih je utvrđena veća redukcija agresivnosti tokom posmatranog perioda. Nema povezanosti između doze antipsihotika na poslednjem merenju i razlike u početnoj i konačnoj agresivnosti, ako je kontrolisana početna agresivnost. Naravno, ovaj rezultat se može obrazložiti činjenicom da ispitanici po pravilu napuštaju ispitivanje sa nultim vrednostima na skali MOAS, pa je kontrolisanje početne vrednosti isto što i kontrolisanje promene na ovoj skali.

5. DISKUSIJA

Učestalost hostilnosti i agresivnosti kod osoba sa shizofrenim poremećajem

U savremenoj psihijatrijskoj literaturi dominira stav da većina osoba sa shizofrenim poremećajem nije agresivna, ali da je rizik od agresivnog ponašanja kod ovih osoba veći u odnosu na opštu populaciju, čak i bez komorbiditeta u vidu zloupotrebe psihoaktivnih supstanci i poremećaja ličnosti (141).

Učestalost agresivnosti u grupi osoba sa dijagnozom shizofrenog poremećaja varira i zavisi od kriterijuma za definisanje agresivnosti, zatim od posmatranog perioda, kao i od karakteristika posmatranog uzorka bolesnika (206).

Procenjuje se da osobe sa shizofrenim poremećajem imaju skoro dva puta veći rizik za agresivno ponašanje u poređenju sa osobama sa drugim psihijatrijskim poremećajima (207). U tom smislu i rezultati često citirane studije Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) pokazuju je 18% svih ispitivanih osoba sa shizofrenijom bilo agresivno u šestomesečnom periodu koji je prethodio ulasku u ovo istraživanje (143,170,208).

U našem istraživanju je od 1033 hospitalizovane osobe sa dijagnozom shizofrenog poremećaja 31,3% osoba (323) ocenjeno kao agresivno i hostilno na prijemu u bolnicu.

Ovaj rezultat je u saglasnosti sa literaturnim podacima koji ukazuju da se učestalost agresivnog ponašanja tokom hospitalnog lečenja kod osoba sa shizofrenim poremećajem kreće od 10 do čak 46% (107,190,192,209-212).

Relativno visok procenat bolesnika koji ispoljavaju hostilnost i agresivnost se može obrazložiti činjenicom da je agresivnost čest razlog za hospitalizaciju, čak i u odsustvu grubog pogoršanja psihotične simptomatike. Ovo mišljenje je proizvod kliničkog iskustva, a podržano je i rezultatima istraživanja iz literature (137-140).

Drugi mogući uzrok relativno visokog procenta pacijenata sa agresivnim ponašanjem je činjenica da je u istraživanju postavljen relativno nizak prag za prisustvo agresivnosti i hostilnosti. Ovo je učinjeno sa ciljem da bi se izbeglo zanemarivanje bilo koje vrste agresivnosti.

Ispitivani uzorak

Ispitivani uzorak je činilo 110 osoba sa dijagnozom shizofrenog poremećaja koje su hospitalno lečene u posmatranom dvogodišnjem periodu. Kriterijumi za uključivanje u istraživanje su podrazumevali rezultat skale MOAS i stavke hostilnost skale PANSS veći ili jednak 3, zatim antipsihotičnu monoterapiju risperidonom ili klozapinom i hospitalizaciju koja je trajala najmanje pet nedelja.

Visok procenat agresivnih bolesnika koji su ispunili sve dijagnostičke kriterijume za ulazak u istraživanje je posledica činjenice da su jedini kontinuirano raspoloživi atipični antipsihotici na klinici na kojoj je istraživanje sprovedeno u vreme sprovođenja istraživanja bili upravo samo klozapin i risperidon, kao i da prisustvo agresivnosti kod bolesnika produžava hospitalno lečenje, što je podržano i literaturnim navodima (137-140).

Sociodemografske karakteristike ispitivanog uzorka

Ispitivana grupa hostilnih i agresivnih bolesnika se razlikuje prema starosnoj strukturi od cele grupe hospitalno lečenih shizofrenih bolesnika, odnosno pronađeno je da je podgrupa osoba sa prisustvom hostilnosti i agresivnosti značajno mlađa od osnovne grupe.

Ispitivana grupa hostilnih i agresivnih osoba sa shizofrenijom se ne razlikuje prema polnoj strukturi od osnovne grupe hospitalno lečenih shizofrenih bolesnika.

Rezultati ukazuju da su sociodemografski faktori važni u predikciji agresivnosti u opštoj populaciji, ali, kao što većina autora i navodi, nisu od primarnog značaja za predikciju agresivnosti kod osoba sa shizofrenim poremećajem (106,107). Određeni autori čak navode i da su polne razlike kod razmatranja predikcije agresivnosti gotovo zanemarljive kod hospitalizovanih psihijatrijskih pacijenata (153). Ovome u prilog idu i rezultati meta-analize iz 2013.g. koja je obuhvatila 110 studija istraživanja agresivnosti u psihozi. Rezultati ukazuju da sociodemografski faktori nisu povezani sa agresivnošću psihijatrijskih pacijenata, ali su istorija agresivnog ponašanja, duže trajanje nelečene psihoze i psihotični simptomi važni u predikciji agresivnosti kod osoba sa shizofrenijom (132).

Nasuprot ovom stanovištu, postoje i istraživanja u kojima su muški pol, mlađa životna dob i niže obrazovanje prediktori agresivnosti kod osoba sa shizofrenijom (109,140,213).

Rezultat da su u ispitivanoj grupi agresivnih shizofrenih bolesnika prosečna starost i medijana starosti iznosile 37 godina je u skladu sa prosečnom starošću uzorka iz metodološki

sličnih istraživanja (191,192) i navodima da je agresivnost u shizofreniji češća u mlađoj životnoj dobi (213), ali da se češće pojavljuje ipak nešto kasnije u odnosu na agresivnost u opštoj populaciji (105,106).

Kada posmatramo ispitanike koji pokazuju agresivnost i hostilnost, dobijamo podatak da se dužina njihovog školovanja kreće od 4 do 16 godina školovanja i da je najveći broj ovih bolesnika (50%) završio 12 godina školovanja, što je ujedno i medijana distribucije. Arango, međutim, u svom metodološki sličnom istraživanju (192) dobija znatno niži prosečan broj godina obrazovanja (9,1) kod ispitivanog uzorka.

Dobijeni rezultat da je za najveći broj ispitanika (25,5%) posmatrana hospitalizacija ujedno i njihova prva hospitalizacija razlikuje se od većine slično dizajniranih istraživanja gde je prosečni redni broj hospitalizacije ispitanika bio od 8,5 do 13 (191,192), i nalaza drugih autora koji navode da je učestalost agresivnosti veća kod bolesnika koji su hospitalizovani veći broj puta (110). Nasuprot ovome, postoje istraživanja koja navode da se agresivnost u shizofreniji javlja na početku bolesti i to češće kod osoba koje nisu ranije hospitalizovane (213).

Prosečna dužina trajanja bolesti za bolesnike koji su u našem istraživanju ispunili kriterijume za agresivnost i hostilnost iznosi 9,77, dok je u metodološki sličnim istraživanjima dužina dotadašnjeg trajanja bolesti veća od 12 godina (191,192).

Dobijeni rezultati da pol, starost ispitanika, trajanje bolesti, nivo obrazovanja i redni broj hospitalizacije nisu značajno povezani sa stepenom agresivnosti i hostilnosti, kao i neusaglašenost literaturnih navoda po tom pitanju mogu upućivati na zaključak da sociodemografski faktori ne mogu imati najznačajnije mesto u predikciji agresivnosti i hostilnosti kod osoba sa shizofrenim poremećajem (107,153,214).

Međutim, kao i u određenim literaturnim navodima (96,213) i u našem istraživanju se muški pol povezuje sa izraženijom fizičkom agresivnošću, mereno skalom MOAS ($p=0,006$).

Psihopatološke karakteristike ispitivanog uzorka

Ispitanici u našem istraživanju imali su prosečan rezultat 86,52 na skali PANSS, a rezultati su se kretali od 52 do 120, dok su u tematski sličnim istraživanjima iz literature prosečne vrednosti skale PANSS kod agresivnih pacijenata sa shizofrenijom bile veće (139,143,191,192). Niže vrednosti na skali PANSS u našem uzorku mogu ukazivati na mogućnost da se agresivnost ne mora češće pojavljivati kod bolesnika sa izraženijom psihotičnom simptomatikom, na mogućnost da su pacijenti hospitalizovani zbog njihove agresivnosti i hostilnosti bez obzira da li postoji izraženije pogoršanje celokupne kliničke slike poremećaja, kao i na činjenicu da su uključujući kriterijumi za istraživanje bili samo prisustvo hostilnosti i agresivnosti, bez obzira na težinu kliničke slike shizofrenog poremećaja.

Dobijeni rezultat da je intenzitet hostilnosti visoko pozitivno povezan sa intenzitetom agresivnosti ($r = 0,77$; $p < 0.01$) potvrđuje stav mnogih istraživača da hostilnost, od svih simptoma shizofrenije, ima najdirektniju vezu sa fizičkom agresivnošću (132,143,146).

Teoretski, hostilnost se može posmatrati kao varijabla koja posreduje između shizofrenije i otvorene agresivnosti. Stavka hostilnost skale PANSS se, zbog toga, često koristi kao pokazatelj agresivnosti u različitim studijama koje uključuju shizofrene pacijente. Čak se i procenjuje da povećanje skora ajtema hostilnost skale PANSS za jedan poen 1,65 puta povećava izgleda bolesnika da počini agresivno delo, sa značajnošću $p < 0,001$ (143).

U našem istraživanju intenziteti hostilnosti i agresivnosti ne koreliraju sa ukupnim rezultatom skale PANSS, niti sa pozitivnom skalom PANSS, a pored toga i agresivnost ($r = -0,25$; $p < 0,01$) i hostilnost ($r = -0,21$; $p < 0,05$) su u maloj negativnoj korelaciji sa negativnom skalom PANSS-a.

Postoje istraživanja koja ukazuju su pozitivni simptomi shizofrenije, odnosno veći skor pozitivne skale PANSS, povezani sa povećanim rizikom za agresivnost, su dok negativni simptomi, odnosno veći skor negativne skale PANSS, u negativnoj korelaciji sa agresivnišću bolesnika (143,152).

Witt i saradnici su nedavno, na osnovu meta-analize 110 istraživanja, došli do rezultata da su viši ukupni rezultat PANSS i viši skor pozitivne subskale PANSS signifikantno povezani sa većim rizikom za agresivnost (132). Tako i autori Joyal i Swanson u svojim istraživanjima navode da paranoidne sumanutosti povećavaju rizik od agresivnosti (110,143).

Nasuprot rezultatima ovih istraživanja i verovanju mnogih psihijata u povezanost pozitivne simptomatike i agresivnosti, postoje autori koji smatraju da većina agresivnih dela počinjenih od strane shizofrenih pacijenata nije direktno uslovljena psihotičnim simptomima. Odvojena istraživanja Appelbauma i Jungingera pokazuju da sumanutosti, uopšteno gledano, ne povećavaju rizik za agresivnost (159,160). U tom smislu se navodi i podatak da se samo 20% agresivnih dela kod hospitalizovanih bolesnika sa shizofrenim poremećajem može direktno pripisati psihotičnim simptomima poput sumanutosti i halucinacija, a da je ostala agresivnost posledica impulsivnosti ili komorbidnog poremećaja ličnosti (141,166).

Inicijalno primenjena farmakoterapija

Poznato je da je farmakološki tretman osnovni vid kontrole agresivnog ponašanja u psihozi (141).

Najvećem broju ispitanika (49,1%) je na prijemu na hospitalno lečenje ordiniran antipsihotik haloperidol u parenteralnoj formi, a nešto ređe su ordinirani antipsihotici risperidon (32.7%) i klozapin (18.2%).

Klinička praksa je da se za akutni tretman shizofrenih pacijenata koji pokazuju nedostatak komplijantnosti i kod kojih je prisutna agresivnost koristi klasični antipsihotik haloperidol u ampularnoj formi. Cilj takvog akutnog zbrinjavanja agresivnog pacijenta je da se pacijent smiri i se da smanji rizik od agresivnosti (64).

Nakon inicijalnog, akutnog, zbrinjavanja i povlačenja agresivnosti visokog intenziteta u terapiju su uvedene peroralne forme antipsihotika.

Činjenica da je skoro polovini bolesnika koji su ispunili kriterijume za postojanje hostilnosti i agresivnosti inicijalno ordiniran parenteralni preparat haloperidola se obrazlaže željom za što bržom farmakološkom kontrolom agresivnosti, nekomplijantnošću bolesnika, kao i nepostojanjem atipičnih antipsihotika u ampularnoj formi u našoj sredini.

Većina istraživanja efikasnosti antipsihotika navodi da su i klasični i atipični antipsihotici efikasni u akutnom tretmanu shizofrenije, ali se u dugoročnom lečenju prednost daje atipičnim zbog boljeg profila neželjenih dejstava (65). Poznato je da atipični antipsihotici za parenteralnu upotrebu nisu inferiorni u odnosu na haloperidol i da izazivaju manje motornih neželjenih efekata (174).

Pošto je utvrđeno da nema statistički značajnih razlika u pogledu polne strukture, starosne strukture, rednom broju hospitalizacije i dužini trajanja bolesti između grupe kojoj je inicijalno ordiniran haloperidol, grupe kojoj je odmah ordiniran risperidon i grupe kojoj je odmah ordiniran klozapin, pristupilo se daljem razmatranju razlika između ovih grupa.

Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u težini kliničke slike (mereno skalom PANSS) između grupa kojima su inicijalno ordinirani različiti antipsihotici.

Značajan podatak je da je ispitivana grupa kojoj je inicijalno ordiniran haloperidol imala statistički značajno veće skorove agresivnosti i hostilnosti ($p < 0,001$).

Ovaj rezultat je u skladu sa kliničkom praksom i pojedinim smernicama za lečenje (64) gde se shizofrenim bolesnicima koji pokazuju veću agresivnost i hostilnost češće ordinira parenteralna antipsihotična terapija, u našem slučaju jedinim dostupnim antipsihotikom za

parenteralnu upotrebu.

Zbog toga dolazimo do zaključka da ispoljena agresivnost ima uticaja na izbor vrste antipsihotika kod lečenja shizofrenog poremećaja.

Dnevna doza inicijalno ordiniranih antipsihotika, pretvorena u ekvivalentnu dozu hlorpromazina, varirala je od 50 mg do 2200 mg. Prosečna doza je bila jednaka ekvivalentnoj dozi od 554 mg hlorpromazina, a medijana iznosila 200 mg hlorpromazina.

Visina doze antipsihotika na prijemu u bolnicu nije bila značajno povezana sa težinom kliničke slike (mereno skalom PANSS), vrednošću subskale opšte psihopatologije skale PANSS i pozitivne subskale, kada je iz nje isključena stavka hostilnost. Ovaj rezultat ukazuje na poznatu činjenicu da se inicijalna doza antipsihotika na prijemu u bolnicu ne ordinira spram težine kliničke slike poremećaja.

Visina primenjene doze benzodijazepina, izražena u ekvivalentnoj dozi diazepama, pokazuje iste povezanosti, samo u manjoj meri.

Visina doze antipsihotika je visoko pozitivno korelirana i sa hostilnošću ($r = .80$; $p < 0.01$) i sa agresivnošću ($r = .74$; $p < 0.01$) što ukazuje da stepen agresivnosti, pored toga što može učestvovati u izboru antipsihotika, može uticati i na dozu ordiniranog antipsihotika (198).

Visina primenjene doze benzodijazepina, izražena u ekvivalentnoj dozi diazepama, pokazuje iste povezanosti, samo u manjoj meri. Umereno je pozitivno povezana sa hostilnošću ($r = .5$; $p < 0.01$) i sa agresivnošću ($r = .59$; $p < 0.01$). Praksa je da se bolesnicima koji prezentuju agresivnost uz antipsihotik ordinira i benzodijazepin, kako u cilju boljeg sediranja, tako i u cilju mogućnosti primenjivanja manjih doza antipsihotika za kontrolu agresivnosti.

Efikasnost risperidona i klopazina

Pošto je utvrđeno da nema statistički značajnih razlika između između grupe lečene risperidonom i grupe lečene klopazinom, kako u težini kliničke slike, stepenu agresivnosti i stepenu hostilnosti, tako ni u sociodemografskim karakteristikama, pristupilo se razmatranju efikasnosti ova dva antipsihotika i razmatranju razlike u njihovoj efikasnosti.

Srednja vrednost ukupnog rezultata skale PANSS je nakon petonedeljnog antipsihotičnog tretmana redukovana sa početne vrednosti od $86,52 \pm 15,04$ na krajnju vrednost od $56,65 \pm 9,35$, odnosno za prosečno oko 30 poena.

Srednja vrednost ajtema hostilnost skale PANSS je nakon petonedeljnog antipsihotičnog tretmana redukovana sa početne vrednosti od $4,64 \pm 1,37$ na srednju vrednost od $1,69 \pm 0,66$.

Srednja vrednost ukupnog rezultata skale MOAS je nakon petonedeljnog antipsihotičnog tretmana redukovana sa početne vrednosti od $9,35 \pm 5,76$ na vrednost od $0,1 \pm 0,38$.

Ovi rezultati pokazuju da je na kraju petonedeljnog farmakoterapijskog tretmana ispitanika došlo do, prosečno gledano, potpunog povlačenja hostilnosti i agresivnosti kod osoba sa shizofrenim poremećajem.

Prosečna doza risperidona nakon pet nedelja hospitalnog lečenja je iznosila 5,11 mg sa standardnom devijacijom od 0,89 mg, dok je minimalna doza iznosila 3 mg, a maksimalna 7 mg. Ove doze se nalaze u rasponu terapijskih doza propisanih od strane proizvođača.

Prosečna doza klopazina nakon pet nedelja hospitalnog lečenja je iznosila 252,61 mg sa standardnom devijacijom od 90,54 mg, dok je minimalna doza iznosila 100 mg, a maksimalna 500 mg. Doze klopazina, ordinirane ispitivanoj grupi bolesnika, nalaze se u nižem delu opsega antipsihotičnih doza, što može ukazivati na postojanje antiagresivnog i antihostilnog dejstva klopazina i u dozama nižim od antipsihotičnih. U prilog obrazloženju relativno niskih doza klopazina ordiniranih ispitanicima moramo naglasiti da su prosečne vrednosti skale PANSS u ispitivanoj grupi prosečno niže od vrednosti ove skale kod ispitanika iz drugih istraživanja (139). Ove doze klopazina su se u našem istraživanju pokazale efikasnim u antipsihotičnom dejstvu što se može objasniti i rezultatom našeg istraživanja koji pokazuje da je doza antipsihotika bila srazmerna veličini antipsihotičnog dejstva ($p < 0,05$).

Poređenje efikasnosti risperidona i klozapina nakon sedmodnevne primene

Kada smo posmatrali sedmodnevni period na početku lečenja, odnosno razliku u vrednostima skala kliničke procene između početnog i prvog narednog merenja, dobili smo rezultat da su za ovo kratko vreme oba ispitivana antipsihotika dovela do statistički značajne redukcije na skali PANSS, stavci hostilnost skale PANSS i skali MOAS.

Klozapin nakon sedam dana lečenja dovodi do statistički značajnije redukcije težine kliničke slike, mereno skalom PANSS, nego risperidon, sa statističkom značajnošću $p < 0,05$ ali sa malom veličinom efekta $\eta^2 = 0,117$. Pored ovoga dobijen je rezultat da je doza korišćenog antipsihotika upravo srazmerna veličini antipsihotičnog dejstva ($p < 0,05$), ali sa minimalnom veličinom efekta $\eta^2 = 0,037$, dok doza diazepama nije imala uticaja na redukciju težine kliničke slike. U opsežnoj meta-analizi koja je razmatrala brojne studije poređenja efikasnosti antipsihotika potvrđena je veća antipsihotična efikasnost klozapina (215), a ovaj podatak se nalazi i u drugim istraživanjima (216).

Rezultati govore da klozapin nakon nedelju dana lečenja dovodi do veće redukcije hostilnosti od risperidona ($p < 0,001$). Razlika u antihostilnom dejstvu između risperidona i klozapina je veća (srednja veličina efekta $\eta^2 = 0,4$), od razlike između njihovog antipsihotičnog dejstva (mala veličina efekta $\eta^2 = 0,117$). Pored toga, na redukciju hostilnosti je uticala i doza korišćenog antipsihotika ($p < 0,001$) sa malom veličinom efekta $\eta^2 = 0,253$, dok doza diazepama nije imala uticaja na redukciju hostilnosti.

Klozapin nakon nedelju dana lečenja dovodi do veće redukcije agresivnosti od risperidona ($p < 0,001$). Razlika između klozapina i risperidona u antiagresivnom dejstvu je veća (mala veličina efekta $\eta^2 = 0,178$), nego razlika između njihovog antipsihotičnog dejstva (minimalna veličina efekta $\eta^2 = 0,117$). Pored toga, na redukciju agresivnosti je uticala doza korišćenog antipsihotika ($p < 0,05$) sa malom veličinom efekta $\eta^2 = 0,146$, kao i doza diazepama ($p < 0,05$) sa minimalnom veličinom efekta $\eta^2 = 0,063$.

Kada posmatramo prvu nedelju lečenja kroz tabele 19, 20 i 21, na osnovu statistički dobijene veličine efekta možemo reći da klozapin ima najveću prednost u odnosu na risperidon u antihostilnom dejstvu ($\eta^2 = 0,452$), mnogo manju u antiagresivnom dejstvu ($\eta^2 = 0,178$), dok je najmanja razlika između ova dva antipsihotika u njihovom antipsihotičnom dejstvu ($\eta^2 = 0,117$). Ovaj rezultat moramo posmatrati sa rezervom jer je period od 7 dana isuviše kratak za poređenje antipsihotičnog dejstva antipsihotika, s obzirom na odloženo dejstvo antipsihotika i nemogućnost postizanja adekvatne doze antipsihotika u

tom periodu. Dobile niske veličine efekta ukazuju da je statistički značajna razlika u efikasnosti dva posmatrana antipsihotika ne mora imati klinički značaj.

Poređenje efikasnosti risperidona i klozapina nakon petonedeljne primene

Klozapin i risperidon su nakon petonedeljnog perioda pokazali statistički značajnu antipsihotičnu, antihostilnu i antiagresivnu efikasnost (Tabele 22 i 24; $p < 0,01$), a ovi rezultati su u skladu sa literaturnim navodima da i klozapin i risperidon pored dokazane antipsihotične efikasnosti pokazuju i efikasnost u redukciji agresivnosti i hostilnosti (138,140,146,196,215,217-221). Međutim, postoje i istraživanja u kojima risperidon nije pokazao specifično antiagresivno dejstvo (222,223).

U ovom istraživanju je dokazano postojanje specifičnog antiagresivnog i antihostilnog dejstva i risperidona i klozapina, nezavisnog od njihovog antipsihotičnog dejstva. Ovaj dokaz je izveden utvrđivanjem nepostojanja korelacije između veličine smanjenja težine kliničke slike (PANSS) i veličine smanjenja hostilnosti i agresivnosti, što je prikazano u tabelama 23 i 25. Drugim rečima, antihostilno i antiagresivno dejstvo risperidona i klozapina nije zavisno od njihovog antipsihotičnog dejstva.

Veliki broj istraživanja pokazuje da oba ispitivana antipsihotika imaju specifično antiagresivno dejstvo, ali i da se klozapin pokazao efikasnijim od risperidona u pogledu tog dejstva (139-141,146,154,196,208,217-221,224-227).

Tokom posmatranog petonedeljnog perioda nije utvrđena značajna razlika između klozapina i risperidona u antipsihotičnoj efikasnosti ($p = 0,684$). Na redukciju vrednosti PANSS minimalno je uticala samo doza antipsihotika ($p = 0,04$) sa veličinom efekta $\eta^2 = 0,039$, dok doza diazepama nije uticala na redukciju vrednosti skale PANSS.

Rezultati meta-analize novijeg datuma koja je uključila 212 randomizovanih kontrolisanih studija sa podacima o više od 43000 bolesnika pokazuju da su oba antipsihotika efikasnija od placeba i da je klozapin efikasniji od risperidona u smislu antipsihotičnog dejstva (215).

Rezultat ovog istraživanja, da nema statistički značajne razlike u antipsihotičnoj efikasnosti između dva ispitivana antipsihotika, može biti obrazložen činjenicom da smo posmatrali samo 5 nedelja lečenja, što je relativno kratko vreme za pun antipsihotični efekat neuroleptika, zatim da je ispitivana grupa imala relativno niske skorove na skali PANSS i da je u istraživanju ispitivana specifična populacija shizofrenih bolesnika, odnosno uključivani

su bolesnici koji su ispunjavali kriterijume za agresivnost i hostilnost, bez obzira na karakteristike njihovog osnovnog poremećaja.

Nakon petonedeljnog perioda lečenja u celom uzorku je došlo do prosečno potpunog povlačenja agresivnosti i hostilnosti.

Prilikom poređenja antiagresivne i antihostilne efikasnosti klopazina i risperidona vršenog pomoću analize kovarijanse i kovarijeteta u smislu doza antipsihotika i doza diazepama posmatrali smo samo početnu i krajnju vrednost ispitivanih skala. Rezultat pokazuje da nema razlike u antihostilnoj ($p=0,465$) i antiagresivnoj ($p=0,852$) efikasnosti između klopazina i risperidona. Pored toga, dobili smo rezultat da je doza primenjenog antipsihotika proporcionalna antipsihotičnoj, antihostilnoj i antiagresivnoj efikasnosti risperidona i klopazina, ali sa malom veličinom efekta (Tabele 27 i 28).

Rezultat da nije pronađena statistički značajna razlika između klopazina i risperidona u antihostilnoj i antiagresivnoj efikasnosti može biti obrazložen činjenicom da smo prilikom ove analize posmatrali samo inicijalne i krajnje vrednosti skala, a krajnje vrednosti skala prikazuju skoro potpuno povlačenje i hostilnosti i agresivnosti. Iz ovog razloga nismo ni mogli očekivati da dobijemo razlike u efikasnosti ova dva antipsihotika, a na osnovu podataka iznetih u tabeli 10 vidimo da su obe grupe istraživanje započele sa jednakim intenzitetom agresivnosti i hostilnosti.

Iz ovog razloga smo nadalje posmatrali dinamiku antipsihotične, antihostilne i antiagresivne efikasnosti klopazina i risperidona kroz sva pojedinačna merenja tokom istraživanja korišćenjem tri mešovita linearna modela, uz statističko kontrolisanje doze antipsihotika i doze benzodijazepina da bi izračunali specifični efekat svakog leka ponaosob.

Na taj način smo došli do rezultata da klopazin pokazuje statistički značajno bolje antihostilno dejstvo od risperidona ($p<0,01$) na svakom pojedinačnom merenju i u celom periodu ukupno (Grafikon 7 i Tabele 29 i 30). To znači da klopazin svoje dejstvo ispoljava ranije od risperidona, što može biti tumačeno sedativnim efektima klopazina. Ovom rezultatu u prilog ide i ranije diskutovan rezultat prikazan u tabeli 20, da je klopazin efikasniji od risperidona u antihostilnom dejstvu nakon prve nedelje lečenja.

Analiziranjem svih merenja u okviru istraživanja smo na isti način došli do rezultata da nema značajne razlike između risperidona i klopazina u njihovom antiagresivnom dejstvu (Tabela 32; $p=0,529$), kao ni u antipsihotičnom dejstvu (Tabela 31; $p=0,2$).

O razlici u antiagresivnom i antihostilnom dejstvu između risperidona i klopazina u literaturi postoje oprečni podaci. Većina studija iznosi rezultat da klopazin ima bolje antiagresivno dejstvo (139,141,154,224). Nasuprot tome, u opservacionoj studiji koja je

obuhvatila preko 250 bolesnika na monoterapiji klozapinom ili risperidonom, risperidon je pokazao veću antiagresivnu i antihostilnu efikasnost od klozapina (140).

Pored razmatranja razloga koji nisu išli u korist klozapinu u vezi sa njegovim antipsihotičnim dejstvom (lečenje je trajalo samo 5 nedelja, ispitivana je specifična populacija shizofrenih bolesnika) moramo pomenuti i činjenicu da klozapin, prema određenim autorima, ne ispoljava svoj puni antiagresivni učinak dok se ne postigne doza od oko 500 mg (228). U ovom istraživanju su doze klozapina bile prosečno 252 mg, dok su u istraživanjima iz literature doze antipsihotika bile veće, do 800 mg za klozapin i do 15 mg za risperidon (154,180,196). Moramo navesti i činjenicu da je u određenim istraživanjima klozapin pokazao bolju antiagresivnu efikasnost samo onda kada je ispitivana subpopulacija teraporezistentnih shizofrenih bolesnika (180).

Ono što se u literaturi pominje kao jedan od mogućih razloga za prednost klozapina u odnosu na risperidon jeste činjenica da antipsihotici koji više utiču na neurokognitivne funkcije više smanjuju i agresivnost, a zbog popravljavanja inhibitorne kontrole agresivnosti (139,141). Drugi autori tumače razlike u antihostilnom dejstvu i antiagresivnom dejstvu između ova dva antipsihotika kao posledicu njihovih konkretnih receptorskih profila, te se navodi da lekovi koji u većoj meri blokiraju serotoninske 1A i 2 receptore imaju intenzivniji antiagresivan učinak (189,229).

Povezanost postignute doze antipsihotika sa stepenom redukcije hostilnosti i agresivnosti

Prosečna doza klozapina na kraju posmatranog petonedeljnog perioda iznosi $252,61 \pm 90,54$ mg i kreće se od 100 do 500 mg dnevno. Prosečna doza risperidona na kraju posmatranog perioda iznosi $5,11 \pm 0,89$ mg i kreće se od 3 do 7 mg dnevno.

Utvrđeno je da je postignuta doza antipsihotika na kraju petonedeljnog perioda lečenja statistički značajno povezana sa stepenom redukcije hostilnosti tokom posmatranog perioda ($r=0,46$, $p<0,05$), čak i kada je početna vrednost hostilnosti statistički kontrolisana.

Sa druge strane, nije utvrđena povezanost između postignute doze antipsihotika na kraju posmatranog perioda i stepena redukcije agresivnosti tokom ovog perioda, što može biti obrazloženo činjenicom da svi ispitanici na poslednjem merenju imaju vrednosti skale MOAS nula, pa je kontrolisanje početne vrednosti isto što i kontrolisanje promene na ovoj skali.

6. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

Metodološko ograničenje ove, kao i većine drugih studija izučavanja agresivnosti u shizofrenom poremećaju je to što etiološka heterogenost agresivnosti nije uzimana u obzir, a što može dovesti do oprečnih rezultata (146,166).

U tom smislu, ograničenje je i činjenica da nije uzimano u obzir da li je agresivno ponašanje podstaknuto psihopatološkim sadržajima. U istraživanje nisu uključeni shizofreni bolesnici sa dijagnostikovanim poremećajem ličnosti i nisu razmatrane karakteristike ličnosti bolesnika koje mogu biti značajan faktor u nastanku agresivnosti.

Nije razmatrano ni da li je agresivno ponašanje konkretnog pacijenta započelo pre pojave simptomatike ili nakon početka shizofrenog poremećaja.

Kada smo posmatrali agresivnost i hostilnost u ispitivanoj grupi nismo uzimali u obzir istoriju agresivnog ponašanja kao jedan od važnijih prediktora takvog ponašanja, što je slučaj i sa drugim istraživanjima iz literature (139).

Nadalje, nije razmatrano da li su bolesnici pre ulaska u istraživanje prestali da uzimaju lekove jer je rizik od agresivnosti kod ovakvih bolesnika veći (129).

Posmatrani su samo hospitalizovani pacijenti i dobijeni podaci se ne mogu generalizovati na celu populaciju shizofrenih bolesnika jer indikacije za hospitalno lečenje, pored agresivnog ponašanja, podrazumevaju akutno pogoršanje simptomatike, intenzivniju kliničku sliku ili teraporezistenciju. Nije moguće utvrditi ni kako se rezultati mogu generalizovati na vanbolničke pacijente jer su oni izloženi mogućnosti da koriste psihoaktivne supstance, mogućnosti da ne uzimaju redovno terapiju i stresu svakodnevnog života u socijalnom okruženju (137-140,206).

Istraživanje je sprovedeno u jednoj ustanovi, što može podrazumevati specifični terapijski pristup i može uticati na rezultate (140).

Pacijenti koji su koristili kombinovanu antipsihotičnu terapiju nisu uključeni u istraživanje, a epidemiološki podaci o ovoj grupi bi zasigurno doprineli boljem razumevanju agresivnosti u shizofrenom poremećaju.

Iako je u istraživanju utvrđeno da nije bilo statistički značajne razlike u stepenu agresivnosti i hostilnosti između grupe lečene risperidonom i grupe lečene klopazinom (Tabela 5), postoji mogućnost da su psihijatri prilikom izbora antipsihotika uzimali u obzir i rizik od agresivnosti kod konkretnog pacijenta (171,172), a što je možda dovelo do toga da pacijentima sa većom inicijalnom hostilnošću i agresivnošću bude ordiniran klopazin.

7. ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da:

1. Hostilnost i agresivnost su kao simptomi prisutni kod jedne trećine hospitalno lečenih bolesnika sa dijagnozom shizofrenog poremećaja.
2. Sociodemografski faktori nemaju značajan uticaj na pojavu hostilnosti i agresivnosti u shizofrenom poremećaju.
3. U grupi hostilnih i agresivnih osoba sa shizofrenim poremećajem sociodemografski faktori nisu značajno povezani sa težinom kliničke slike, intenzitetom hostilnosti i intenzitetom agresivnosti, sa izuzetkom da je muški pol povezan sa većim intenzitetom fizičke agresivnosti.
4. Intenzitet hostilnosti i agresivnosti nije povezan sa težinom kliničke slike shizofrenog poremećaja, a intenzitet hostilnosti i intenzitet agresivnosti su upravo proporcionalni.
5. Polovini bolesnika sa prisutnom hostilnošću i agresivnošću je ordinirana parenteralna antipsihotična terapija pri prijemu na bolničko lečenje.
6. Pored podjednake težine kliničke slike, bolesnicima koji su imali veći stepen hostilnosti i agresivnosti inicijalno je ordiniran antipsihotik u parenteralnoj formi.
7. Veća inicijalna doza antipsihotika i benzodijazepina je aplikovana bolesnicima sa većim intenzitetom hostilnosti i agresivnosti, dok težina kliničke slike nije uticala na dozu ordiniranih lekova.
8. Oba ispitivana antipsihotika, i risperidon i klozapin, su već nakon sedmodnevne primene pokazali statistički značajno antipsihotično, antihostilno i antiagresivno dejstvo.
9. Nakon sedmodnevnog perioda klozapin je imao veću efikasnost od risperidona u smislu antipsihotičnog, antihostilnog i antiagresivnog dejstva. Ovaj antipsihotik je imao najveću prednost u odnosu na risperidon u antihostilnom dejstvu, manju u antiagresivnom, a najmanju u antipsihotičnom dejstvu.
10. Doza antipsihotika statistički značajno utiče na redukciju težine kliničke slike, agresivnosti i hostilnosti nakon sedam dana lečenja, ali je veličina efekta mala ($\eta^2 < 0,26$)

11. Oba ispitivana antipsihotika, i klozapin i risperidon imaju značajno antipsihotično, antihostilno i antiagresivno dejstvo nakon petonedeljne primene.
12. Utvrđeno je da postoji specifično antiagresivno i antihostilno dejstvo oba ispitivana antipsihotika, a to dejstvo je nezavisno od njihovog antipsihotičnog dejstva.
13. Ne postoji razlika između posmatranih antipsihotika u antipsihotičnoj efikasnosti.
14. Poređenjem inicijalnih i krajnjih vrednosti agresivnosti i hostilnosti u okviru posmatranog perioda, uz napomenu da krajnje vrednosti ukazuju na potpuno povlačenje agresivnosti i hostilnosti, nije dobijena statistički značajna razlika u antiagresivnoj i antihostilnoj efikasnosti risperidona i klozapina.
15. Posmatranjem svih pojedinačnih merenja u okviru posmatranog perioda dobijen je rezultat da klozapin ima bolju antihostilnu efikasnost od risperidona na svakom pojedinačnom merenju unutar posmatranog perioda.
16. Visina doze primenjenih antipsihotika je statistički značajno povezana sa njihovim antipsihotičnim, antihostilnim i antiagresivnim dejstvom, ali sa malom veličinom efekta ($\eta^2 < 0,33$).

Percepcija javnosti o opasnosti koja pretili društvu od osoba sa shizofrenim poremećajem, bez obzira na njenu tačnost, igra centralnu ulogu u stvaranju stigme (230). Sa druge strane, agresivni akti koje počinu osobe sa shizofrenim poremećajem doprinose stigmatizaciji i odbacivanju osoba sa psihijatrijskim poremećajima, što dalje utiče na kvalitet lečenja, predstavlja ograničenje za oporavak i utiče na kvalitet života pacijenata (231-233).

Predikcija agresivnosti je kod osoba sa shizofrenim poremećajem izuzetno složena. U tom smislu istraživanja pokazuju da psihijatri tačno predviđaju agresivnost samo kod jedne trećine pokušaja, dok određeni autori navode da psihijatri preuveličavaju verovatnoću agresivnog ponašanja kod osoba sa mentalnim poremećajima čak za 40-90% (109,234).

Poznato je da društvo očekuje da psihijatar preduzme odgovarajuće korake kada se proceni da pacijent predstavlja rizik za društvenu zajednicu. Iz ovog razloga je neophodno da psihijatri dobro poznaju faktore rizika za agresivnost (105).

Razjašnjavanje relativnog značaja svakog od faktora rizika za agresivnost u psihozi je neophodno zbog potrebe da se unapredi predikcija agresivnosti na osnovu naučnih dokaza, zatim zbog potrebe da se sprovede tretman koji je usmeren na faktore rizika i konačno zbog

potrebe da se bolje razumeju mehanizmi koji dovode do agresivnosti.

Značaj procene rizika za agresivnost se ogleda i u činjenici da se od psihijataru očekuje da daju svoj doprinos kod odlučivanja o zakonskoj odgovornosti i izricanju penalnih mera za osobe sa mentalnim poremećajima, kao i u odlučivanju u pogledu dužine zadržavanja bolesnika u određenim ustanovama (235, 236).

Prilikom procene rizika za agresivnost psihijatar mora uzeti u obzir opšte faktore rizika za agresivno ponašanje u kombinaciji sa faktorima koji mogu biti od značaja za konkretnog pacijenta. Konačno mišljenje o riziku za agresivnost treba predstaviti kao procenu rizika, a ne kao predikciju agresivnosti.

Razmatranje opcija tretmana agresivnosti kod osoba sa shizofrenim poremećajem mora uzeti u obzir mogući uzrok agresivnosti, odnosno da li agresivnost potiče od psihotičnih sadržaja ili ulogu imaju komorbiditeti, kao što su poremećaji ličnosti, kraniocerebralne povrede ili mentalna retardacija. Ostaje nerazjašnjeno pitanje da li antipsihotici redukuju agresivnost samo kod onih pacijenata čija je agresivnost posledica psihotičnih simptoma ili ovi lekovi dovode i do neurobioloških promena koje redukuju agresivnost nezavisno od smanjenja psihotičnih simptoma. Kada bismo agresivnost u shizofrenom poremećaju posmatrali samo kao funkciju psihopatoloških varijabli, kontrola rizika bi bila fokusirana samo na lečenje, odnosno efikasnu farmakoterapiju i adherencu. Međutim, pošto je poznato da na rizik za agresivnost utiču i nekliničke varijable, kao što su socio-demografski faktori ili istorija agresivnog ponašanja, proizilazi da upravljanje rizikom mora uključiti i celokupnu ličnost čoveka u društvenoj sredini.

Razmatranje uzroka agresivnosti, bolje poznavanje faktora rizika za agresivnost i pozicioniranje agresivnosti kao jedne od dimenzija shizofrenog poremećaja doprineće naprednijoj primarnoj i sekundarnoj prevenciji i adekvatnijem tretmanu agresivnog ponašanja u shizofrenom poremećaju.

8. LITERATURA

1. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
2. Keshavan MS, Nasrallah HA, Tandon R. Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse. *Schizophr Res.* 2011;127(1-3):3-13.
3. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "Just the Facts": what we know in 2008 part I: overview. *Schizophr Res.* 2008;100:4-19.
4. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2008.
5. Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia. *Epidemiol Rev.* 1985;7:105-26.
6. Messias E, Chen C-Y, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: Review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am.* 2007;30(3):323-38.
7. Eaton WW. Evidence for universality and uniformity of schizophrenia around the world: assessment and implications. Darmstadt: Steinkopf; 1999.
8. Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(6):565-71.
9. Hafner H, Maurer K, Löffler W. Onset and prodromal phase as determinants of the course. In: Gattaz WF, Hafner H, editors. Search for the causes of schizophrenia. Vol IV: balance of the century. Darmstadt: Steinkopf; 1999:35-58.
10. Van Winkel R, Esquivel G, Kenis G, Wichers M, Collip D, Peerbooms O, et al. REVIEW: Genome-wide findings in schizophrenia and the role of gene-environment interplay. *CNS Neurosci Ther.* 2010;16:185-92
11. Williams HJ, Owen MJ, O'Donovan MC. Is COMT a susceptibility gene for schizophrenia? *Schizophr Bull.* 2007;33:635-41.
12. Soyka M. Neurobiology of Aggression and Violence in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2011; 37(5):913-20.
13. Ross CA, Maegolis LR, Reading SA, Pletnikov M, Coyle JT. Neurobiology of schizophrenia. *Neuron.* 2006;52:139-53.
14. Carlsson A. Does dopamine play a role in schizophrenia? *Psychol Med.* 1977; 7:583-97.

15. Carlsson A, Carlsson ML. A dopaminergic deficit hypothesis of schizophrenia: the path to discovery. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8:137-42.
16. Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle M. Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol.* 2007;78:1-39.
17. Erritzoe D, Talbot P, Frankle WG, Abi-Dargham A. Positron emission tomography and single photon emission CT molecular imaging in schizophrenia. *Neuroimaging Clin N Am.* 2003;13:817-32.
18. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry.* 1991; 148:1474-86.
19. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1987;44:660-9.
20. Roth BL, Sheffler D, Potkin SG. Atypical antipsychotic drug actions: unitary or multiple mechanisms for „atypicality“? *Clin Neurosci Res.* 2003;3:108-17.
21. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Subanesthetic effects of noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51:199-214.
22. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996;153:466-76.
23. Abi-Dargham A. Alterations of serotonin transmission in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol.* 2007;78:133-64.
24. Kim JS, Cornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and new hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Lett.* 1980;20:379-82
25. Perry TL. Normal cerebrospinal fluid and brain glutamate levels in schizophrenia do not support the hypothesis of glutamatergic neuronal dysfunction. *Neurosci Lett.* 1982;28:81-5.
26. Moghaddam B. Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron.* 2003;40: 881-4.
27. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phenciclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1301-8.
28. Raedler TJ, Bymaster FP, Tandon R, Copolov D, Dean B. Towards a muscarinic

- hypothesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2007;12:232-46.
29. Wyatt RJ, Alexander RC, Egan MF, Kirch DG. Schizophrenia, just the facts. What do we know, how well do we know it? *Shizophr Res*. 1988;1:3-18.
30. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry*. 2005;10:434-49.
31. Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Shizophr Res*. 2006;82:75-88
32. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Shizophr Res*. 2001;49:1-52.
33. Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: sistematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*. 2006;188: 510-8.
34. 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;157:16-25.
35. Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:433-40.
36. Konick LC, Friedman L. Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;49:28-38.
37. Baiano M, David A, Versace A, Churchill R, Balestrieri M, Brambilla P. Anterior cingulate volumes in schizophrenia: a systematic review and a meta-analysis of MRI studies. *Shizophr Res*. 2007;93:1-12.
38. Woodruff PW, McManus IC, David AS. Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:457-61.
39. Kyriakopoulos M, Frangou S. Pathophysiology of early onset schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2007; 19:315-24.
40. DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM, Relja M, Hoff AL. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2004;130: 57-70.
41. Job DE, Whalley HC, Johnstone EC, Lawrie SM. Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *Neuroimage*. 2005;25:1023-30.

42. Dragovic M, Hammond G. Handedness in schizophrenia: a quantitative review of evidence. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111:410-9.
43. Horacek J. Schizophrenia as the deficit of information processing. *Psychiatrie*. 2001;5:43-4.
44. Selemon LD, Mrzljak J, Kleinman JE, Herman MM, Goldman-Rakic PS. Regional specificity in the neuropathologic substrates of schizophrenia: a morphometric analysis of Broca's area 44 and area 9. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:69-77.
45. Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, Buchsbaum M, Harvey PD, Hof PR, et al. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin – related dysfunction. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:443-56.
46. Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, Wayland M, Freeman T, Jones PB, et al. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet*. 2003;362:798-805.
47. Gunnell D, Harrison G, Rasmussen F, Fouskakis D, Tynelius P. Associations between premorbid intellectual performance, early-life exposures and early-onset schizophrenia. Cohort study. *Br J Psychiatry*. 2002;181:298-305.
48. Cannon TD, Rosso IM, Bearden CE, Sanchez LE, Hadley T. A prospective cohort study of neurodevelopmental processes in the genesis and epigenesis of schizophrenia. *Dev Psychopathol*. 1999;11(3):467-85.
49. Leask SJ, Done DJ, Crow TJ. Adult psychosis, common childhood infections and neurological soft signs in a national birth cohort. *Br J Psychiatry*. 2002;181:387-92.
50. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 2002;159(7):1080-92.
51. Isohanni M, Murray GK, Jokelainen J, Croudace T, Jones PB. The persistence of developmental markers in childhood and adolescence and risk for schizophrenic psychoses in adult life. A 34-year follow-up of the northern Finland 1966 birth cohort. *Schizophr Res*. 2004;71(2-3):213-25.
52. Isohanni M, Lauronen E, Moilanen K, Ishanni I, Kemppainen L, Koponen H et al. Predictors of schizophrenia: evidence from the northern Finland 1966 birth cohort and another sources. *Br J Psychiatry*. 2005;48:4-7.
53. Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-

- analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2003;29(3):587-93.
54. Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995;167(6):786-93.
55. Tammit S, Allebeck P, Dalman C, Lundberg I, Hemmingson T, Owen MJ et al. Parental age and risk for schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2003;183:405-8.
56. Byrne M, Agerbo E, Ewald H, Eaton WW, Mortensen PB. Parental age and risk of schizophrenia: a case control study. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(7):73-678.
57. Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Bernstein D, Yolken RH. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(11):1032-37.
58. Agerbo E, Byrne M, Eaton WW, Mortensen PB. Marital and labor market status in the long run in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(1):28-33.
59. Stefan M, Travis M, Murray RM. An atlas of schizophrenia. London: The Parthenon Publishing Group; 2002.
60. Ramm R, Bromet EJ, Eaton WW, Pato C, Schwartz JE. The natural course of schizophrenia: a review of first-admission studies. *Schizophr Bull.* 1992;18(2):185-207
61. Leff J, Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G. The international Pilot Study of Schizophrenia: five-year follow -up findings. *Psychol Med.*1992;22(1):131-45.
62. Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med.* 1999;29,3:697-701.
63. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2000;250:274-85.
64. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1-56.
65. Thibaut F. Aute treatment of schizophrenia: introduction to the world federation of societies of biological psychiatry guidelines. *Psychiatr Danub.* 2014;26(11):2-11.
66. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 1998; 49:196-201.

67. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull.* 2010;36:71-93.
68. The British Psychological Society. *Schizophrenia: Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care (update)*. Leicester (UK): The British Psychological Society; 2009.
69. Tandon R, Jibson MD. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 Suppl 1:9-26.
70. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RIG, Woodward M, Ismail K. First v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2008;192:406-11.
71. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, Zhang P, Kong L, et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine versus chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28:995-1003.
72. Lieberman JA, Tollefson G, Tohen M, Green AI, Gur RE, Kahn R, et al. Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: randomized double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1396-1404.
73. Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1209-22.
74. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res.* 1999; 35:51-68.
75. Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and neurobiology of schizophrenia. *CNS drugs.* 2006; 20(5): 389-409.
76. Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA, Zwi AB, Lozano R, editors. *World report on violence and health*. Geneva: World Health Organization; 2002.

77. Serper MR. Aggression in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2011;37(5):897-98.
78. World Health Organisation. *Violence: a public health priority.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996.
79. Swanson JW: Mental disorder, substance abuse, and community violence: an epidemiological approach. In: Monahan J, Steadman H, editors. *Violence and mental disorder: developments and risk assessment.* Chicago: University of Chicago Press; 1994:101-36.
80. Volavka J. The Neurobiology of violence: an update. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1999; 11:3:307-14.
81. Oliver JE. Intergenerational transmission of child abuse : rates, research , and clinical implications. *Am J Psychiatry.* 1993;150:1315-24.
82. Coyne SM, Archer J. The relationship between indirect and physical aggression on television and in real life. *Soc Dev* 2005;14(2):324.
83. Nielsen DA, Goldman D, Virkkunen M, Tokola R, Rawlings R, Linnoila M. Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with tryptophan hydroxylase polymorphism. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51:34-8.
84. New AS, Gelernter J, Yovell Y, Trestman RL, Nielsen DA, Silverman J, et al. Tryptophan hydroxylase genotype is associated with impulsive – aggression measured: a preliminary study. *Am J Med Genet.* 1998;81:13-7.
85. *Collier* DA, Stöber G, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D, et al. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry.* 1996;1:453-60.
86. Brown GL, Goodwin FK, Ballenger JC, Goyer PF, Major LF. Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Res.* 1979;1:131-9.
87. Tiihonen J, Kuikka JT, Bergstrom KA, Karhu J, Viinamäki H, Lehtonen J, et al. Single-photon emission tomography imaging of monoamine transporters in impulsive violent behaviour . *Eur J Nucl Med.* 1997;24:1253-60.
88. Kunz M, Sikora J, Krakowski M, Convit A, Cooper TB, Volavka J. Serotonin in violent patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1995;59:161-3.
89. Knutson B, Wolkowitz OM, Cole SW, Chan T, Moore EA, Johnson RC, et al. Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. *Am J Psychiatry.*

1998;155:373-9.

90. Gerra G, Zaimovic A, Avanzini P, Chittolini B, Giucastro G, Caccavari R, et al. Neurotransmitter - neuroendocrine responses to experimentally induced aggression in humans: influence of personality variable. *Psychiatry Res.* 1997;66:33-43.

91. Citrome L, Volavka J: Psychopharmacology of violence, II: beyond the acute episode. *Psychiatr Ann* 1997;27:696-703.

92. Balfrage H, Lidberg L, Oreland L. Platelet monoamine oxidase activity in mentally disordered violent offenders. *Acta Psychiatr Scand.* 1992;85:218-21.

93. Strous RD, Bark N, Parsia SS, Volavka J, Lachman HM. Analysis of a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior. *Psychiatry Res.* 1997;69:71-7.

94. Lachman HM, Nolan KA, Mohr P, Saito T, Volavka J. Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* 1998;55:835-7.

95. Kandel ER: A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry.* 1998;155:457-69.

96. Mann JJ: The neurobiology of suicide. *Nat Med.* 1998;4:25-30.

97. Grafman J, Schwab K, Warden D, Pridgen A, Brown HR, Salazar AM. Frontal lobe injuries, violence and aggression: a report of the Vietnam head injury study. *Neurology.* 1996;46:1231-8.

98. Bear D. Neurological perspectives on aggressive behaviour. *J Neuropsychiatry Clin Neurosc.* 1991;3:S5-S8.

99. Volkow ND, Tancredi L. Neural substrates of violent behaviour: a preliminary study with positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 1997;42:495-508.

100. Cadoret RJ, Yates WR, Troughton E, Woodworth G, Stewart MA. Genetic-environmental interaction in the genesis of aggressivity and conduct disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52:916-24.

101. Tosato S, Bonetto C, Di Forti M, Collier D, Cristofalo D, Bertani M, et al. Effect of COMT genotype on aggressive behaviour in a community cohort of schizophrenic patients. *Neurosci Lett.* 2011;495(1):17-21.

102. Brown RT, Coles CD, Smith IE, Platzman KA, Silverstein J, Erickson S, et al. Effects of

prenatal alcohol exposure at school age, II: attention and behavior. *Neurotoxicol Teratol.* 1991;13:369-76.

103. Raine A, Brennan P, Mednick SA. Interaction between birth complications and early maternal rejection in predisposing individuals to adult violence: specificity to serious, early-onset violence. *Am J Psychiatry.* 1997;154:1265-71.

104. Bergeman CS, Seroczynski AD. Genetic and environmental influences on aggression and impulsivity. In: Maes M, Coccaro EF, editors. *Neurobiology and clinical views on aggression and impulsivity.* New York: John Wiley; 1998:63-80.

105. Rabun J, Boyer S. Violence in schizophrenia: Risiko factors and assessment. In: Kasper S, Papadimitriou, editors. *Schizophrenia.* London: Informa Healthcare UK LTD, 2009: 333-46.

106. Borum R, Swartz M, Swanson J. Assessing and managing violence risk in clinical practice. *J Pract Psychiatry Behav Health.* 1996;2(4):205-15.

107. Tardiff K, Sweillman A. Assault, suicide, and mental illness. *Arch Gen Psychiatry.* 1980;37:164-9.

108. Martell D, Rosner R, Harman R. Base rate estimates of criminal behavior by homeless mentally ill persons in New York City. *Psychiatr Serv.* 1994;46(6):596-601.

109. Resnick P. *Violence Risk Assessment.* New Orleans: American Academy of Psychiatry and the Law; 1998.

110. Joyal C, Putkonen A, Paavola P, Tiihonen J. Characteristics and circumstances of homicidal acts committed by offenders with schizophrenia. *Psychol Med.* 2004;34:433-42.

111. Reid W, Balis G. Evaluation of the violent patient. In: Hales R, Frances A, editors. *American Psychiatric Association annual review.* Washington, DC: American Psychiatric Press; 1987:491-509.

112. Widiger T, Trull T. Personality disorders and violence. In: Monahan J, Steadman H, editors. *Violence and mental disorder: Developments in risk assessments.* Chicago: University of Chicago Press, 1994:203-26.

113. Yesavage J, Brizer D. Clinical and historical correlates of dangerous inpatient behavior. In: Brizer D, Crowner M, editors. *Current approaches to the prediction of violence.* Washington, DC: American Psychiatric Press; 1989.

114. Carmen E, Reiker P, Mills T. Victims of violence and psychiatric illness. *Am J*

Psychiatry. 1984;141:378-9.

115. Klassen D, O'Connor W. A prospective study of predictors of violence in adult male mentalhealth admissions. *Law Hum Behav* 1988;12:143-58.

116. Meehan J, Flynn S, Hunt I, Robinson J, Bickley H, Parsons R, et al. Perpetrators of homicide with schizophrenia: a national clinical survey in England and Wales. *Psychiatr Serv*. 2006; 57(11):1648-51.

117. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

118. Link B, Stueve A, Phelan J. Psychotic symptoms and violent behaviors: probing the components of “threat/control override” symptoms. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1998;33:S55-S60.

119. Bjorkly S. Psychotic symptoms and violence toward others – a literature review of some preliminary findings: Part 1. Delusions. *Aggress Violent Behav*. 2002;7:617-31.

120. Bjorkly S. Psychotic symptoms and violence toward others – a literature review of some preliminary findings: Part 2. Hallucinations. *Aggress Violent Behav*. 2002;7:605-15.

121. Dunn L, Palmer B, Appelbaum P, Saks E, Aarons G, Jeste D. Prevalence and correlates of adequate performance on a measure of abilities related to decisional capacity: Differences among three standards for the MacCAT-CR in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007;89:110-8.

122. Eronen M, Hakola P, Tiihonen J. Mental disorders and homicidal behavior in Finland. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:497-501.

123. Hodgins S, Mednick SA, Brennan PA, Schulsinger F, Engberg M, et al. Mental disorders and crime: evidence from a Danish birth cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;5:489-96.

124. Swanson JW. Mental disorder, substance abuse, and community violence: An epidemiological approach. In: Monahan J, Steadman HJ, editors. *Violence and mental disorder: developments and risk assessment*. Chicago: University of Chicago Press; 1994: 101-36.

125. Steadman HJ, Mulvey EP, Monahan J, Robbins PC, Appelbaum PS, Grisso T, et al. Violence by people discharged from acute psychiatric inpatient facilities and by other in the same neighborhoods. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:393-401.

126. McNamara N, Findling R. Guns, adolescents and mental illness. *Am J Psychiatry*

2008;165(2):190-4.

127. Pulay AJ, Dawson DA, Hasin DS, Goldstein RB, Ruan WJ, Pickering RP, et al. Violent behavior and DSM-IV psychiatric disorders: Results from the National epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(1):12-22.

128. Maguire K, Pastore AL, Flanagan TJ, editors. Sourcebook of criminal justice statistics. Washington, DC: Department of justice statistics; 1993.

129. Torrey EF. Violent behavior by individuals with serious mental illness. *Hosp Community Psychiatry*. 1994;45:653-62.

130. Laajasalo T, Hakkanen H. Offence and offender characteristics among two groups of Finnish homicide offenders with schizophrenia: Comparison of early- and late-start offenders. *J Forensic Psychiatry and Psychol* 2005;16(1):41-59.

131. Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR, Grann M. Schizophrenia and violence: Systematic review and meta-analysis. *PloS Med* [serial on the internet]. 2009 Aug [cited 2014 Jun 12]; 6(8):1-14. Available form: <http://www.plosmedicine.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1000120&representation=PDF>.

132. Witt K, Van Dorn R, Fazel S. Risk factors for violence in psychosis: systematic review and meta-regression analysis of 110 Studies. *PLoS Med* [serial on the internet]. 2013 Feb [cited 2014 Jun 12]; 8(2): 1-15. Available from: [http://www.plosone.org/ article/ fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0055942&representation=PDF](http://www.plosone.org/article/ fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0055942&representation=PDF).

133. Fazel S, Landstrom N, Hjern A, Grann M, Lichtenstein P. Schizophrenia, substance abuse, and violent crime. *JAMA*. 2009;301:2016-23.

134. Soyka M, Graz C, Bottlender R, Dirschedl P, Schoech H. Clinical correlates of later violence and criminal offences in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007;94:89-98.

135. Silver H, Goodman C, Knoll G, Isakov V, Modai I. Schizophrenia patients with a history of severe violence differ from nonviolent schizophrenia patients in perception of emotions but not cognitive function. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(3):300-8.

136. Walsh E, Buchanan A, Fathy T. Violence and schizophrenia: examining the evidence. *Br J Psychiatry*. 2001;180:490-95.

137. Owen GS, Ster IC, David AS, Szmukler G, Hayward P, Richardson G, et al. Regaining mental capacity for treatment decisions following psychiatric admission: a clinico-ethical study. *Psychol Med*. 2011;41:119-28.

138. Citrome L, Volavka J, Czobor J, Sheitman B, Lindenmayer JP, McEvoy J et al. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2001;52(11):1510-4.
139. Citrome L, Casey DE, Daniel DG, Wozinak P, Kochan LD, Tracy KA. A adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine and risperidone. *Psychiatr Serv.* 2004;55(3):290-94.
140. Bitter I, Czobor P, Dossenbach M, Volavka J. Effectiveness of clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone and haloperidol monotherapy in reducing hostile and aggressive behavior in outpatients treated for schizophrenia: a prospective naturalistic study (IC-SOHO). *Eur Psychiatry.* 2005;20:403-8.
141. Volavka J. Violence in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatr Danub.* 2013; 25(1):24-33.
142. Swanson JW, Holzer CE, Ganju VK, Jono RT. Violence and psychiatric disorder in the community: evidence from the Epidemiologic Catchment Area surveys. *Hosp Community Psychiatry.* 1990;41:761-70.
143. Swanson JW, Swartz MS, Van Doen RA, Elbogen EB, Wagner HR, Rosenheck RA, et al. A national study of violent behavior in persons with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(5):490-9.
144. Fazel S, Grann M. The population impact of severe mental illness on violent crime. *Am J Psychiatry* 2006;163:131-45.
145. Shaw J, Hunt I, Flynn S, Meehan J, Robinson J, Bickley H, et al. Rates of mental disorder in people convicted of homicide. *Br J Psychiatry.* 2006; 188:143-7.
146. Volavka J, Citrome L. Pathways to aggression in schizophrenia affect results of treatment. *Schizophr Bull* 2011;37(5):921-9.
147. Vandamme M, Nandrino J. Temperament and character inventory in homicidal, nonaddicted paranoid schizophrenic patients: a preliminary study. *Psycholo Rep* 2004; 95:393-406.
148. Vitacco M, Neumann C, Jackson R. Testing a four-factor model of psychopathy and its association with ethnicity, gender, intelligence, and violence. *J Consult Clin Psychol.* 2005;73:466-76.
149. Bo S, Abu-Akel A, Kongerslev M, Haahr UH, Simonsen E. Risk factors for violence

among patients with schizophrenia. *Clin Psychol Rev.*31: 711-26.

150. Elbogen EB, Johnson SC. The intricate link between violence and mental disorder: results from the National epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:152-61.

151. Volavka J, Swanson J. Violent behavior in mental illness: the role of substance abuse. *JAMA* 2010;304:563-64.

152. Fazel S, Grann M, Carlstrom E, Lichtenstein P, Langstrom N. Risk factors for violent crime in schizophrenia: a national cohort study of 13,806 patients. *J Clin Psychiatry.* 2009; 70:362-9.

153. Volavka J. *Neurobiology of violence.* 2nd ed. Washington, DC: American psychiatric publishing, Inc; 2002.

154. Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:622-9.

155. Swanson JW, Van Dorn RA, Swartz MS, Smith A, Elbogen EB, Monahan J. Alternative pathways to violence in persons with schizophrenia: the role of childhood antisocial behavior problems. *Law Hum Behav.* 2008;32:228-40.

156. Verna S, Poon LY, Subramaniam M, Chong SA. Aggression in Asian patients with first episode psychosis. *Int J Soc Psychiatry.* 2005;51:365-71.

157. Cheung P, Schweitzer I, Crowley K, Tuckwell V. Violence in schizophrenia: role of hallucinations and delusions. *Schizophr Res.* 1997;26:181-90.

158. Junginger J, McGuire L. The paradox of command hallucinations. *Psychiatr Serv.* 2001;52:385.

159. Appelbaum PS, Robbins PC, Monahan J. Violence and delusions: data from the MacArthur violence risk assessment study. *Am J Psychiatry.* 2000;157:566-72.

160. Junginger J, Parks-Levy J, McGuire L. Delusions and symptom-consistent violence. *Psychiatr Serv.* 1998;49:218-20.

161. Swartz MS, Swanson JW, Hiday VA, Borum R, Wagner HR, Burns BJ. Violence and severe mental illness: the effects of substance abuse and nonadherence to medication. *Am J Psychiatry.* 1998;155:226-31.

162. Ekinici O, Ekinici A. Association between insight, cognitive insight, positive symptoms

- and violence in patients with schizophrenia. *Nord J Psychiatry* 2013; 67(2): 116-23.
163. Lera CG, Herrero SN, Aguilar Garcia-Iturrospe E, Gonzalez Piqueras JC, Sanjuan AJ, Leal CC. Relationship between insight, violence and diagnoses in psychotic patients. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2012;5:43-7.
164. Czobor P, Volavka J, Derks EM, Bitter I, Libiger J, Kahn RS, et al. Insight and hostility as predictors and correlates of nonadherence in the European first episode schizophrenia trial. *2013;33(2):258-61.*
165. Buckley P, Citrome L, Nichita C, Vitacco M. Psychopharmacology of aggression in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2011;37:930-5.
166. Nolan KA, Czobor P, Roy BB, Platt MM, Shope CB, Citrome LL, et al. Characteristics of assaultive behavior among psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv.* 2003;54:1012-6.
167. Singh JP, Serper M, Reinharth J, Fazel S. Structured assessment of violence risk in schizophrenia and other psychiatric disorders: A systematic review of validity, reliability and item content of 10 available instruments. *Schizophr Bull.* 2011;37:899-929.
168. Snowden R, Gray N, Taylor J, Fitzgerald S. Assessing risk of future violence among forensic psychiatric inpatients with the classification of violence risk (COVR). *Psychiatr Serv.* 2009; 60(11):1522-6.
169. Harris, G, Rice M. Characterizing the value of actuarial violence risk assessments. *Crim Justice Behav* 2007;34(12):1638-58.
170. Swanson JW, Swartz MS, Van Dorn RA, Volavka J, Monahan J, Stroup TS. Comparison of antipsychotic medication effects on reducing violence in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2008;193:37-43.
171. Swanson JW, Van Dorn RA, Monahan J, Swartz MS. Violence and leveraged community treatment for persons with mental disorders. *Am J Psychiatry.* 2006;163:1404-11.
172. Large M, Nielssen O. Violence in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2011;125:209-20.
173. Citrome L, Volavka J. Treatment of violent behaviour. In: Tasman A, Lieberman J, Kay J, editors. *Psychiatry.* 2nd ed. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd; 2003.
174. Citrome L. Comparison of intramuscular ziprasidone, olanzapine, or aripiprazole for agitation: a quantitative review of efficacy and safety. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:1876-85.
175. Currier GW, Chou JCY, Feifel D, Bossie CA, Turkoz I, Mahmoud RA, et al. Acute

treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;65:386-94.

176. Hsu WY, Huang SS, Lee BS, Chiu NY. Comparison of intramuscular olanzapine, orally disintegrating olanzapine tablets, oral risperidone solution, and intramuscular haloperidol in the management of acute agitation in an acute care psychiatric ward in Taiwan. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:230-4.

177. Alen MH, Currier GW, Carpenter D, Ross RW, Docherty JP. The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005. *J Psychiatr Pract.* 2005;11 Suppl 1: 5-108.

178. Citrome L. Adjunctive lithium and anticonvulsants for the treatment of schizophrenia: what is the evidence? *Expert Rev Neurother.* 2009;9:55-71.

179. Newman WJ, McDermott BE. Beta blockers for violence prophylaxis: case reports. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31:785-7.

180. Citrome L, Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, McEvoy J, et al. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone and haloperidol on hostility in treatment resistant patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatr Serv.* 2001; 52:1510-4.

181. Frogley C, Taylor D, Dickens G, Picchioni M. A systematic review of the evidence of clozapine's antiaggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15:1351-75.

182. Topiwala A, Fazel S. The pharmacological management of violence in schizophrenia: a structured review. *Expert Rev Neurother* 2011;11:53-63.

183. Chengappa KN, Levine J, Ulrich R, Parepally H, Brar JS, Atzert R, Brienza R, Gopalani A. Impact of risperidone on seclusion and restraint at a state psychiatric hospital. *Can J Psychiatry.* 2000;45:827-32.

184. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.

185. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13:261-7.

186. Timotijević I, Paunović V. Instrumenti kliničke procene u psihijatriji. Beograd: Institut za mentalno zdravlje; 2003.

187. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. Positive and negative syndrome scale (PANSS). Manual. North Tonawanda, New York: MHS, Inc; 1986.
188. Yudofsky SC, Silver JM, Jackson W, Endicott J, Williams D. The Overt Aggression Scale for the objective rating of verbal and physical aggression. *Am J Psychiatry*. 1986;143(1):35-9.
189. Gobbi G, Comai S, Debonnel G. Effects of quetiapine and olanzapine in patients with psychosis and violent behavior: a pilot randomized, open label, comparative study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:757-65.
190. Chukwujekwu DC, Stanley PC. Prevalence and correlates of aggression among psychiatric in-patients at Jos University teaching hospital. *Niger J Clin Prac* 2011;14(2):163-7.
191. Krakowski MI, Czobor P. Depression and impulsivity as pathways to violence: implications for antiaggressive treatment. *Schizophr Bull* 2013;40(4):886-94.
192. Arango C, Barba AC, Gonzalez-Salvador T, Ordonez AC. Violence in inpatients with schizophrenia: a prospective study. *Schizophr Bull*; 1999;15(3):493-503.
193. Vevera J, Hubbard A, Vesely A, Papezova H. Violent behaviour in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2005;187:426-30.
194. Jones G, Zammit S, Norton N, Hamshere ML, Jones SJ, Milham C, et al. Aggressive behavior in patients with schizophrenia is associated with catechol-O-methyltransferase genotype. *Br J Psychiatry*. 2001;179:351-5.
195. Kay SR, Wolkenfeld F, Murrill L. Profiles of aggression among psychiatric patients. *J Nerv Ment Dis*. 1988;176(9):539-46.
196. Aleman A, Kahn RS. Effects of the atypical antipsychotic risperidone on hostility and aggression in schizophrenia: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:289-93.
197. Timotijević I, Paunović V. Instrumenti kliničke procene u psihijatriji. Beograd: Institut za mentalno zdravlje; 2003.
198. Raja M, Azzoni A. Hostility and violence of acute psychiatric inpatients. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* [serial on the internet]. 2005 July [cited 2014 Jun 15]:1(11):1-9. Available from: <http://www.cpementalhealth.com/content/1/1/11>.

199. Volavka J, Czobor P, Derks EM, Bitter I, Libiger J, Kahn RS, et al. Efficacy of antipsychotic drugs against hostility in the European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). *J Clin Psychiatry*. 2011;72(7):955-61.
200. Citrome L, Shope CB, Nolan KA, Czobor P, Volavka J. Risperidone alone versus risperidone plus valproate in the treatment of patients with schizophrenia and hostility. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22:356-62.
201. Robb AS, Carson WH, Nyilas M, Ali M, Forbes RA, Iwamoto T, et al. Changes in positive and negative syndrome scale-derived hostility factor in adolescents with schizophrenia treated with aripiprazole: post hoc analysis of randomized clinical trial data. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010 Feb;20(1):33-8.
202. Alen MH, Currier GW, Carpenter D, Ross RW, Docherty JP. The expert consensus guideline series. Treatment of Behavioral emergencies 2005. *J Psychiatr Pract*. 2005;11 Suppl 1:5-108.
203. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics risperidone. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(6):663-7.
204. Danivas V, Venkatasubramanian G. Current perspectives on chlorpromazine equivalents: Comparing apples and oranges! *Indian J Psychiatry* 2013; 55(2);207-8.
205. Baldessarini RJ. *Chemotherapy in psychiatry: Principles and practice*. Cambridge, Mass. and London: Harvard University Press; 1985.
206. Soyka M. Aggression in schizophrenia: assessment and prevalence. *Br J Psychiatry*. 2002;180:278-9.
207. Barlow K, Grenyer B, Ilkiw-Lavalle O. Prevalence and precipitants of aggression in psychiatric inpatient units. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000;34:967-74.
208. Volavka J, Czobor P, Citrome L, Van Dorn R. Effectiveness of antipsychotic drugs against hostility in patients with schizophrenia in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) study. *CNS Spectr* [serial on the internet]. 2013 Nov [cited 2014 Jun 10];1-8. Available from: <http://www.journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=9091871&fileId=S1092852913000849>.
209. Tardiff K, Marzuk PM, Leon AC, Portera L, Weiner C. Violence by patients admitted to a private psychiatric hospital. *Am J Psychiatry*. 1997; 154:88-93.
210. Craig T. An epidemiological study of problems associated with violence among

- psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry*. 1982;139:1262-6.
211. Rossi M, Jacobs M, Monteleone M, Olsen R, Surber RW, Winkler EL, et al. Violent or fear-inducing behavior associated with hospital admission. *Hosp Community Psychiatry*. 1985;36:643-7.
212. McNiel DE, Binder RL. Violence, civil commitment, and hospitalization. *J Nerv Ment Dis* 1986;174(2):107-11.
213. Bitter I, Basson BR, Dossenbach MR. Antipsychotic treatment and sexual functioning in first-time neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005; 20(1):19-21.
214. Borum R, Swartz M, Swanson J. Assessing and managing violence risk in clinical practice. *J Pract Psychiatry Behav Health*. 1996;2(4):205-15.
215. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;14(382):951-62.
216. Sharif ZA, Raza A, Ratakonda SS. Comparative efficacy of risperidone and clozapine in the treatment of patients with refractory schizophrenia or schizoaffective disorder: a retrospective analysis. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(7):498-504.
217. Chengappa KN, Levine J, Ulrich R, Parepally H, Brar JS, Atzert R, et al. Impact of risperidone on seclusion and restraint at a state psychiatric hospital. *Can J Psychiatry*. 2000;45:827-32.
218. Maier GJ. The impact of clozapine on 25 forensic patients. *Bull Am Acad Psychiatry Law*. 1992;297-307.
219. Mallya AR, Roos PD, Roebuck-Colgan K. Restraint, seclusion, and clozapine. *J Clin Psychiatry*. 1992;53:395-7.
220. Czobor P, Volavka J, Meibach RC. Effect of risperidone on hostility in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15:243-9.
221. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:825-35.
222. Buckley PF, Ibrahim ZY, Singer B, Orr B, Donenwirth K, Brar PS. Aggression in schizophrenia: efficacy of risperidone. *J Am Acad Psychiatry Law*. 1997;25(2):173-81.
223. Beck NC, Greenfield SR, Gotham H, Menditto AA, Stuve P, Hemme CA. Risperidone in

the management of violent, treatment-resistant schizophrenics hospitalized in a maximum security forensic facility. *J Am Acad Psychiatry Law*. 1997;25:461-8.

224. Citrome L, Volavka J, Czobor J, Sheitman B, Lindenmayer JP, McEvoy J, et al. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2001;52(11):1510-4

225. Ratey JJ, Leveroni C, Kilmer D, Gutheil C, Swartz B. The effects of clozapine on severely aggressive psychiatric inpatients in a state hospital. *J Clin Psychiatry*. 1993;54:219-23.

226. Buckley P, Bartell J, Donenwirth K, Lee S, Torigoe F, Schultz SC. Violence and schizophrenia: clozapine as a specific antiaggressive agent. *Bull Am Acad Psychiatry Law*. 1995;23:607-11.

227. Glazer WM, Dicksom RA. Clozapine reduces violence and persistent aggression in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1998;59(3):8-14.

228. Volavka J, Czobor P, Nolan K, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, et al. Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:225-8.

229. Miczek KA, Weerts E, Haney M, Tidey J. Neurobiological mechanisms controlling aggression: preclinical developments for pharmacotherapeutic interventions. *Neurosci Biobehav Rev*. 1994;18:97-110.

230. Link B.G, Struening EL, Rahav M, Phelan JC, Nuttbrock L. On stigma and its consequences: Evidence from a longitudinal study of men with dual diagnoses of mental illness and substance abuse. *J Health Soc Behav*. 1997;38(2):177-90.

231. Link BQ, Yang LH, Phelan JC, Collins PY. Measuring mental illness stigma. *Schizophr Bull*. 2004;30(3):511-41.

232. Torrey EF. Stigma and violence: isn't it time to connect the dots? *Schizophr Bull*. 2011; 37:892-6.

233. Torrey EF. Stigma and violence. *Psychiatr Serv*. 2002;53:1179.

234. Monahan J. The prediction of violent behavior: toward a second generation of theory and policy. *Am J Psychiatry*. 1984;141(1):10-5.

235. Khiroya R, Weaver T, Maden T. Use and perceived utility of structured violence risk assessments in English medium secure forensic units. *Psychiatr Bull*. 2009;33:129-132.

236. Hodgins S. Violent behavior among people with schizophrenia: a framework for investigations of causes, and effective treatment, and prevention. *Phil Trans R Soc B.* 2008;363:2505-18.