

UNIVERZITET CRNE GORE  
MEDICINSKI FAKULTET

Milena Petrović Zdravković

ISPITIVANJE UTICAJA  
POLIMORFIZAMA U GENIMA COMT,  
DRD2 I APOE NA TERAPIJSKI ODGOVOR  
NA ANTIPSIHOTIKE KOD PACIJENATA  
OBOLJELIH OD PSIHOTIČNIH  
POREMEĆAJA IZ SPEKTRA  
SHIZOFRENIJE

DOKTORSKA DISERTACIJA

Podgorica, 2023.

UNIVERSITY OF MONTENEGRO  
FACULTY OF MEDICINE

Milena Petrović Zdravković

EXAMINING THE EFFECT OF  
POLYMORPHISMS IN COMT, DRD2 AND  
APOE GENES ON THERAPEUTIC  
RESPONSE TO ANTIPSYCHOTICS  
AMONG PATIENTS SUFFERING FROM  
PSYCHOTIC DISORDER IN THE  
SCHIZOPHRENIA SPECTRUM

DOCTORAL DISSERTATION

Podgorica, 2023.

## **PODACI O DOKTORANDU, MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE**

### **Doktorand:**

**Ime i prezime:** Milena Petrović Zdravković

**Datum rođenja:** 23.07.1991.godine

**Naziv završenog studijskog programa i godina završetka:** Integrisane akademske studije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2016. godine.

**Mentor:** Prof. dr Lidija Injac Stevović, vanredna profesorica, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet Podgorica

**Komentor:** Prof. dr Snežana Pantović, vanredna profesorica, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet Podgorica

### **Komisija za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidata:**

Prof. dr Olivera Miljanović, redovna profesorica, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet Podgorica

Prof. dr Lidija Injac Stevović, vanredna profesorica, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet Podgorica

Prof. dr Nataša Duborija Kovačević, redovna profesorica, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet Podgorica

### **Komisija za ocjenu i odbranu doktorske disertacije:**

Prof. dr Nataša Duborija Kovačević, redovna profesorica, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet Podgorica

Prof. dr Lidija Injac Stevović, vanredna profesorica, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet Podgorica

Prof. dr Snežana Pantović, vanredna profesorica, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet Podgorica

Prof. dr Olivera Miljanović, redovna profesorica, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet Podgorica

Prof. dr Olivera Vuković, vanredna profesorica, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

**Datum odbrane:** \_\_\_\_\_

*Anastasiji i Slobodanki.*  
*Njihova snaga i ljubav su moja nepresušna inspiracija.*

## ZAHVALNICA

Moja zahvalnost je usmjerena na sve one koji su dali doprinos prilikom realizacije ovog istraživanja i izrade teze. Njihova ljubaznost i podrška su urezane u stranice ove doktorske disertacije i vjerujem da će to osjetiti svako ko je bude čitao.

Prije svega, beskrajno se zahvaljujem pacijentima koji su izrazili želju da učestvuju u ovom istraživanju i doprinesu razvoju crnogorske nauke. Njihova hrabrost je nešto što ću pamtiti dugo i o čemu ću rado govoriti.

Zahvaljujem se svojim mentorima, prof. dr Lidiji Injac Stevović i prof. dr Snežani Pantović, na kontinuiranoj pomoći. Posebno želim da istaknem da je profesorka Lidija na ovom putu bila više od mentora. Bila je prijatelj i temelj kom sam se vraćala i koji me nikada nije razočarao.

Beskrajnu ljubav i zahvalnost dugujem dr Nevenki Duletić iz SPB Dobrota, koja je najodgovornija što sam za svoj put izabrala psihijatriju, a čija je nesebičnost nešto što se rijetko srijeće. Veliki doprinos dale su dr Tanja Antunović iz Centra za Kliničko-laboratorijsku dijagnostiku KCCG i dr Tamara Šćepanović iz Zavoda za transfuziju krvi Crne Gore, koje su pomogle, kako svojom ljubaznošću tako i djelanjem, da se ovo istraživanje realizuje.

Zahvalna sam prof. dr Borisu Chaumett-u i dr sci. Qin He, iz Instituta za psihijatriju i neuronauke u Parizu, kao i dragim kolegama sa Farmaceutskog fakulteta u Beogradu, prof. dr Marinu Jukiću i doktorandkinji Aleksandri Jeremić, koji su prepoznali potencijal našeg rada i podržali ga.

Finansijska podrška Ministarstva nauke Crne Gore, kroz stipendiju za doktorska istraživanja, bila osnov da se ovo istraživanje sprovede. Zahvalna sam što su ovaj projekat prepoznali kao značajan za crnogorsku nauku.

Zahvaljujem se svojim prijateljima Mileni Sjekloći, Marc-u Casanovas-u i Milošu Jovićeвиću koji su bili uz mene, kao i svim svojim prijateljima koji su mi svojom podrškom i ljubavlju davali snagu.

Na kraju, zahvalnost upućujem svojoj sestri Anastasiji, majci Slobodanki i mom dragom Ognjenu, koji se u moj život pojavio u pravom trenutku, čije su strpljene i vjera u mene velikim dijelom doprinijeli da se ovo istraživanje dovede do kraja.

Dr Milena Petrović Zdravković

## **PODACI O DOKTORSKOJ DISERTACIJI**

**Naziv doktorskih studija:** Univerzitet Crne Gore Medicinski fakultet - Doktorski studijski program Medicina

**Naslov doktorske disertacije:** „Ispitivanje uticaja polimorfizama u genima COMT, DRD2 i APOE na terapijski odgovor na antipsihotike kod pacijenata oboljelih od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije“

**Datum prijave doktorske teze:** 10.11.2020. godine

**Datum sjednice Senata UCG na kojoj je prihvaćena doktorska teza:** 23.12.2020. godine

## REZIME/IZVOD IZ TEZE

### **Ispitivanje uticaja polimorfizama u genima COMT, DRD2 i APOE na terapijski odgovor na antipsihotike kod pacijenata oboljelih od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije**

**Uvod:** Shizofrenija predstavlja ozbiljno psihijatrijsko oboljenje, koje dovodi do onesposobljenosti oboljele osobe. Liječenje shizofrenije predstavlja izazov s obzirom na to da 20 do 45% pacijenata pokazuje znake terapijske rezistencije i samo djelimičnu redukciju simptoma prilikom uzimanja antipsihotika, dok kod 5 do 10% ne dolazi do poboljšanja stanja uopšte. Ciljevi disertacije obuhvatali su ispitivanje povezanosti polimorfizama u genima COMT, DRD2 i APOE sa nastankom shizofrenije, njenim kliničkim manifestacijama, nastankom terapijske rezistencije i metaboličkog sindroma prilikom uzimanja antipsihotika.

**Materijal i metode:** Uzorak je činilo 185 ispitanika, od toga 74 muškarca (60.66% uzorka) i 48 žena (39.34%). Ispitivana grupa (pacijenti) obuhvatala je 122 ispitanika (65.95%), a kontrolna grupa (zdrava populacija) 63 (34.05%).

Ispitivana grupa je podijeljena prema prisustvu terapijske rezistencije koristeći Suzukijeve kriterijume. Fenotipske karakteristike pacijenata procjenjivane su korišćenjem standardizovanih skala: M.I.N.I., BPRS, CAINS, CGI, GAF. Klinički status i sociodemografski podaci dobijeni su korišćenjem Upitnika za kliničku procjenu, dok je za procjenu prisustva traumatičnih događaja u djetinjstvu korišćen upitnik CTQ. Molekularnim metodama određivani su polimorfizmi rs4680, rs4818 za COMT gen, rs1799732, rs1800497 za DRD2 gen i rs7412 za APOE gen. Praćeni su nivoi lipida (holesterol, trigliceridi, HDL-holesterol, LDL-holesterol i non-HDL-holesterol) i hormona (insulin, kortizol i prolaktin) radi procjene prisustva metaboličkog sindroma i neželjenih efekata kao posledica primjene antipsihotika. Osim analize uticaja polimorfizama, analiziran je i uticaj haplotipova i poligeniskog skora rizika na nastanak oboljenja iz psihotičnog spektra shizofrenije, terapijske rezistencije i karakteristika kliničke slike.

**Rezultati:** Analizom haplotipova za DRD2 gen dobijena je statistički značajna razlika između ispitivane i kontrolne grupe. Statistička značajnost dobijena je analizom

povezanosti polimorfizama rs4680 i rs4818 u COMT genu i rs7412 u APOE genu i negativne simptomatologije pacijenata. Postoji statistički značajna povezanost između polimorfizama rs4680 u COMT genu, rs1799732 u DRD2 genu i rs7412 u APOE genu i nivoa lipida (holesterol, trigliceridi, HDL-holesterol, LDL-holesterol i non-HDL-holesterol), kao i polimorfizama rs1799732 u DRD2 genu i rs7412 u APOE genu i nivoa insulina.

**Zaključak:** Rezultati našeg istraživanja upućuju da genetska ispitivanja mogu pomoći u predikciji razvoja psihotičnih oboljenja iz spektra shizofrenije, nastanka negativne simptomatologije i metaboličkog sindroma kod oboljelih. Ovi rezultati su važni jer imaju potencijal za praktičnu primjenu u sprovođenju strategija prevencije kod osoba sa visokim rizikom za nastanak shizofrenije, kao i primjenu ranih intervencija i personalizovane terapije kod onih kod kojih je bolest već razvijena.

**Ključne riječi:** psihotični poremećaji iz spektra shizofrenije, terapijska rezistencija, metabolički sindrom, COMT, DRD2, APOE, psihijatrijska genetika.

**Naučna oblast:** Psihijatrija

**Uža naučna oblast:** Psihijatrijska genetika

**UDK broj:**



## **DATA ON THE DOCTORAL DISSERTATION**

**Name of doctoral studies:** University of Montenegro, Faculty of Medicine –  
Doctoral academic studies, study program Medicine

**Doctoral thesis title:** Examining the effect of polymorphisms in COMT, DRD2 and APOE genes on therapeutic response to antipsychotics among patients suffering from psychotic disorders in the schizophrenia spectrum

**Thesis application date:** 10.11.2020. godine

**Thesis acceptance date (UoM Senate Session):** 23.12.2020. godine

## **ABSTRACT/THESIS OVERVIEW**

### **Examining the effect of polymorphisms in COMT, DRD2 and APOE genes on therapeutic response to antipsychotics among patients suffering from psychotic disorders in the schizophrenia spectrum**

**Background:** Schizophrenia is a serious psychiatric illness, which leads to the disability of the affected person. Treatment of schizophrenia is a challenge considering that 20 to 45% of patients show signs of therapeutic resistance and only partial reduction of symptoms when taking antipsychotics, while 5 to 10% do not improve at all. The objectives of the dissertation included examining the association of polymorphisms in the COMT, DRD2 and APOE genes with the onset of schizophrenia, its clinical manifestations, the onset of therapeutic resistance and metabolic syndrome when taking antipsychotics.

**Materials and methods:** The sample consisted of 185 subjects, of which 74 were men (60.66% of the sample) and 48 were women (39.34%). There were 122 subjects (65.95%) in the examined group (patients) and 63 subjects (34.05%) in the control group (healthy population).

The examined group was divided into subgroups according to the presence of therapeutic resistance using Suzuki's criteria. Phenotypic characteristics of patients were assessed using standardized scales: M.I.N.I., BPRS, CAINS, CGI, GAF, clinical status and sociodemographic data were obtained using the Clinical Assessment Questionnaire, while the CTQ scale was used to assess the presence of traumatic events in childhood. Polymorphisms rs4680, rs4818 for the COMT gene, rs1799732, rs1800497 for the DRD2 gene and rs7412 for the APOE gene were determined by molecular methods. The levels of lipids (cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol) as well as hormones (insulin, cortisol and prolactin) were monitored to assess the presence of metabolic syndrome and side effects of the use of antipsychotics. In addition to the analysis of the influence of polymorphisms, the influence of haplotypes and the polygenic risk score was also analyzed and its association with the onset of schizophrenia, its clinical manifestations, the onset of therapeutic resistance.

**Results:** Haplotype analysis for the DRD2 gene revealed a statistically significant difference between the examined group and the control group. Statistical significance was obtained by analyzing the association between rs4680 and rs4818 for COMT gene polymorphisms, and rs7412 for APOE gene polymorphism and patients' negative symptomatology. There is a statistically significant association between polymorphisms rs4680 for the COMT gene, rs1799732 for the DRD2 gene, and rs7412 for the APOE gene and lipid levels (cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, and non-HDL-cholesterol), as well as polymorphisms rs1799732 for DRD2 gene and rs7412 for APOE gene and insulin level.

**Conclusion:** The results of our research suggest that genetic tests can help predict the development of psychotic illnesses from the schizophrenia spectrum disorder, the onset of negative symptoms in schizophrenia patients, and metabolic syndrome in these patients. These results are particularly important because they have practical application in the implementation of prevention strategies in persons at high risk for the onset of schizophrenia, as well as application of the early interventions and application of personalized therapy in those who already developed illness.

**Key words:** schizophrenia spectrum disorder, therapeutic resistance, metabolic syndrome, COMT, DRD2, APOE, psychiatric genetics

**Scientific field:** Psychiatry

**Narrow scientific field:** Psychiatric Genetics

**UDC number:**

## **PREDGOVOR**

Psihотиčni poremećaji iz spektra shizofrenije predstavljaju grupu ozbiljnih psihijatrijskih oboljenja koja dovode do onesposobljenosti oboljele osobe. Karakterišu se teškim i upornim psihотичnim manifestacijama, promjenljivom kognitivnom disfunkcijom i značajnim oštećenjem u psihosocijalnom funkcionisanju.

Terapijska rezistencija kod shizofrenije se javlja u približno 30% slučajeva, a karakteriše je postojanost simptoma uprkos primjeni terapije u adekvatnoj dozi i trajanju. Predstavlja ozbiljan klinički problem sa heterogenom prezentacijom i visokom stopom mortaliteta usljed suicida i samozanemarivanja.

Iako je etiologija psihотичnih poremećaja iz spektra shizofrenije kompleksna i jednim dijelom nepoznata, dosadašnja istraživanja pokazala su značaj gena kandidata i njihovih polimorfizama za nastanak bolesti, ali i njihovu povezanost sa kliničkom slikom, terapijskim odgovorom i neželjenim efektima. U literaturi, kao značajniji pokazali su se polimorfizmi u genima COMT, DRD2 i APOE. Uticaj polimorfizama može biti specifičan u odnosu na populaciju koja se ispituje.

Uzevši u obzir ozbiljnost kliničke slike kod pacijenata sa dijagnozom iz ove grupe oboljenja, kao i kompleksnost liječenja, neophodno je započeti genetska istraživanja u Crnoj Gori u ovoj oblasti i otvoriti mogućnost započinjanja prakse primjene personalizovane terapije. Time se teži povećanju adherencije pacijenata prema terapiji, kako zbog ishoda liječenja i očuvanja sposobnosti samostalnog funkcionisanja, tako i zbog smanjenja pojave neželjenih efekata lijekova.

## **Spisak skraćenica**

A - adenin

ANKK1 – gen za ankirin ponavljajući domen 1 koji sadrži kinazu

ANOVA - analiza varijanse

APOE - apolipoprotein E

BA - bezbjednost antipsihotika

BDP - bruto domaći proizvod

BMI- indeks tjelesne mase

BPRS - Skala za brzu psihijatrijsku ocjenu

C - citozin

CAINS - Intervju za kliničku procjenu negativnih simptoma

CGI - Skala globalnog kliničkog utiska o pacijentu

CNV - varijacija broja kopija

COMT - katehol-O-metiltransferaza

CTQ - Upitnik traumatičnih događaja iz djetinjstva

DALY - godina života prilagođena invalidnosti

Del - delecija

DM II - dijabetes melitus tipa 2

DNK - dezoksiribonukleinska kisjelina

DRD2 - dopaminski receptor D2

DSM III - Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja, treće izdanje

DSM V - Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja, peto izdanje

DZB - dizigotni blizanci

EDTA - etilen diamin tetra sirćetna kisjelina

G - guanin

GAF - Skala za procjenu globalnog funkcionisanja

GBD - globalni teret bolesti

GWAS - studije asocijacije na genomu

HDL - lipoproteini visoke gustine

IG - ispitivana grupa

Ins - insercija

IR -insulinska rezistencija

KCCG - Klinički centar Crne Gore

KG - kontrolna grupa

LDL - lipoproteini male gustine

LSD test – test najmanje značajne razlike

M - aritmetička sredina

M.I.N.I - Međunarodni neuropsihijatrijski intervju

MB-COMT - katehol-O-metiltransferaza, izoforma povezana sa membranom

Met - metionin aminokisjelina

MKB-11- Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, jedanaesta revizija

MKB-10 - Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, deseta revizija

MZB - monozigotni blizanci

MMSE - Skala za brzu procjenu mentalnog stanja pacijenta

Ne-P-pKD - grupa pacijenata koji nijesu počinili krivično djelo

NGS – sekvenciranje sljedeće generacije

NTRP - pacijenti sa zadovoljavajućim odgovorom na terapiju antipsihoticima

PCR – polimerazna lančana reakcija

PFC - prefrontalni korteks

P-pKD – grupa pacijenata koji su počinili krivično djelo

PRS - poligenetski skor rizika

SchPS - psihotični poremećaj iz spektra shizofrenije

S-COMT - katehol-O-metiltransferaza, izoforma rastvorljiva u vodi

SD - standardna devijacija

SNP - pojedinačni nukleotidni polimorfizmi

SPB - specijalna psihijatrijska bolnica

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

T - timin

TC- ukupni holesterol

TGL - trigliceridi

TO- terapijski odgovor

TR - terapijska rezistencija

TRP - pacijenti sa terapijskom rezistencijom

TRS - terapijska rezistencija kod shizofrenije

UBACC - San Dijego skala za brzu procjenu kapaciteta za davanje saglasnosti  
Univerziteta Kalifornija

Val - valin aminokisjelina

YLD - godina života provedena sa invaliditetom

5 - HT1A - 5-hidroksi-triptamin 1A

5 - HT2 - 5-hidroksi-triptamin 2

## SADRŽAJ

<b>I UVOD</b>	<b>1</b>
1. Shizofrenija i drugi psihotični poremećaji	1
1.1 Istorijski razvoj shizofrenije	2
1.2 Dijagnoza shizofrenije	3
1.2.1 Svrha dijagnostičkih sistema klasifikacije	3
1.3 Klinička slika	4
1.4 Epidemiologija	8
1.4.1 Krivična djela i viktimizacija	9
1.4.2 Socijalni i ekonomski aspekti liječenja shizofrenije	10
1.5 Modeli razvoja bolesti	11
1.5.1 Neurorazvojni model shizofrenije	11
1.5.2 Integrativni model shizofrenije	11
1.5.3 Epigenetska hipoteza	12
1.6 Patofiziologija shizofrenije	13
1.6.1 Neurotransmiterski sistem	14
1.6.2 Dopaminska hipoteza nastanka shizofrenije – Uloga dopamina u patofiziologiji shizofrenije	15
1.7 Farmakoterapija shizofrenije – Antipsihotici	19
1.7.1 Istorijat antipsihotika	19
1.7.2 Vrste antipsihotika	20
1.8 Terapijska rezistencija na antipsihotike kod pacijenata sa shizofrenijom	21
2. Genetska osnova shizofrenije	23
2. 1. 1 Porodične studije	24
2. 1. 2 Blizanačke studije	24
2. 1. 3 Studije usvajanja	25
2.2 Primjena molekularne genetike u izučavanju shizofrenije	25
2.2.1 Studije asocijacije na genomu (Genome-wide association studies - GWAS)	25
2.2.2 Studije o pojedinačnim nukleotidnim polimorfizmima	26



2. 3 Geni kandidati od značaja za nastanak oboljenja iz shizofrenog spektra (SchPS).....	28
2.3.1 Gen za enzim katechol-O-metiltransferazu ( <i>catechol-O-methyltransferase</i> – <i>COMT</i> ) .....	28
2.3.1.1 Polimorfizam rs4818 u genu za katechol-o-metiltransferazu .....	29
2.3.1.2 Polimorfizam rs4680 u genu za katechol-o-metiltransferazu .....	30
2.3.2 Gen za dopaminski D2 receptor (DRD2) .....	32
2.3.2.1 Polimorfizam rs1800497 u genu za dopaminski D2 receptor .....	32
2.3.2.2 Polimorfizam rs1799732 u genu za dopaminski D2 receptor .....	34
2.3.3 Gen za apolipoprotein E (APOE) .....	35
2.3.3.1 Polimorfizam rs7412 u genu za apolipoprotein E .....	35
3. Biohemijski faktori od značaja za metabolizam i bezbjednost primjene antipsihotika .....	37
3. 1 Lipidni status kod pacijenata sa dijagnozom SchPS .....	37
3. 2 Insulin, kortizol i prolaktin kod pacijenata sa dijagnozom SchPS.....	38
<b>II CILJEVI I HIPOTEZE</b> .....	39
<b>III MATERIJAL I METODE</b> .....	41
1. Pacijenti u studiji i etički aspekt studije .....	41
1.1 Potvrđivanje dijagnoze .....	42
1.2 Kriterijumi za uključenje i isključenje iz studije.....	43
1.3 Kriterijumi za terapijsku rezistenciju (TR) .....	43
1.4 Kontrolna grupa .....	44
1.5 Ostale grupe u uzorku pacijenata .....	45
2. Uzorkovanje krvi .....	45
3. Biohemijske analize .....	46
4. Genetske analize .....	47
4.1 DNK izolacija .....	47

4.2 Genotipizacija .....	48
4. 3 Studija asocijacije na genomu - GWAS .....	51
5. Skale za procjenu fenotipskih karakteristika pacijenata .....	51
5.1 Skala za brzu procjenu mentalnog stanja pacijenta (Mini-Mental State Examination -MMSE) .....	51
5.2 San Dijego skala za brzu procjenu kapaciteta za davanje saglasnosti Univerziteta Kalifornija (University of California - San Diego Brief Assessment of Capacity to Capacity - UBACC) .....	52
5.3 Mini međunarodni neuropsihijatrijski intervju (The Mini International Neuropsychiatric Interview – M.I.N.I.) .....	52
5.4 Upitnik za kliničku procjenu .....	52
5.5 Skala za brzu psihijatrijsku ocjenu pacijenta (The Brief Psychiatric Rating Scale - BPRS) .....	53
5.6 Intervju za kliničku procjenu negativnih simptoma (The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms – CAINS) .....	53
5.7 Skala globalnog kliničkog utiska o pacijentu (The Clinical Global Impressions Scale - CGI) .....	54
5.8 Skala za procjenu globalnog funkcionisanja (The Global Assessment of Functioning – GAF) .....	54
5.9 Skala traumatičnih događaja iz djetinjstva (The Childhood Trauma Questionnaire - CTQ) .....	55
6. Statističke metode obrade podataka .....	55
<b>IV REZULTATI</b> .....	58
1. Ispitanici .....	58
1.1 Instrumenti .....	63
2. Komparacija distribucije polimorfizama kod ispitivane i kontrolne grupe.. .....	63
2.1 Poligenski skor rizika (polygenic risk score- PRS) .....	68
3. Razlike u rezultatima na CAINS-u, BPRS-u i GAF-u s obzirom na polimorfizme i terapijsku rezistenciju .....	69
4. Distribucija polimorfizama s obzirom na terapijsku rezistenciju pacijenata .....	76

4.1 Poređenje karakteristika pacijenata koji su izvršili teška krivična sa ostalim pacijentima iz uzorka u odnosu na ispitivane polimorfizme i terapijsku rezistenciju .....	79
4.2 Haplotipovi i terapijska rezistencija .....	81
5. Distribucija polimorfizama s obzirom na pol .....	84
5.1 Distribucija polimorfizama s obzirom na pol – muškarci .....	84
5.2 Distribucija polimorfizama s obzirom na pol – žene .....	86
5.3 Polimorfizmi, pol i bezbjednost primjene antipsihotika .....	89
6. Polimorfizmi, pol i biohemijski parametri .....	92
6.1 Lipidi .....	93
6.1.1 Holesterol .....	93
6.1.2 Trigliceridi .....	94
6.1.3 HDL-holesterol .....	94
6.1.4 LDL-holesterol.....	95
6.1.5 non-HDL-holesterol .....	96
6.2.1 Prolaktin .....	98
6.2.2 Kortizol .....	99
6.2.3 Insulin .....	100
7. Skala traumatičnih događaja iz djetinjstva .....	103
7.1 Traumatični događaji iz djetinjstva, težina kliničke slike i bezbjednost primjene antipsihotika .....	103
<b>V DISKUSIJA .....</b>	<b>108</b>
1. Klinički i socio-demografski podaci .....	108
2. Genetske analize .....	113
3. Traumatični događaji iz djetinjstva i težina kliničke slike.....	131

4. Ograničenja.....	134
<b>VI ZAKLJUČCI .....</b>	<b>135</b>
<b>VII LITERATURA .....</b>	<b>138</b>
<b>VIII PRILOZI .....</b>	<b>167</b>



## I UVOD

### 1. Shizofrenija i drugi psihotični poremećaji

Shizofrenija predstavlja ozbiljno psihijatrijsko oboljenje, koje dovodi do onesposobljenosti oboljele osobe. Karakteriše se teškim i upornim psihotičnim manifestacijama, promjenljivom kognitivnom disfunkcijom i značajnim oštećenjem u psihosocijalnom funkcionisanju. Početak bolesti, tačnije psihotičnih manifestacija, javlja se u kasnoj adolescenciji i ranom odraslom dobu (McCutcheon, Reis Marques and Howes, 2020; Kaplan & Sadock, 2017). Procijenjena prevalencija shizofrenije je od 0,4-0,88%. Ova bolest predstavlja hronično, teško mentalno oboljenje, povezano sa nastankom invalidnosti i potencijalno krećeg životnog vijeka (Rao *et al.*, 2021), te zahtijeva ozbiljan pristup liječenju (Cloutier *et al.*, 2016).

Napredak u razumijevanju i liječenju shizofrenije započeo je otkrivanjem neuronskih mehanizama koji dovode do ove bolesti, što je bilo neophodno za razvoj odgovarajućeg, ciljanog liječenja, kao i razvoja novih terapija zasnovanih na biološkoj osnovi bolesti (Kaplan & Sadock, 2017).

Naglašavanje moderne biološke hipoteze za nastanak shizofrenije počelo je zapažanjem da lijekovi koji smanjuju neurotransmisiju u mozgu, posredovanu neurotransmitterom dopaminom, smanjuju psihotične simptome (Rampino *et al.*, 2019). Ovo objašnjenje dato je tek sredinom 20. vijeka. Prvi otkriveni antipsihotik bio je hlorpromazin, a eksperimentalno dobijen rezultat je ukazivao da je njegovo dejstvo povezano sa blokadom dopaminskih receptora (Ban, 2007). Ova hipoteza je podstakla da se u narednim decenijama otkriju lijekovi koji su potvrđivali hipotezu da dopamin leži u osnovi patofiziologije shizofrenije. Iako podaci dobijeni istraživanjima podržavaju dopaminski mehanizam djelovanja antipsihotika, hipoteza o dopaminu kao osnovi patofiziologije shizofrenije se pokazala kao nedovoljno dosljedna (Kaplan & Sadock, 2017).

## 1.1 Istorijski razvoj shizofrenije

Mnogo prije termina “shizofrenija” koristili su se izrazi melanholija, manija i slično, dok su tek sredinom 19. vijeka evropski psihijatri počeli opisivati oboljenje, čiji je uzrok nepoznat, a koje se javlja kod mlađe populacije i obično ima progresivan tok koji vodi hroničnoj deterioraciji (Jablensky, 2010). U Francuskoj Morel ovu dijagnozu označava kao “*démence précoce*” (prerana demencija) (Lewis and Buchanan, 2015), dok u Škotskoj Kluston uvodi termin “mladalačko ludilo”, a Heler opisuje hebefreniju (P *et al.*, 1997). Ipak, Emil Krepelin je prvi koji je predložio integraciju ovih različitih kliničkih manifestacija u jedan nozološki entitet pod nazivom “*dementia praecox*”, zbog izražene kognitivne deterioracije koja je ishod ovog oboljenja u najvećem broju slučajeva. Krepelin je isticao raznolikost kliničkih slika koje je “*dementia praecox*” obuhvatala, definisao devet različitih kliničkih oblika, kod kojih se srijeću isti fundamentalni poremećaji, kao što su opšti pad mentalne efikasnosti, pojava izvršne disfunkcije, koji su najjasnije izraženi u rezidualnoj formi bolesti (Heckers and Kendler, 2020). Blojler je značajno modifikovao Krepelinov originalni koncept. Uveo je termin “shizofrenija” umjesto “*dementia praecox*” i tvrdio je da “shizofrenija nije bolest, već se čini da je grupa bolesti” (Jablensky, 2010; Ashok, Baugh and Yeragani, 2012). Brojler je naglasio razliku između osnovnih i dodatnih simptoma poremećaja. Dodatni simptomi su se odnosili na halucinacije i deluzije, koji se danas označavaju kao pozitivna simptomatologija, dok su osnovni simptomi uključivali poremećaj misli i govora, ambivalenciju, afektivnu nekongruenciju i socijalno povlačenje (Maina *et al.*, 1995; Jablensky, 2010).

Koncept kontinuuma ili spektra fenotipova povezanih sa shizofrenijom potiče od zapažanja nekoliko naizgled različitih poremećaja, koji imaju srodnu biološku osnovu sa shizofrenijom (Jablensky, 2010; Linscott and van Os, 2010).

Krau je predložio jednostavnu podklasifikaciju shizofrenije, koja je zasnovana na kvalitetu dominantne simptomatologije: pozitivne ili negativne. Tip I, pozitivnu simptomatologiju shizofrenije, u ovoj podjeli karakterišu halucinacije, deluzije, poremećaj mišljenja po formi, za koje se pretpostavlja da u osnovi imaju dopaminergičku disfunkciju. Pacijenti sa Tipom II, tj. negativnom simptomatologijom shizofrenije, su pokazivali gubitak volje (hipobulija), zaravnjen afekat, siromaštvo govora (alogija) i socijalno povlačenje, za koje se pretpostavlja da su povezani sa strukturnim abnormalnostima mozga (Andreasen and Olsen, 1982; Maina *et al.*, 1995).

Razvoj standardizovanih dijagnostičkih kriterijuma i njihovo uključivanje u treće izdanje Dijagnostičkog i statističkog priručnika mentalnih poremećaja Američkog udruženja psihijatarata - DSM III (The Diagnostic and Statistical Manual – DSM) (Kendell, 1988), bio je prekretnica u standardizaciji psihijatrijskih poremećaja, a pogotovo shizofrenije. Sličan pristup usvojen je u poglavlju o mentalnim poremećajima 10. revizije Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10) Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) (Valle, 2020).

## **1.2 Dijagnoza shizofrenije**

Aktuelne klasifikacije mentalnih poremećaja su Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja – peto izdanje (DSM-5) i MKB - 10 (Valle, 2020).

### **1.2.1 Svrha dijagnostičkih sistema klasifikacije**

Dijagnoza svakog poremećaja zahtijeva ispunjavanje tačno određenih kriterijuma, kako bi se subjektivnost lekara svela na najmanju mjeru, a ujedno standardizovao i uniformisao proces dijagnostike mentalnih poremećaja u svijetu (Keeley and Gaebel, 2018).



Za postavljanje dijagnoze kod pacijenata oboljelih od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije, u Evropi se koristi MKB-10 klasifikacioni sistem. MKB-10 predstavlja zvanični međunarodni klasifikacioni sistem objavljen od strane SZO. Prema ovoj klasifikaciji za shizofreniju su karakteristična tri tipa simptoma: pozitivni, negativni i kognitivni. Pozitivni simptomi obuhvataju halucinacije i deluzije, dok je za negativne simptome karakterističan zarav njen afekat, nedostatak volje (hipobulija), motivacije, nedostatak zadovoljstva (anhedonija) i siromaštvo govora (alogija) (Valle, 2020).

Nova klasifikacija bolesti MKB-11 postala je dostupna 2018. godine, ali se njena široka praktična primjena očekuje tokom 2022. godine (Jakob, 2018). U ovoj verziji je ime kategorije „Shizofrenija, shizotipalni i deluzioni poremećaji“ izmijenjeno u „Shizofreni spektar i ostala primarna psihotična oboljenja“. Ova kategorija obuhvata sedam poremećaja: shizofreniju, shizoafektivni poremećaj, akutni i tranzitorni psihotični poremećaj, shizotipalni poremećaj, deluzioni poremećaj, ostale primarne psihotične poremećaje, kao i nespecifične primarne psihotične poremećaje (Andrić-Petrović and Marić, 2019; Valle, 2020).

Smatra se da poremećaji iz spektra shizofrenije imaju nekoliko zajedničkih etioloških faktora (genetskih i faktora okoline), a da prisustvo zajedničkih faktora objašnjava razvoj psihoze, dok ostali faktori objašnjavaju specifične simptome svakog oboljenja pojedinačno (Valle, 2020; Kaplan & Sadock, 2017).

### **1.3 Klinička slika**

Objektivni biomarkeri nastanka shizofrenije još uvijek nijesu pronađeni, tako da se početak oboljenja definiše kao trenutak kada kliničke manifestacije postaju prepoznatljive i mogu se dijagnostikovati prema definisanim kriterijumima (Kaplan & Sadock, 2017).

Prema MKB – 10, psihotični poremećaji iz spektra shizofrenije kategorisani su u grupi F i obuhvataju spektar dijagnoza od F20 do F29. Tu spadaju shizofrenija, shizotipalni, deluzioni i drugi psihotični poremećaji koji ne spadaju u poremećaje raspoloženja (isključujući F24 - Indukovano sumanuto duševno oboljenje).

Kriterijumi za postavljanje dijagnoza iz ovog spektra su sledeći (Valle, 2020; Jakob, 2018):

- **F20 Shizofrenija**

Shizofreniju karakterišu poremećaji mišljenja, opažanja i neodgovarajući, otupljeni afekat. Svijest i inteligencija su obično neizmijenjene, ali se vremenom mogu razviti kognitivni deficiti.

Najznačajniji psihopatološki fenomeni su:

- eho misli
- ubacivanje ili oduzimanje misli
- emitovanje misli
- sumanute ideje odnosa, proganjanja ili uticaja
- halucinatorni glasovi (koji komentarišu ili raspravljaju o oboljelom sa trećom osobom)
- poremećaj mišljenja
- i negativni simptomi (afektivna zaravnjenost, anhedonija, abulija, alogija, socijalno povlačenje, avolicija).

Tok bolesti može biti neprekidan ili epizodičan sa stalnim pogoršanjem, ili sa jednom ili više epizoda sa potpunom ili nepotpunom remisijom.

- **F21 Poremećaj sličan shizofreniji – Shizotipalni poremećaj**

Shizotipni poremećaj karakterišu ekscentrično ponašanje i anomalije u mišljenju i afektu, slično simptomima shizofrenije, mada se nedvosmisleni i karakteristični simptomi shizofrenije ne javljaju ni u jednoj fazi ove bolesti.

Simptomi mogu biti hladan neodgovarajući afekat, čudno i ekscentrično ponašanje, nezadovoljstvo, težnja ka socijalnom povlačenju, paranoidne ili bizarne ideje, opsesivne ruminacije, misaoni i perceptivni poremećaji, povremene prolazne kvazi-psihotične epizode sa intenzivnim iluzijama, slušnim ili drugim halucinacijama i idejama, koje su bliske sumanutim, a nastaju obično bez spoljašnje provokacije.

- **F22 Stalna sumanuta duševna oboljenja**

Ovu grupu karakterišu raznovrsni poremećaji pri kojima dugotrajne sumanute ideje čine jedinu ili najuočljiviju kliničku karakteristiku, a koje se ne mogu klasifikovati kao organski, shizofreni ili afektivni poremećaj. Ako sumanuti poremećaji traju kraće od nekoliko mjeseci, ili pak privremeno, treba koristiti šifru F23.

- **F23 Akutna i prolazna duševna oboljenja**

Akutna i prolazna duševna oboljenja su heterogena grupa poremećaja, koja karakteriše akutan početak psihičkih simptoma, kao što su sumanute ideje, halucinacije, perceptivni poremećaji i snažna, iznenadna promjena ponašanja.

Akutni početak označava razvoj jasne psihotične kliničke slike u periodu od dvije nedjelje ili kraće. Za ove poremećaje nema dokaza o organskom porijeklu.

Potpuni oporavak, obično, nastaje u toku nekoliko mjeseci, a često i za nekoliko nedjelja ili dana. Ako poremećaj perzistira, nužna je promjena dijagnoze. Poremećaj može biti udružen sa stresogenim događajima.

- **F25 Shizoafektivna duševna oboljenja**

Shizoafektivna duševna oboljenja su epizodični poremećaji sa istaknutim afektivnim i shizofrenim simptomima, ali koji potpuno ne opravdavaju dijagnozu shizofrenije, depresivne ili manične epizode.

Druga stanja, u kojima se afektivni simptomi nadograđuju na raniju shizofreniju, ili koegzistiraju ili se smjenjuju sa drugim stalnim oblicima sumanutih poremećaja druge vrste, klasifikuju se u podgrupu F20-F29.

- **F28 Drugo neorgansko duševno oboljenje**

Drugo neorgansko duševno oboljenje predstavlja kategoriju koja se koristi kada sumanuti i halucinatorni poremećaji ne opravdavaju dijagnoze shizofrenije (F20.-), perzistentnog sumanutog poremećaja (F22.-), akutne i prolazne psihoze (F23.-), psihotične manične epizode (F30.2) ili teške depresivne epizode (F32.3).

- **F29 Neorgansko duševno oboljenje, neoznačeno**

Uključuje: Neorgansku psihozu.

Prema MKB-11 klasifikaciji ova grupa oboljenja nosi naziv “Shizofreni spektar i ostala primarna psihotična oboljenja” (Valle, 2020; Jakob, 2018) i obuhvata:

- Shizofreniju
- Shizoafektivni poremećaj
- Akutni i tranzitorni psihotični poremećaj
- Shizotipalni poremećaj
- Deluzioni poremećaj
- Ostale primarne psihotične poremećaje
- Nespecifične primarne psihotične poremećaje.

## 1.4 Epidemiologija

Od poremećaja iz spektra shizofrenije boluje preko 21 milion ljudi širom svijeta. Procijenjeno je da će približno 7 od 1000 osoba, tokom života, razviti neki od poremećaja iz ovog spektra (Orrico-Sánchez *et al.*, 2020).

Devedesetih godina 20. vijeka, SZO je, u saradnji sa Svjetskom bankom i Harvardskom školom javnog zdravlja, pokrenula studiju o globalnom teretu bolesti (Global Burden of Disease - GBD) koja je dala procjene morbiditeta i mortaliteta od svih uzroka bolesti prema starosti, polu i geografskom regionu, uvodeći po prvi put novu integrisanu jedinicu mjere, godinu života prilagođenu invalidnosti (disability-adjusted life year – DALY) (Vos *et al.*, 2020; Kaplan & Sadock, 2017). Jedan DALY odgovara jednoj godini zdravog života izgubljenoj u datoj populaciji zbog kombinovanih efekata invaliditeta i preranog mortaliteta koji je rezultat bolesti. Rezultat GBD procjene za 2000. godinu bio je da je, širom svijeta, nekoliko psihijatrijskih stanja, uključujući unipolarne depresivne poremećaje, bipolarni afektivni poremećaj, shizofreniju i pokušaje suicida, bilo među prvih deset stanja koja čine najveći dio ukupnog broja DALY-a u starosnim grupama od 15 do 44 godine za oba pola od ukupno 135 vrsta bolesti ili zdravstvenih stanja (Kaplan & Sadock, 2017).

U pogledu DALY-a, shizofrenija je bila na osmom mjestu, a u pogledu godina života provedenih sa invaliditetom (years lived with disability - YLD) bila je treća (He *et al.*, 2020; Kaplan & Sadock, 2017).

Do danas nije identifikovana nijedna populacija ili kultura u kojoj se ne javlja shizofrenija. Stope pojavljivanja su uglavnom uporedive, pod uslovom da su populacije koje se porede dovoljno velike. To ne znači da je učestalost poremećaja ujednačena u svim populacijama, već da je raspon varijacija nešto manji, u poređenju sa drugim složenim ili multifaktorskim bolestima, kao što su insulin nezavisni dijabetes, ishemijska bolest srca ili multipla skleroza, za koje razlike u

učestalosti među populacijama nijesu neuobičajene i mogu se kretati u rasponu od 10 do 30 puta (Kaplan & Sadock, 2017).

Kako u razvijenim, tako i u zemljama u razvoju, shizofrenija je povezana sa povišenim mortalitetom, što je dokazano epidemiološkim studijama na velikim kohortama tokom dužeg perioda (Simon *et al.*, 2018; Ran *et al.*, 2020).

Samoubistvo kod shizofrenije može se desiti u bilo kojoj fazi poremećaja, ali je rizik posebno visok u prvih 6 mjeseci nakon prve psihotične epizode, kao i nakon perioda čestih prijema u bolnicu i otpuštanja (Ventriglio *et al.*, 2016; Zaheer *et al.*, 2020). Predloženo je nekoliko faktora rizika specifičnih za suicid u shizofreniji: mlađe životno doba, muški pol, višestruki relapsi i remisije, zloupotreba supstanci, svijest o pogoršanju stanja i osjećaj beznadežnosti sa gubitkom vjere u ishod liječenja (Zaheer *et al.*, 2020).

U Crnoj Gori nijesu rađene epidemiološke studije koje bi dale podatke o pogođenosti crnogorske populacije ovom grupom oboljenja.

Osim suicida, kao uzroka smrti, shizofrenija je povezana sa visokom stopom mortaliteta, što je uzrokovano lošom brigom o sebi, neadekvatnom ishranom, pušenjem i medicinskim zanemarivanjem (Kim *et al.*, 2019; Fiorillo and Sartorius, 2021). Jedan dio ovog visokog mortaliteta se može spriječiti.

#### **1.4.1 Krivična djela i viktimizacija**

Prema do sada dostupnim podacima iz istraživanja, procjenjuje se da postoji mali ali statistički značajan rizik, za nastanak nasilnog ponašanja kod pacijenata koji boluju od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije u odnosu na opštu populaciju (Fjellvang, Grønning and Haukvik, 2018; Yu *et al.*, 2022). Brojne studije su ukazale da je najveći broj pacijenata, koji je počinio krivično djelo, to uradio u

toku prve psihotične epizode, prije nego što se javio na liječenje (Whiting, Lennox and Fazel, 2019).

Drugi značajan aspekt ovog problema je viktimizacija — nasilno ponašanje prema osobama koje boluju od teških mentalnih bolesti (Rossa-Roccor, Schmid and Steinert, 2020). Među odraslim osobama sa psihotičnim poremećajima, posebno ženama, godišnja prevalencija bilo koje viktimizacije bila je 4-6 puta više nego kod opšte populacije (de Vries *et al.*, 2019; Rossa-Roccor, Schmid and Steinert, 2020).

#### **1.4.2 Socijalni i ekonomski aspekti liječenja shizofrenije**

Troškovi liječenja shizofrenije su visoki, a najveći dio tih troškova su posljedice čestih i dugih hospitalizacija koje prate ovu grupu oboljenja. Osim toga, psihotična oboljenja iz spektra shizofrenije povezana su sa visokom stopom invalidnosti i ranim gubitkom radne sposobnosti.

Pacijenti sa shizofrenijom imaju posebne poteškoće u suočavanju sa složenim zahtjevima u okruženju, posebno onima koji uključuju socijalnu interakciju i razumijevanje društvene komunikacije. Ovi faktori su pogoršani društvenom reakcijom, kao što su stigma i društvena isključenost (Samuel, Thomas and Jacob, 2018; Granholm *et al.*, 2020).

Ekonomski teret liječenja shizofrenije iznosi između 0,02 i 1,65% bruto domaćeg proizvoda (BDP) (Rao *et al.*, 2021).

## **1. 5 Modeli razvoja bolesti**

### **1.5.1 Neurorazvojni model shizofrenije**

Prema neurorazvojnoj hipotezi shizofrenija je rezultat suptilnih devijacija u ranom razvoju mozga, čiji se puni efekat ne manifestuje sve do adolescencije ili ranog djetinjstva (Powell, 2010). Studije konzistentno ukazuju da je kod pacijenata koji boluju od shizofrenije prisutna smanjena veličina neurona, smanjena dendritska arborizacija, kao i gustina dendritskih završetaka u korteksu i hipokampusu (Powell, 2010; Rapoport, Giedd and Gogtay, 2012).

Faktori okoline značajno utiču na oblikovanje sinapsi u mozgu, a neuroplastičnost stoji u osnovi učenja i razvoja novih vještina. Pacijenti sa shizofrenijom imaju smanjenu arborizaciju dendrita i gustinu dendritskih završetaka, a posljedično smanjen neuroplasticitet, te ovakav nalaz podržava neurorazvojni model nastanka shizofrenije (Sheu *et al.*, 2019).

### **1.5.2 Integrativni model shizofrenije**

Kod integrativnog modela, neurorazvojni model je proširen i kombinovan sa sociorazvojnim, kognitivnim, neurobiološkim, genetskim i epigenetskim hipotezama. S obzirom na varijacije u učestalosti i ekspresiji shizofrenije u različitim društvenim kontekstima, ovaj model se fokusira na uticaj životne sredine u interakciji sa genetskim faktorima (Gaebel and Zielasek, 2011; Howes and Murray, 2014).

Na primjer, prema ovom modelu, traumatično iskustvo u djetinjstvu može dovesti do razvoja negativnih kognitivnih uvjerenja, što dalje predisponira pojedinca na paranoidan način razmišljanja i interpretacije događaja oko sebe. Kada se ova



situacija dešava kod genetski predisponirane osobe, značajno se povećava vjerovatnoća da će se razviti psihotični poremećaj iz spektra shizofrenije.

Pretpostavlja se da ovo čini osnovu za široko rasprostranjena suptilna kašnjenja u razvoju i subklinička psihotična iskustva koja se mogu vidjeti godinama prije početka shizofrenije i kasnijeg ispoljavanja potpunog poremećaja. Ovo bi moglo biti objašnjenje za velike varijacije u godinama života kada se javlja shizofrenija (Morgan and Gayer-Anderson, 2016).

### **1.5.3 Epigenetska hipoteza**

Epigenetska hipoteza ukazuje da na pojavu shizofrenije utiče ne samo aditivno ili interaktivno djelovanje gena i faktora sredine, već i epigenetska disregulacija aktivnosti gena. Ovaj model se dobro uklapa sa poznatim (ne-Mendelovim) karakteristikama shizofrenije (Akbarian, 2014; Richetto and Meyer, 2021). Smatra se da epigenetske razlike predstavljaju objašnjenje za fenotipske razlike monozigotnih blizanaca (MZB) kod kojih je samo jedan razvio oboljenje (Dempster *et al.*, 2011).

Za razliku od DNK koja ostaje stabilna tokom vremena, epigenetika se odnosi na regulaciju ekspresije gena koja se kontroliše nasljednim, ali potencijalno reverzibilnim promjenama u metilaciji DNK i strukturi hromatina. Takva epigenetska modifikacija DNK i hromozomskih proteina može imati značajan uticaj na regulaciju ekspresije gena putem neurohemijskih promjena zavisnih od starosti i hormona, a ne strukturnih promjena u mozgu. Ovo bi mogao biti koristan model za bolje razumijevanje razvojnih aspekata shizofrenije (Gavin and Sharma, 2010; Akbarian, 2014).

Studija slučaja dva para MZB (od kojih je po jedan blizanac iz para imao dijagnozu shizofrenije) otkrila je viši stepen metilacije dopaminskog receptora D2 (DRD2) u limfocitima oboljelih u poređenju sa blizancima koji nijesu oboljeli.

Oboljeli blizanci iz ova dva blizanačka para bili su epigenetski sličniji jedan drugom u odnosu na sopstvene blizanačke srodnike (Dempster *et al.*, 2011).

## 1. 6 Patofiziologija shizofrenije

Shizofrenija je hronična bolest mozga kod koje je patofiziologija i dalje nepotpuno razjašnjena. Iako kod shizofrenije ne postoji očigledna, prepoznatljiva neuropatološka lezija, pronađene su promjene u specifičnim regionima mozga, kao što su prefrontalni korteks (PFC), talamus i limbičke strukture u mozgu (Sonnenschein, Gomes and Grace, 2020; Benoit *et al.*, 2022).

Tokom protekle tri decenije *post mortem* studije moždanog tkiva počele su da ukazuju na anatomske i histološke korelacije patologije shizofrenije. U skladu sa ovim nalazom, pokazano je da je zapremina mozga manja u prodromu, u vrijeme prve psihotične epizode kao i kod hronično bolesnih pacijenata (Cahn *et al.*, 2002; DeLisi *et al.*, 2006; Boos *et al.*, 2007; Haijma *et al.*, 2013).

Pronađen je smanjen je volumen prefrontalnog i temporalnog režnja kod osoba sa visokim genetskim opterećenjem za razvoj shizofrenije. One osobe koje su razvile shizofreniju pokazale su još veće smanjenje prefrontalnog volumena (Staal *et al.*, 1998; Lawrie *et al.*, 2001).

Postoje dokazi da smanjenje zapremine sive mase može biti progresivno u početnim stadijumima bolesti (Cahn *et al.*, 2002; DeLisi *et al.*, 2006; Haijma *et al.*, 2013). Istraživanja ukazuju i da različite vrste glija ćelija mogu igrati ulogu u patofiziologiji shizofrenije. Odsustvo klasičnih osobina neurodegenerativnih bolesti, kao što je očigledan gubitak ćelija, dovelo do uvjerenja da shizofrenija nije degenerativna bolest u tradicionalnom smislu. Nađene promjene vezane za glija ćelije povećavaju mogućnost imunološke ili inflamatorne komponente patofiziologije bolesti (Trépanier *et al.*, 2016; Dietz, Goldman and Nedergaard, 2020). Brojne studije su ukazale na povećanje treće i lateralnih komora kod pacijenata sa shizofrenijom (del Re *et al.*, 2016). Ovo ipak nema dijagnostičku specifičnost, zato što do iste pojave može doći kod još nekih oboljenja, kao i kod

bliskih srodnika oboljelih od shizofrenije, što ukazuje na snažnu genetsku osnovu ovog oboljenja (McDonald *et al.*, 2006; Boos *et al.*, 2007).

Razvoj ljudskog mozga uključuje povećanje sive (tijela neurona, dendriti) i bijele mase (aksoni, mijelinski omotač i glija ćelije), pri čemu se najveći dio mijelinizacije javlja u prvih nekoliko godina života (Grotheer *et al.*, 2022). Shizofrenija se sve više posmatra kao sindrom poremećenog upravljanja informacijama u neuronskim krugovima, što je dovelo do većeg posvećivanja pažnje abnormalnostima mijelina i oligodendroglije, ćelija koje formiraju mijelinski omotač. Disfunkcija u bilo kom od njih može narušiti električna svojstva aksona, što dovodi do neispravnog prenosa informacija duž neuronskih mreža (Uranova *et al.*, 2004; Haroutunian *et al.*, 2014; Giotakos, 2019).

#### **1.6.1 Neurotransmitterski sistem**

Šezdesetih godina 20. vijeka predloženo je da hiperdopaminergična aktivnost može biti odgovorna za nastanak pozitivne simptomatologije kod shizofrenije. Ova tvrdnja je zasnovana na farmakološkom zapažanju da blokada DRD2 smanjuje psihotične simptome. Drugo zapažanje bilo je da visoke doze amfetamina, za koje se zna da djeluju preko stimulacije dopaminskog transportera, izazivaju psihozu (Wang *et al.*, 2010; Oda, Kanahara and Iyo, 2015).

Studije na primatima pokazale su da je smanjenje prenosa dopamina u PFC povezano sa kognitivnim deficitima kakvi se nalaze kod shizofrenije (Arnsten, Wang and Paspalas, 2015). Ovo je dovelo do modifikacije dopaminske hipoteze tako da pretpostavlja da je u osnovi nastanka shizofrenije neravnoteža u prenosu dopamina, sa dopaminergičkom hiperaktivnošću u subkortikalnim regionima, a sa druge strane dopaminergičkom hipoaktivnošću u PFC (Brisch *et al.*, 2014; Sekiguchi, Pavey and Dean, 2019).

Sa patofiziologijom shizofrenije povezano je više regija u mozgu kao i neurohemijskih promjena, među kojima su PFC, hipokampus i talamus najvažniji.

Glavna zapažanja koja se primjećuju kod shizofrenije na ćelijskom nivou su gubitak ćelija, ili smanjen volumen sive mase, veličine neurona, dendritske arborizacije i dendritskih završetaka. Uočene su promjene u bijeloj masi koje doprinose deficitima povezivanja između regiona mozga koji su odgovorni za psihopatologiju shizofrenije. Neurohemijski deficiti u sistemima neurotransmitera ukazuju na abnormalnu sinaptičku komunikaciju između neurona. Može se reći da je shizofrenija bolest abnormalne povezanosti neurona, koja se može javiti na ćelijskom, sinaptičkom ili nivou neuronskih puteva (DeLisi *et al.*, 2006; Haijma *et al.*, 2013).

Pojava naprednih genetskih analiza koje omogućavaju brzo sekvenciranje cijelog genoma može pomoći u razjašnjavanju genetike koja stoji u osnovi patofiziološkog mehanizma za nastanak shizofrenije.

### **1.6.2 Dopaminska hipoteza nastanka shizofrenije – Uloga dopamina u patofiziologiji shizofrenije**

„Dopaminska hipoteza nastanka shizofrenije“ predstavlja teoriju o nastanku psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije i njihovog liječenja. Ova hipoteza pretpostavlja da postoji stanje hipodopaminergije u PFC, kao i stanje hiperdopaminergije u strijatumu, kod pacijenata oboljelih od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije (SchPS) (Sekiguchi, Pavey and Dean, 2019).

Svi poznati antipsihotici koji liječe pozitivne simptome predstavljaju blokatore DRD2 (Seeman, 2011).

Precizniji izraz za ovu hipotezu je „mezolimbička dopaminska hipoteza pozitivnih simptoma shizofrenije“, pošto se vjeruje da hiperaktivnost u ovom dopaminskom putu stoji u osnovi pojave pozitivnih simptoma bolesti. Ova hipoteza objašnjava pozitivne psihotične simptome bilo da se javljaju u okviru shizofrenije ili drugog oboljenja sa pozitivnom psihotičnom simptomatologijom (psihoza indukovana

ljekovima, manija, depresija...). Smatra se da hiperaktivnost mezolimbickih dopaminskih neurona takođe ima ulogu u nastanku agresivnosti i hostilnosti kod shizofrenije i srodnih bolesti. Iako nije poznato šta uzrokuje ovu mezolimbicku dopaminsku hiperaktivnost, sadašnje teorije navode da je ova pojava posljedica disfunkcije u PFC i aktivnosti hipokampalnog glutamata (Brisch *et al.*, 2014; Stahl, 2018).

Vjeruje se da su negativni simptomi shizofrenije rezultat nepravilnosti neuronskih mreža (npr. frontokortiko-temporalne, kortiko-strijatne). Iako nekoliko hipoteza može objasniti patofiziologiju shizofrenije i negativnih simptoma, hipoteze o dopaminu i glutamatu su one koje su najbolje podržane trenutnim dokazima. Prema dopaminskoj hipotezi shizofrenije, negativni simptomi proizlaze iz hipodopaminergije u frontalnom režnju i mezolimbickim strukturama. Međutim, nedavne studije ukazuju da izmijenjena funkcija dopamina kod shizofrenije može biti u dorzalnom, a ne u limbickom dijelu strijatuma (Eisenstein *et al.*, 2017; McCutcheon, Reis Marques and Howes, 2020). Ova ideja je podržana zapažanjima da liječenje pacijenata antipsihoticima, posebno prvom generacijom, može dovesti do pogoršanja negativnih simptoma i ispoljavanja neželjenih dejstava lijekova. PFC kod oboljelih od shizofrenije nema visoku gustinu DRD2 (Slifstein *et al.*, 2015). Ovo uzrokuje neadekvatne mehanizme nagrađivanja koji se ispoljavaju kao anhedonija i zloupotreba psihoaktivnih supstanci, nedostatak društvene interakcije i opšte motivacije i interesovanja (Cassidy *et al.*, 2014; Simon *et al.*, 2015). Neke teorije govore da bi se mnogo veća učestalost zloupotrebe supstanci (posebno nikotina, ali i drugih supstanci i stimulansa) kod shizofrenije u odnosu na opštu populaciju, mogla objasniti kao pokušaj da se pojača funkcija mezolimbickih dopaminergickih centara koji su zaduženi za osjećaj zadovoljstva (AhnAllen *et al.*, 2012).

Nigrostrijatni dopaminski put, predstavlja još jedan važan dopaminski put, koji se projektuje iz tijela dopaminergickih ćelija iz moždanog stabla, preko aksona, koji se završavaju u bazalnim ganglijima ili strijatumu (Young, Reddy and Sonne,

2021). Ovaj put je dio ekstrapiramidnog nervnog sistema i kontroliše motoričke pokrete. Nedostaci dopamina na ovom putu izazivaju poremećaje kretanja, uključujući Parkinsonovu bolest, koju karakterišu rigidnost, akinezija/bradikinezija (tj. nemogućnost izvođenja ili usporavanje pokreta) i tremor (Blair and Dauner, 1992; D'Souza and Hooten, 2022). Nedostatak dopamina u bazalnim ganglijima takođe može da izazove akatiziju (nevoljni pokreti izazvani psihomotornim nemirom) i distoniju (produžena mišićna kontrakcija koja vodi abnormalnim pokretima ili držanju tijela) (D'Souza and Hooten, 2022). Ovi poremećaji pokreta mogu biti posljedica primjene lijekova koji blokiraju DRD2 na ovom putu. Smatra se da hiperaktivnost dopamina u nigrostrijatnom putu leži u osnovi različitih hiperkinetičkih poremećaja pokreta kao što su horeja, diskinezije i tikovi (Cepeda *et al.*, 2014). Hronična blokada DRD2 na ovom putu može dovesti do hiperkinetičkog poremećaja pokreta poznatog kao tardivna diskinezija izazvana neurolepticima (Cornett *et al.*, 2017).

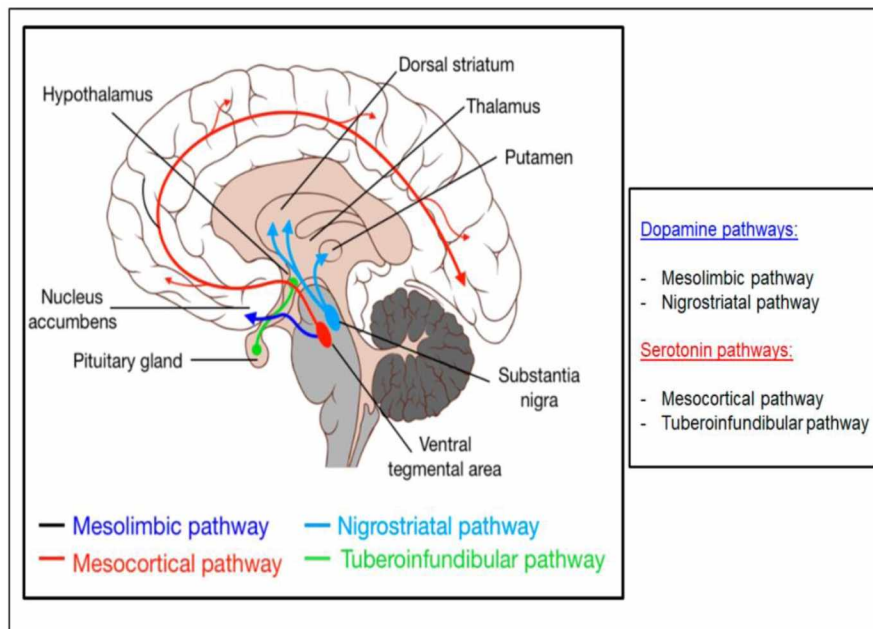
Ključno farmakološko svojstvo svih antipsihotika prve generacije (neuroleptika) je njihova sposobnost da blokiraju DRD2 (Rampino *et al.*, 2019). Ova osobina odgovorna je za njihovo antipsihotično dejstvo, ali i za većinu njihovih neželjenih efekata. Terapijska dejstva antipsihotika prve generacije posljedica su blokade DRD2 specifično u mezolimbičkom dopaminskom putu (Kim and Stahl, 2010). Smanjenjem hiperaktivnosti dopamina na ovom putu utiče se na povlačenje pozitivnih psihotičnih simptoma (Serretti *et al.*, 2004). Kako bi se blokirao adekvatan broj DRD2 i eliminisali pozitivni simptomi, istovremeno se blokira isti broj DRD2 u cijelom mozgu, što izaziva neželjene efekte (Kim and Stahl, 2010).

Smatra se da DRD2 u mezolimbičkom dopaminskom sistemu posreduju u nastanku pozitivnih simptoma psihoze, ali i u normalnom sistemu nagrađivanja mozga. *Nucleus accumbens* se smatra „centrom zadovoljstva“ u mozgu. To je zajednički put koji učestvuje u ostvarivanju osjećaja nagrade, uključujući ne samo normalnu nagradu (kao što je zadovoljstvo u konzumiranju dobre hrane, slušanje muzike ili bilo koja vrsta uživanja...), već i nagradu koja dolazi usljed zloupotrebe

supstanci (Naleid *et al.*, 2005; Dichter, Damiano and Allen, 2012; Hudepohl and Nasrallah, 2012).

Kada su DRD2 u mezolimbičkom sistemu blokirani, dolazi do redukcije pozitivnih simptoma, ali se blokiraju i mehanizmi nagrade, izazivajući kod pacijenata apatiju, anhedoniju, gubitak motivacije, interesovanja i zadovoljstva zbog društvenih interakcija, što je stanje veoma slično negativnim simptomima shizofrenije (Supekar *et al.*, 2018). Ovaj mehanizam predstavlja djelimično objašnjenje za visoku učestalost pušenja i zloupotrebu psihoaktivnih supstanci kod pacijenata sa oboljenjem iz SchPS.

Antipsihotici takođe blokiraju DRD2 u mezokortikalnom dopaminskom putu, u kome kod shizofrenije već postoji hipodopaminergija (Masana, Bortolozzi and Artigas, 2011). Ovo može izazvati ili pogoršati negativne i kognitivne simptome, iako postoji samo mala gustina DRD2 u korteksu.



Slika 1. F. Lauretani 2022., Glavni dopaminergički putevi u centralnom nervnom sistemu, digitalna slika, Biomedicines, slika preuzeta 30.6.2022. sa sajta <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/4/808/htm>

## **1.7 Farmakoterapija shizofrenije - Antipsihotici**

Primjena antipsihotika je osnov liječenja pacijenata oboljelih od SchPS. Ovi lijekovi su efikasni u redukciji psihotičnih simptoma kao što su halucinacije, deluzije, dezorganizovane misli i ponašanje, kao i srodni simptomi agitacije i agresije. Kod značajnog broja pacijenata ovi simptomi se mogu potpuno eliminisati. Kada pacijent uđe u remisiju bolesti, kontinuirana primjena malih doza lijekova smanjuje vjerojatnoću da će se simptomi ponoviti (Carbon and Correll, 2014). Sa druge strane, negativni simptomi i kognitivna disfunkcija su veoma otporni na liječenje trenutno dostupnim antipsihoticima (Carbon and Correll, 2014; Toll *et al.*, 2022). Držanje pozitivnih psihotičnih simptoma pod kontrolom često nije dovoljno za poboljšanje funkcionisanja pacijenta u zajednici i unaprijeđenje kvaliteta života pacijenata sa shizofrenijom (Zipursky, 2014).

### **1.7.1 Istorijat antipsihotika**

Istorijski razvoj terapije u shizofreniji se može podijeliti u dvije etape, sa otkrićem hlorpromazina, prvog djelotvornog antipsihotika, kao linije razdvajanja. Prije uvođenja antipsihotika nekoliko tretmana je primjenjivano kod osoba sa psihotičnom bolešću, sa rezultatima koje je teško protumačiti jer nijesu bile razvijene precizne metode istraživanja u psihijatriji (Kumbier, 2020). Sve primjenjivane metode, osim elektrokonvulzivne terapije, koja se i dalje primjenjuje u specifičnim slučajevima, su napuštene nakon otkrića antipsihotika (Mankad, 2010; Kumbier, 2020).

Otkriće hlorpromazina je vjerovatno najvažniji doprinos u liječenju psihijatrijskih bolesti. Hirurg u Parizu, Laborit, primijetio je da primjena hlorpromazina kod pacijenata prije operacije dovodi do neobičnog stanja u kome su izgledali manje zabrinuto i ubijedio kolege psihijatre da ga primijene u liječenju psihotičnih i uznemirenih pacijenata. Hlorpromazin je bio efikasan u smanjenju halucinacija i



deluzija, kao i agitacije. Takođe je primijećeno da izaziva neželjene efekte, uključujući rigidnost, tremor i bradikineziju, koji su izgledali slični parkinsonizmu. Upotreba hlorpromazina se brzo proširila kroz psihijatrijske bolnice širom svijeta. Pošto je hlorpromazin bio efikasan i relativno lak za upotrebu, on i drugi antipsihotici bili su odgovorni za značajno smanjenje broja pacijenata u psihijatrijskim bolnicama (Rosenbloom, 2002; Ban, 2007).

### **1.7.2 Vrste antipsihotika**

Nakon otkrića hlorpromazina otkriveni su ostali antipsihotici prve generacije (tipični antipsihotici) čije se dejstvo ostvaruje preko blokade DRD2 u mozgu. Ovo dejstvo istovremeno rezultira antipsihotičnim ali i neželjenim efektima ovih lijekova. Najznačajniji neželjeni efekti su neuroleptizacija (psihomotorna usporenost, zaravnjen afekat, emotivno povlačenje), ekstrapiramidalni sindrom (parkinsonizam, tardivna diskinezija, akatizija, distonija), hiperprolaktinemija, a neka istraživanja su pokazala da je dugoročna primjena antipsihotika prve generacije povezana sa kognitivnim propadanjem pacijenata (Suzuki *et al.*, 2011; D'Souza and Hooten, 2022). Prema hemijskoj strukturi dijele se na fenotiazine, tioksantene, butirofenoni i difenilbutilpiperidine (Hudepohl and Nasrallah, 2012; Vardanyan and Hruby, 2016). U Crnoj Gori od tipičnih antipsihotika najčešće se koriste haloperidol, flufenazin, levopromazin i hlorpromazin.

Nakon prve generacije uslijedilo je otkriće atipičnih antipsihotika. Atipični antipsihotici se razlikuju po svom receptorskom djelovanju i profilima neželjenih efekata. Od razvoja klopazina, atipični antipsihotici se smatraju lijekovima prve linije za shizofreniju i zamjenjuju tipične antipsihotike (Vardanyan and Hruby, 2016). Zbog farmakološkog dejstva inhibicije serotoniniskog receptora 5-hidroksitriptamina-2 (5-HT<sub>2</sub>) i dopamina, atipični antipsihotici značajno rjeđe izazivaju pojavu ekstrapiramidnih neželjenih efekata. Osim što utiču na redukciju pozitivne psihotične simptomatologije, za razliku od antipsihotika prve generacije,

za atipične antipsihotike se smatra da imaju dejstvo i na negativne i kognitivne simptome (Peluso *et al.*, 2012). Klase atipičnih antipsihotika hemijski su veoma bliske jedna drugoj i dijele se na: dibenzodiazepine, dibenzoksazepine, dibenzotiazepine, benzotienodiazepine (klozapin, olanzapin, kvetiapin), piperidinilindole (sertindol), piperidinil benzioksazole (risperidon, paliperidon), piperazinil benzoizotiazole (ziprasidon, perospiron i lurazidon), kao i sulfamoilbenzamide (sulpirid, amisulprid, remoksiprid) (Hudepohl and Nasrallah, 2012; Vardanyan and Hruby, 2016).

Kada su u pitanju antipsihotici treće generacije, za njih je karakteristično parcijalno agonističko dejstvo na dopaminske receptore, kao i na 5-hidroksitriptamin-1A (5HT1A) serotoninске receptore. Predstavnici ove generacije (aripiprazol i kariprazin) osim antipsihotičnog imaju i antidepresivni efekat, a zbog mehanizma njihovog dejstva rijetka je pojava neželjenih efekata po tipu ekstrapiramidalnog sindroma, sedacije ili metaboličkog sindroma (Stahl, 2016; Vardanyan and Hruby, 2016).

Pokazano je da su svi dostupni antipsihotici podjednako efikasni na nivou grupe, ali sa značajnim razlikama u neželjenim efektima. Izuzetak je klozapin, koji se pokazao efikasniji od drugih antipsihotika za liječenje pacijenata sa terapijskom rezistencijom (TRP) kada se daje u adekvatnim dozama (Grover *et al.*, 2022).

### **1.8 Terapijska rezistencija na antipsihotike kod pacijenata sa shizofrenijom**

Terapijska rezistencija kod shizofrenije (TRS) se javlja u približno 30% slučajeva (de Bartolomeis *et al.*, 2022; Purohith *et al.*, 2022) i može se razviti preko nekoliko neurobioloških puteva.

TRS karakteriše postojanost simptoma uprkos primjeni dva ili više antipsihotika u adekvatnoj dozi i trajanju, sa dokumentovanom adherencijom. Predstavlja ozbiljan klinički problem sa heterogenom prezentacijom i može da varira u svom nastanku

(u prvoj epizodi psihoze ili nakon relapsa), po svojoj težini i u odgovoru na naknadne terapijske intervencije (tj. klopapin, elektrokonvulzivnu terapiju). Heterogenost TRS ukazuje da se osnovna neurobiologija nastanka SchPS može razlikovati ne samo kod shizofrenije koja reaguje na liječenje, već i kod pacijenata koji nemaju adekvatan terapijski odgovor (TO). Predloženo je nekoliko hipoteza za neurobiološke mehanizme koji su u osnovi TRS-a, uključujući preosjetljivost na dopamin, hiperdopaminergičke i normodopaminergičke podtipove, disregulaciju glutamata, upalu i oksidativni stres i disregulaciju serotonina. Istraživanja koja podržavaju ove hipoteze djelimično su ograničena varijacijama u kriterijumima koji se koriste za definisanje TRS, kao i biološkom i kliničkom heterogenošću TRS. Ovo ukazuje da su potrebna dalja klinička istraživanja da bi se jasnije razumjela osnovna neurobiologija TRS i da bi se optimizovao tretman za pacijente (Potkin *et al.*, 2020; Matrone *et al.*, 2022; Wada *et al.*, 2022).

Jedna od teorija TRS-a je hipoteza o preosjetljivosti na dopamin. Hipoteza objašnjava da je uzrok TR u kontinuiranoj blokadi dopaminskih receptora upotrebom antipsihotika kod pacijenata koji su na početku liječenja imali odgovor na terapiju, pri čemu se stvorila preosjetljivost na dopamin (Potkin *et al.*, 2020). Pretpostavlja se da ova preosjetljivost dovodi do potrebe za povećanjem doza antipsihotika da bi se simptomi bolesti držali pod kontrolom. Dopaminergičke promjene nakon kontinuirane blokade receptora antipsihoticima uključuju povećanje gustine DRD2. Posljedično povećanje doza antipsihotika za kontrolu simptoma koji perzistiraju uprkos primjeni lijekova, dovodi do daljeg povećanja DRD2 gustine, što dovodi do povećane preosjetljivosti na dopamin, i posljedično do ponovnog pojavljivanja simptoma. Ovo implicira da je TRS povezana sa trajanjem terapije antipsihoticima; međutim, pozitivni simptomi shizofrenije se smanjuju sa godinama i ne povećavaju se kao što hipoteza preosjetljivosti na dopamin implicira.

Povećana sinteza strijarnog dopamina i kapacitet oslobađanja *in vivo* povezani su sa psihotičnim relapsom i razvojem prve psihotične epizode. Ipak, pretpostavlja se

da nije slučaj da svi pacijenti sa shizofrenijom pokazuju strijatnu hiperdopaminergičku aktivnost i da neki pacijenti sa TRS pokazuju normalnu regulaciju dopamina ili čak hipodopaminergičku aktivnost. Dokazi za ovu hipotezu potiču iz studija pozitronske emisije tomografije koje ukazuju da je kapacitet sinteze dopamina u strijatumu značajno veći *in vivo* kod pacijenata sa shizofrenijom koja reaguje na terapiju, u odnosu na pacijente sa TRS, koji imaju kapacitet sinteze dopamina sličan ispitanicima iz zdrave kontrolne grupe (KG) (Suzuki *et al.*, 2015; Chouinard *et al.*, 2017).

Kako personalizovana medicina koristi „informacije o genetici ili druge biomarkere za poboljšanje bezbjednosti, efikasnosti i zdravstvenih ishoda u liječenju pacijenata”, to u slučaju TRS, znači da bi primjenom personalizovane medicine bilo omogućeno prilagođavanje odgovarajuće preventivne i terapijske intervencije u liječenju SchPS, uzimajući u obzir mehanizam na koji je nastala TR kod tog pacijenta. Ovo bi vodilo do bezbjednog i blagovremenog uvođenja klopazina kod pacijenata kod kojih je vjerovatno da će samo on biti efikasan (Lally *et al.*, 2016).

## **2. Genetska osnova shizofrenije**

Istraživanje genetskih osnova SchPS nedavno je dostiglo značajnu prekretnicu studijom asocijacije na genomu (Genome-wide association studies - GWAS) sa velikim brojem ispitanika u uzorku pacijenata i ispitanika iz KG (36.989 ispitanika iz grupe pacijenata i 113.075 ispitanika iz KG), koja je identifikovala 108 povezanih genetskih lokusa sa rizikom za nastanak SchPS. Time je potvrđena čvrsta povezanost SchPS sa DRD2, kao i sa molekulima uključenim u neurotransmisiju glutamata. Ovi rezultati objašnjavaju samo dio nasljednog opterećenja SchPS i mogu se smatrati uvodom u studije sekvenciranja čitavog genoma sljedeće generacije (Ripke *et al.*, 2014).

### **2. 1. 1 Porodične studije**

Utvrđivanje da li neki poremećaj ima genetsku osnovu započinje utvrđivanjem da li rođaci oboljele osobe imaju povećan rizik za razvoj tog oboljenja (Henriksen, Nordgaard and Jansson, 2017).

Podaci iz prvih porodičnih studija su ubjedljivo pokazali da postoji porodična osnova shizofrenije. Rizik od razvoja oboljenja veći je među braćom, sestrama i djecom oboljelih pacijenata, nego kod daljih rođaka, dostižući životni rizik od 10% ili više. Pokazano je da je genetski rizik značajniji u odnosu na bilo koji drugi koji je do sada otkriven. Rizik za nastanak shizofrenije kod djece kod kojih su oba roditelja oboljela od mentalnog oboljenja iznosio je 27,3% (Gottesman *et al.*, 2010; Chen *et al.*, 2015), a još je veći kod one djece kod kojih su oba roditelja oboljela od shizofrenije i iznosi 39,2 % (Gottesman and Shields, 1976; Faustman, 2003; Henriksen, Nordgaard and Jansson, 2017).

### **2. 1. 2 Blizanačke studije**

Blizanci koji su odgajani zajedno dijele okruženje u kojem rastu i razvijaju se. MZB dijele i sve svoje gene, dok dizigotni blizanci (DZB) dijele oko 50% svoje nasljedne osnove. Blizanačke studije ispituju procenat parova blizanaca kod kojih su oba pogođena ispitivanim oboljenjem. Ako se pretpostavi da MZB i DZB dijele svoje okruženje u približno jednakoj mjeri (poznato kao pretpostavka o zajedničkom okruženju), veća podudarnost kod MZB implicira da oboljenje, barem djelimično ima genetsku osnovu. Podudarnost manja od 100% kod MZB ukazuje da su faktori životne sredine takođe imali značajnu ulogu. Kada su u pitanju MZB i SchPS studije su pokazale da procenat nasljeđivanja varira između 53% i 90% (Cardno *et al.*, 2012; Henriksen, Nordgaard and Jansson, 2017).

### **2. 1. 3 Studije usvajanja**

Jedan od načina za kontrolu uticaja faktora životne sredine na nastanak nekog oboljenja je sprovođenje studija usvajanja. Ako postoji genetska komponenta poremećaja koji se proučava, sličnost između usvojene djece i njihovih bioloških roditelja treba da bude veća od sličnosti između usvojene djece i njihovih usvojitelja. Pretpostavlja se da usvajanje ne povećava rizik od razvoja shizofrenije. Studije usvajanja došle su do zaključka da djeca roditelja sa shizofrenijom imaju minimum 10% rizika za SchPS, kada budu usvojeni vrlo brzo nakon rođenja. Ovaj rizik je veoma sličan onom koji je prijavljen među djecom roditelja sa shizofrenijom koja je ispitivana u porodičnim studijama, što upućuje da se radi o genetskoj osnovi oboljenja (Gottesman and Shields, 1976; Tienari *et al.*, 2004).

## **2.2 Primjena molekularne genetike u izučavanju shizofrenije**

Porodične studije, studije blizanaca i usvajanja su pokazale da genetika igra važnu ulogu u prenošenju rizika od nastanka oboljenja iz SchPS. Međutim, identifikacija rizika na nivou DNK na početku primjene metoda molekularne genetike bila su teška za izvođenje i replikaciju, sporo su napredovala, davala su malo podataka i zahtijevala značajna novčana sredstva. Pojava tehnološki naprednijih tehnika kao što su GWAS, analiza varijacije broja kopija (Copy Number Variants - CNV) i sekvenciranje sljedeće generacije rezultiralo je većim uspjehom i optimizmom za buduća istraživanja (Rhoades, Jackson and Teng, 2019; Pardiñas *et al.*, 2022).

### **2.2.1 Studije asocijacije na genomu (Genome-wide association studies - GWAS)**

GWAS ispituju zajedničke alele u cijelom genomu radi povezivanja sa određenom osobinom. Istraživanja na milionima pojedinačnih nukleotidnih polimorfizama

(Single nucleotide polymorphism - SNP) pokazala je da su mnogi SNP-ovi u značajnoj korelaciji sa susjednim SNP-ovima. Stoga, nije neophodna genotipizacija svih kako bi se dobila skoro potpuna pokrivenost uobičajenih varijacija u genomu. Ova tehnologija omogućila je genotipizaciju miliona SNP-ova u jednom nizu, čineći ispitivanje varijacija u čitavom genomu na velikim uzorcima mogućim (Cano-Gamez and Trynka, 2020; Uffelmann *et al.*, 2021).

Poligenetski skor rizika (polygenic risk score - PRS) koristi se za identifikaciju ukupnih efekata uobičajenih alela gena značajnih za procjenu rizika, uključujući mnoge koji nijesu pojedinačno pokazali nivo značajnosti za cio genom. Procijenjeno je da uobičajeni aleli koji imaju mali efekat čine najmanje 25 % ukupnog rizika za nastanak SchPS. Ovakav pristup omogućava da se genetski rizik procijeni direktno iz genomskih podataka, a ne iz anamnestičkih podataka porodične istorije i od velike je koristi za kliničke studije (Zhang *et al.*, 2019; Pardiñas *et al.*, 2022). GWAS se koriste za otkrivanje uobičajenih varijacija, posebno SNP-ova, a takođe mogu služiti za analizu CNV-ova. CNV-ovi predstavljaju delecije ili duplikacije hromozoma veličine najmanje 1 kb. Najraniji izvještaj o rijetkom CNV-u povezanom sa povećanim rizikom od nastanka oboljenja iz SchPS je delecija od oko 2,5 Mb na hromozomu 22q11.2 za koju se zna da izaziva ozbiljan urođeni poremećaj koji se opisuje kao DiGeorge, Velo-Cardio-Facial, ili Sprintzenov sindrom (Lee *et al.*, 2012; Bergen *et al.*, 2019).

### **2.2.2 Studije o pojedinačnim nukleotidnim polimorfizmima**

SNP-ovi su jednonukleotidne zamjene jedne baze drugom koje su prisutne kod više od 1% opšte populacije. Svaka SNP lokacija u genomu može imati do četiri verzije - po jednu za svaki nukleotid, u odnosu na njegovu azotnu bazu: adenin (A), citozin (C), guanin (G) i timin (T). Ipak, nijesu sve jednonukleotidne promjene SNP-ovi. Da bi se klasifikovali kao SNP, dvije ili više verzija sekvence moraju da budu prisutne u najmanje jednom procentu opšte populacije. SNP-ovi se

javlja u cijelom ljudskom genomu, otprilike jedan na svakih 300 parova nukleotidnih baza (Brody, 2016).

Izazov za naučnike je da identifikuju one koji su povezani sa određenim efektom kod pacijenata. Pouzdani SNP-ovi mogu poslužiti kao prediktivni markeri koji pruživši informacije, utiču na odluke o brojnim aspektima medicinskog zbrinjavanja i liječenja, uključujući specifične bolesti, kao i efikasnost različitih lijekova i neželjene reakcije na određene lijekove (LaFramboise, 2009).

SNP-ovi su podijeljeni u dvije glavne kategorije:

- Povezani SNP-ovi (indikativni SNP-ovi) se ne nalaze unutar gena i ne utiču na funkciju proteina, ali mogu uticati na odgovor na lijek ili rizik od dobijanja određene bolesti
- Uzročni SNP-ovi utiču na način na koji protein funkcioniše, u korelaciji sa bolešću ili utičući na odgovor na lijekove. Javljaju se u dva oblika:
  - Kodirajući SNP-ovi, locirani unutar kodirajućeg regiona gena, mijenjaju sekvencu aminokisjelina proteinskog proizvoda gena.
  - Nekodirajući SNP-ovi, locirani unutar regulatornih sekvenci gena, mijenjaju vrijeme, lokaciju ili nivo ekspresije gena (Ramírez-Bello *et al.*, 2013; Ramírez-Bello and Jiménez-Morales, 2017).

SNP-ovi se smatraju najkorisnijim biomarkerima za dijagnozu ili prognozu bolesti zbog njihove uobičajene učestalosti, lakoće analize, niskih troškova genotipizacije i mogućnosti da se sprovedu studije asocijacije zasnovane na statističkim i bioinformatičkim alatima (Vallejos-Vidal *et al.*, 2020).



### **2.3 Geni kandidati od značaja za nastanak oboljenja iz shizofrenog spektra (SchPS)**

Iako je etiologija oboljenja iz SchPS kompleksna i jednim dijelom nepoznata, dosadašnja istraživanja pokazala su značaj gena kandidata i njihovih polimorfizama za nastanak bolesti, ali i povezanost sa kliničkom slikom, TO i neželjenim efektima (Sagud *et al.*, 2018; Nikolac Perkovic *et al.*, 2020; Rao *et al.*, 2021b). Među značajnim pokazali su se i polimorfizmi u genima COMT, DRD2 i APOE, za koje jedan broj studija nalazi povezanost sa TR, kliničkom manifestacijom bolesti, neželjenim efektima lijekova. Uticaj polimorfizama može biti specifičan u odnosu na populaciju koja se ispituje (Al-Asmary *et al.*, 2015; Zumárraga *et al.*, 2016; Escamilla *et al.*, 2018; McDonell *et al.*, 2018; Pinto *et al.*, 2018).

#### **2.3.1 Gen za katehol-O-metiltransferazu (Catechol-O-methyltransferase – COMT)**

COMT je intracelularni enzim koji razgrađuje više od 60% dopamina u PFC i oko 15% u strijatumu. Enzim ima dvije izoforme: S-COMT (*soluble* COMT), rastvorljiv u citoplazmi i MB-COMT (*membrane-bound* COMT), povezan sa membranom. Gen koji kodira COMT nalazi se na hromozomu 22, na kraku q11.21 (Zumárraga *et al.*, 2016; Nikolac Perkovic *et al.*, 2020). Aktivnost ovog enzima igra ključnu ulogu u regulaciji dopaminske aktivnosti u PFC, dok je njegova uloga u strijatumu manje važna zbog velikog broja transportera dopamina u ovoj regiji (Sagud *et al.*, 2018). Različiti polimorfizmi COMT gena utiču na aktivnost COMT enzima, što posljedično može uticati na patofiziologiju brojnih psihijatrijskih i neuroloških oboljenja (Zumárraga *et al.*, 2016; Sagud *et al.*, 2018; Nikolac Perkovic *et al.*, 2020).

U nekim studijama COMT polimorfizmi rs4680 i rs4818, kao i njihovi haplotipovi povezani su sa kliničkom slikom i TR kod pacijenata oboljelih SchPS, što može predstavljati moćan alat za predviđanje TO kod ovih pacijenata (Zumárraga *et al.*, 2016; Nikolac Perkovic *et al.*, 2020).

#### **2.3.1.1 Polimorfizam rs4818 u genu za katehol-o-metiltransferazu**

Polimorfizam rs4818 u COMT genu nalazi se na hromozomu 22, u egzonu 4, gdje dolazi do supstitucije C>G na kodonu 86 S-COMT-a i kodonu 136 MB-COMT-a. Predstavlja sinonimni polimorfizam, što znači da nakon supstitucije ne dolazi do promjene aminokiseline koja se kodira i sintetiše (u oba slučaja kodiraju leucin). Ovaj polimorfizam utiče na prefrontalnu funkciju dopamina. Nosioци COMT rs4818 GG genotipa imaju veću COMT aktivnost od nosilaca CC genotipa, i prisustvo G alela dovodi do smanjene signalizacije dopamina u PFC (Sagud *et al.*, 2018; Nikolac Perkovic *et al.*, 2020).

Rezultati istraživanja koji su izučavali povezanost COMT rs4818 i shizofrenije nijesu u potpunosti usaglašeni. Dok neke studije ne pronalaze povezanost između ovog polimorfizma i shizofrenije, druge pronalaze povezanost sa negativnom simptomatologijom ovog oboljenja i G alela. Ograničen broj studija ispitivao je COMT rs4818 polimorfizam, TO i TR na antipsihotike kod pacijenata oboljelih od shizofrenije. Kao rezultat jedne od njih pokazana je polno specifična haplotipska povezanost COMT rs4680 i rs4818 sa TR, pri čemu je kod žena nosilaca G varijanti oba polimorfizma, koji ima veću aktivnost COMT enzima, pronađen niži rizik za nastanak TR (Gothelf *et al.*, 2014; Sagud *et al.*, 2018; Madzarac *et al.*, 2021).

Istraživanja sprovedena na kineskoj populaciji pokazala su da su pacijenti oboljeli od SchPS, koji su nosioци CC genotipa za rs4818, imali nižu aktivnost COMT enzima i lošiji TO na antipsihotike, u odnosu na nosioce G alela (Xu *et al.*, 2016; Shi *et al.*, 2017).

### 2.3.1.2 Polimorfizam rs4680 u genu za katehol-o-metiltransferazu

Polimorfizam rs4680 (Val158Met) u COMT genu predstavlja funkcionalni SNP, kod koje supstitucija G>A rezultira izmjenom aminokiseline, pa se umjesto valina (Val) sintetise metionin (Met) na poziciji 158. *In vivo* studije ukazuju da Met varijanta dovodi do oko 40% smanjenja u enzimskoj aktivnosti. Tri genotipa ovog polimorfizma COMT-a su Val/Val, Val/Met i Met/Met pri čemu pokazuju visoku, srednju i nisku sposobnost enzima za razgradnju dopamina (Nikolac Perkovic *et al.*, 2020; Srivastava *et al.*, 2021). Met varijanta dovodi do stvaranja MB-COMT-a, dominantnu izoformu u mozgu koja dovodi do niže termotabilnosti i uzrokuje nižu aktivnost Met varijante na fiziološkim temperaturama (Molero *et al.*, 2007). Nosioći Met alela imaju povišene sinaptičke nivoe dopamina, dakle povećanu dopaminergičku stimulaciju. Zbog ovakvog uticaja na dopamin, pretpostavlja se da ovaj polimorfizam u COMT genu predstavlja jedan od genetskih faktora koji mogu dovesti do predispozicije osobe za razvoj shizofrenije u toku života (Molero *et al.*, 2007; Sagud *et al.*, 2018; Nikolac Perkovic *et al.*, 2020).

Određeni broj studija je pokazao da je ovaj polimorfizam povezan i sa depresivnom simptomatologijom, anksioznošću, kao i sa bipolarnim poremećajem. Kako metabolizam dopamina igra važnu ulogu u “sistemu nagrade” pokazano je da nosioći Val/Val genotipa (koji imaju veću koncentraciju COMT enzima, te niži nivo dopamina prefrontalno) teže postižu osjećaj zadovoljstva u odnosu na Met/Met nosioce koji postižu viši nivo zadovoljstva na manje stimuluse (Corral-Frías *et al.*, 2016; Nikolac Perkovic *et al.*, 2020; Qi *et al.*, 2020; Srivastava *et al.*, 2021). Polimorfizam rs4680 je izučavan i kao potencijalni genetski marker TO, TR i simptomatske remisije kod shizofrenije, ali njegova uloga još uvijek nije do kraja jasna. Dobar TO uočen je kod nosilaca AA genotipa, odnosno Met/Met genotipa u meta-analizi, dok su nosioći G alela (Val) imali nezadovoljavajući TO. Nekoliko studija nije potvrdilo ove rezultate (Gupta *et al.*, 2009; Sagud *et al.*, 2018; Zivkovic *et al.*, 2019).

Istraživanja ukazuju da je strijadni dopaminski metabolizam izmijenjen kod TRP. SchPS pacijenti pokazuju povišenu sintezu dopamina u strijatumu u poređenju sa ispitanicima iz KG, oni sa TR imaju snižen kapacitet za sintezu dopamina u strijatumu. U prisustvu veće stimulacije dopamina u PFC, kao kod COMT rs4680 AA homozigotnih nosilaca, tj. nosilaca Met/Met genotipa, dopaminsko oslobađanje se može sniziti u strijatumu u pokušaju da zaštiti mozak od pretjerane dopaminergičke stimulacije, i ovaj mehanizam može biti povezan sa TR (Demjaha *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2017). Prema nekim istraživanjima, ova hipoteza se može primijeniti samo kod pacijenata ženskog pola oboljelih od SchPS. Uzevši u obzir da estradiol inhibira COMT aktivnost kod žena i pravi veliku polnu razliku u dopaminergičkim kortikalnim putevima u predkliničkim modelima, može se postaviti hipoteza da žene imaju viši nivo dopamina u PFC od muškaraca, nosilaca istog COMT genotipa. Tako veći dopaminergički stimulus kod žena može voditi do polno specifične hiperdopaminergije u PFC, i posljedično do nižeg nivoa dopamina u strijatumu, koji može predisponirati žene za TR (Brzezinski-Sinai and Brzezinski, 2020; Brand, de Boer and Sommer, 2021). Ova pretpostavka potkrepljuje tvrdnju da neki pacijenti nemaju odgovor na terapiju zato što nemaju povišen nivo dopamina u strijatumu, dok je povišena stimulacija dopaminom ciljno mjesto za dejstvo antipsihotika (Sagud *et al.*, 2018).

Istraživanja su pokazala da od genotipa može zavisiti i TO na antipsihotike, te da je za nosioce GG genotipa karakterističan bolji TO prilikom primjene klopapina i risperidona, u odnosu na ostala dva genotipa (Bosia *et al.*, 2015; Shi *et al.*, 2017). Rezultati studija koje su ispitivale neželjene efekte primjene antipsihotika ukazali su da heterozigoti, nosioci AG genotipa imaju povišen rizik za razvoj ekstrapiramidalnih simptoma kada koriste haloperidol u odnosu na nosioce homozigota (Zivkovic *et al.*, 2013), a da nosioci A alela imaju povećan nivo glukoze natašte kao i krvni pritisak prilikom korišćenja antipsihotika (Shi *et al.*, 2017).

### **2.3.2 Gen za dopaminski D2 receptor (DRD2)**

Postoje brojni biološki, klinički i genetski dokazi koji ukazuju da je DRD2 gen kandidat sa najvećim rizikom za nastanak oboljenja iz SchPS (Cordeiro and Vallada, 2014; Hussain *et al.*, 2020).

Tretman oboljenja iz SchPS podrazumijeva antagonizaciju DRD2, a efikasnost vezivanja antipsihotika za DRD2 povezana je sa redukcijom psihotične simptomatologije (Yao *et al.*, 2015; Zivkovic *et al.*, 2020). Povećan je broj dokaza da izmjena u funkcionisanju DRD2 ima značajnu ulogu u nastanku SchPS oboljenja (Zhang *et al.*, 2014). Smatra se da je gustina ovih receptora povećana u moždanom tkivu pacijenata oboljelih od shizofrenije. Kako DRD2 ima važnu ulogu nastanku oboljenja iz SchPS, DRD2 gen se smatra obećavajućim kandidatom za procjenu rizika za nastanak ovog oboljenja (Yao *et al.*, 2015).

Genetske varijante koje kodiraju receptore, transportere i enzime dopaminskog sistema mogu imati važnu ulogu u TO, TR i remisiji kod pacijanta koji se liječe od oboljenja iz SchPS (Zivkovic *et al.*, 2020). Istraživanja su ukazala na moguću povezanost polimorfizama rs1800497 i rs1799732 u genu DRD2 sa kliničkom slikom, nastankom TR i neželjenih efekata prilikom primjene antipsihotika (Zivkovic *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2014; Yao *et al.*, 2015; Pinto *et al.*, 2018).

#### **2.3.2.1 Polimorfizam rs1800497 u genu za dopaminski D2 receptor**

DRD2 gen se prema dosadašnjim istraživanjima pokazao značajnim za nastanak oboljenja iz SchPS. Pogotovo je važan polimorfizam u blizini ovog gena, rs1800497 (Taq1A), koji se nalazi u genu pod nazivom *Ankyrin repeat and kinase domain containing 1-gene* (ANKK1) u egzonu 8. Ovaj polimorfizam dovodi do izmjene u aminokisjelini, pri čemu glutaminska kiselina na poziciji 713 prelazi u lizin. Smatra se da ova promjena utiče na vezivanje receptora za supstrat i može

imati važnu ulogu u razumijevanju dopaminergičke etiopatogeneze oboljenja iz SchPS (Cordeiro and Vallada, 2014).

Otkrićem rs1800497 na ANKK1 genu (ranije poznat kao DRD2 Taq1A) je ukazano na postojanje izmjene u funkcionisanju DRD2 u SchPS, s obzirom da je rs1800497 polimorfizam u klasteru ANKK1/DRD2 gena na hromozomu 11q23.2, koji su označeni kao genetski važan region za nastanak shizofrenije (Zhang *et al.*, 2014). SNP rs1800497 ANKK1 gena utiče na modulaciju funkcionisanja i ekspresiju DRD2, te na taj način igra važnu ulogu u nastanku SchPS, ali i modulaciju TO (Yao *et al.*, 2015; Zivkovic *et al.*, 2020).

Polimorfizam rs1800497 javlja se u dva alela, pri čemu je jedan G alel koji je *wild type* (oblik koji je učestaliji u opštoj populaciji) i A alel koji je rjeđi. To znači da postoje tri genotipa: GG (*wild type*), GA (heterozigot) i AA ("izmijenjeni homozigot") (Jiang *et al.*, 2021).

U literaturi nosioci A alela (AG i AA genotipova) označeni su kao A1 alel, i funkcionalno su povezani sa sniženom koncentracijom receptora u strijatumu i sniženim vezivanjem za DRD2. Kod nosilaca A1 alela gustina receptora može biti snižena za 30%, pogotovo u ventralnoj, kaudalnoj regiji i putamenu. Ovaj alel je povezan sa povećanom sintezom dopamina i sniženim metabolizmom glukoze u strijatumu, kao i u ventralnom i medijalnom PFC (McDonnell *et al.*, 2018; Habibzadeh *et al.*, 2021).

Kod nosilaca Val/Val genotipa za polimorfizam rs4680 COMT gena i A1 alela za polimorfizam rs1800497 DRD2 gena, genotipovi se odražavaju na metabolizam dopamina u smislu brze razgradnje dopamina i snižene gustine DRD2 (Oishi *et al.*, 2021).

Istraživanja pokazuju da nosioci A1 alela imaju bolji TO na risperidon i olanzapin u odnosu na A2 alel (GG genotip) (Ikeda *et al.*, 2008; Cabaleiro *et al.*, 2013). Takođe, hiperprolaktinemija se češće srijeće kod pacijenata koji su nosioci A1 alela kada koriste risperidon (Young *et al.*, 2004).

### 2.3.2.2 Polimorfizam rs1799732 u genu za dopaminski D2 receptor

Polimorfizam rs1799732, poznat i kao -141C Insercija/Delecija (-141C Ins/Del), predstavlja funkcionalni polimorfizam lociran na 5'- kraju promotorskog regiona DRD2 gena. Označava se kao Del ukoliko polimorfizam nije prisutan, i kao Ins ili G ukoliko jeste prisutan. Javlja se u tri oblika genotipa: Ins/Ins (GG), Ins/Del (G/Del) i Del/Del. Ins/Ins genotip predstavlja *wild type* (Oishi *et al.*, 2018; Michalczyk *et al.*, 2020; Niewczas *et al.*, 2021).

Ovaj polimorfizam utiče na gustinu DRD2 u strijatumu i na taj način utiče na TO, nastanak TR i neželjenih efekata kod oboljenja iz SchPS (Ohara *et al.*, 1998; Lafuente *et al.*, 2008; Michalczyk *et al.*, 2020). Jedan broj istraživanja pokazao je da nosioci Ins alela imaju sniženu ekspresiju DRD2 i to za oko 40% (Litwin *et al.*, 2012; Niewczas *et al.*, 2021). Ovo znači da pacijenti iz SchPS, koji su nosioci Del alela, imaju značajno višu koncentraciju DRD2 u strijatumu, da im je potrebna veća doza antipsihotika da bi postigli zadovoljavajući TO. Ovaj alel povezan je i sa lošijim odgovorom na terapiju, kao i sa čestim javljanjem malignog neuroleptičkog sindroma kao neželjenog efekta primjene antipsihotične terapije (Zhang, Lencz and Malhotra, 2010; Litwin *et al.*, 2012). Kod nosilaca Ins alela očekuje se bolji i brži terapijski odgovor prilikom primjene antipsihotika (Lencz *et al.*, 2006).

Kod ispitivanja haplotipova za polimorfizme rs1799732 i rs1800497 za DRD2 receptor, pokazano je da su pacijenti koji su nosioci Ins alela za rs1799732 i A1 alela za rs1800497, zbog niže koncentracije dopaminskih receptora u strijatumu, osjetljiviji na više doze antipsihotičnih lijekova, što dovodi do češćeg ispoljavanja neželjenih efekata i razvoja antipsihoticima indukovane dopaminske hipersenzitivnosti. Ovaj podatak ima praktičnu primjenu u doziranju terapije, pogotovo kod pacijenata iz SchPS koji na farmakoterapiju nijesu pokazali zadovoljavajući odgovor, a ispoljili su neželjene efekte (Oishi *et al.*, 2018).

### 2.3.3 Gen za Apolipoprotein E (APOE)

Istraživanja su pokazala da postoji bliska veza između promjena serumskih ili membranskih lipida i patofiziologije oboljenja iz SchPS. Biološki mehanizmi u osnovni psihopatoloških simptoma i promjena lipidnog profila nijesu u potpunosti razjašnjeni (Zhen *et al.*, 2017).

Apolipoprotein E (APOE) gen (4 egzona i 3 introna) nalazi se na 19k13.32 i opisan je kao glavni kandidat gen uključen u neuropsihijatrijsku genetiku. Poznato je da gen APOE igra ključnu ulogu u endocitozi lipoproteina u mozgu, koja je posredovana receptorima, i utiče na regulaciju proteina, kao što je neurotrofni faktor mozga. Postoje dva funkcionalna lokusa polimorfizma (rs429358 i rs7412) na egzonu 4 APOE gena, koji kombinuju tri glavne izoforme. Pored toga, postoje dokazi da je APOE e4 povezan sa nizom neuropsihijatrijskih simptoma (npr. depresija, anksioznost, apatija, agitacija, agresija, halucinacije i deluzije) kod pacijenata sa Alchajmerovom bolešću. Polimorfizmi APOE gena mogu značajno uticati na nivoe lipida i lipoproteina (Pierzchlińska *et al.*, 2018; Rao *et al.*, 2021).

#### 2.3.3.1 Polimorfizam rs7412 u genu za apolipoprotein E

APOE je vitalna komponenta nekoliko lipoproteina i igra glavnu ulogu u metabolizmu lipida. APOE gen ima tri alela određena sa dva polimorfizma smještenih u egzonu 4 na poziciji 3937 (T/C; rs429358) i 4075 (C/T; rs7412). APOE 3 je najčešća izoforma, dok se APOE 2 i APOE 4 razlikuju od APOE 3 po supstituciji jedne aminokisjeline na poziciji 112 ili 158. Primijećeno je da je alel APOE 4 dominantan među pacijentima oboljelim od Alchajmerove bolesti (Pierzchlińska *et al.*, 2018).

Kod rs7412 SNP-a APOE gena dolazi do supstitucije C u T, što se odražava kao promjena aminokisjeline arginin u aminokisjelinu cistein na poziciji 176. Prisustvo ove supstitucije dovodi do nastanka APOE 2 izoforme. Polimorfizam rs7412 javlja



se u tri oblika C/C, C/T i T/T genotipa. *Wild type* varijanta je CC genotip (Alavez-Rubio *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021).

Lipidi i lipoproteini plazme su pod snažnim genetskim uticajem APOE polimorfizama. Iako su polimorfizmi APOE gena prvobitno povezivani sa ulogom u metabolizmu lipida u plazmi (povezani su sa nivoom holesterola, lipoproteina male gustine - LDL-a), danas se prepoznaje da ima veliki uticaj na funkciju neurona. Osim ekspresije APOE u jetri i makrofagima, eksprimiran je u mozgu, pretežno u astrocitima i mikroglijama. APOE i polimorfizmi APOE gena imaju važan uticaj na patogenezu neuroloških bolesti (Egert, Rimbach and Huebbe, 2012; Zhen *et al.*, 2017).

Pojedine studije su pokazale povezanost APOE genotipova sa fenotipovima neuropsihijatrijskih oboljenja (Kecmanović *et al.*, 2010; Al-Asmary *et al.*, 2015). Studija sprovedena od strane Al-Asmaria i saradnika pokazala je da frekvencija APOE alela  $\epsilon 2$  i genotipova  $\epsilon 2/\epsilon 3$  i  $\epsilon 2/\epsilon 4$  bila značajno veća kod SchPS u odnosu na KG, što ukazuje na mogućnost da  $\epsilon 2$  alel i njegov heterozigotni genotip povećavaju vjerovatnoću obolijevanja od shizofrenije (Al-Asmary *et al.*, 2015).

Istraživanje koje je sprovedeno na srbijanskoj populaciji pacijenata liječenih od shizofrenije ukazalo je da ne postoji značajna razlika u frekvenciji APOE alela i genotipova između grupe srbijanskih pacijenata sa dijagnozom iz SchPS u poređenju sa KG. Ipak, pronađena je moguća povezanost između određenih subtipova shizofrenije i APOE  $\epsilon 2/\epsilon 3$  genotipova i  $\epsilon 4$  alela, što ukazuje na moguću pozitivnu povezanost sa TO na tipične antipsihotike (Kecmanović *et al.*, 2010).

Primijećena je statistički značajna povezanost između pola, genotipova ApoE rs7412 i lipidnog statusa. Najveće koncentracije ukupnog holesterola, triglicerida (TGL) i lipoproteina visoke gustine (HDL) u serumu zabilježene su kod žena sa ApoE rs7412 C/T genotipom. Dok je kod ove varijante APOE rs7412 značajno snižen nivo LDL-a u serumu i kod muškaraca i kod žena (Zhen *et al.*, 2017).

Istraživanje Varda i saradnika pokazalo je da alel C nije povezan sa poremećajima pamćenja kada je u terapiju uključen aripiprazol, klozapin, olanzapin, kvetiapin, risperidon ili ziprasidon kod SchPS, u poređenju sa nosiocima T alela (Ward *et al.*, 2017).

### **3. Biohemijski faktori od značaja za metabolizam i bezbjednost primjene antipsihotika**

Kod pacijenata sa dijagnozom SchPS primijećen je značajno veći rizik za nastanak metaboličkih poremećaja nego kod opšte populacije. Sa ovom grupom oboljenja povezano je povećanje tjelesne težine, pojava dijabetes melitusa tipa 2 (DM II), dislipidemije, hipertenzije – dakle, pojava metaboličkog sindroma (Centorrino *et al.*, 2012; Malhotra *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2014).

#### **3.1 Lipidni status kod pacijenata sa dijagnozom SchPS**

Metabolički sindrom povezan je sa dugotrajnim uzimanjem antipsihotika ali najnovija istraživanja ukazuju i na izmijenjene vrijednosti lipida prilikom prve psihotične epizode, prije nego što je započeto liječenje antipsihoticima (Thakore, 2004; Centorrino *et al.*, 2012).

Pacijenti koji se liječe od SchPS imaju značajno veći broj metaboličkih komorbiditeta u odnosu na opštu populaciju, što ukazuje i na povećan rizik od prerane smrti. Kako se posljedice ovih neželjenih efekata u velikoj mjeri mogu prevenirati, važno je pratiti biohemijske parametre od značaja, te time smanjiti mortalitet i poboljšati psihofizički kvalitet života. Najznačajniji neželjeni efekti koji ukazuju da je došlo do metaboličkog sindroma su insulinska rezistencija (IR), povećana koncentracija glukoze u krvi, povećan nivo ukupnog holesterol (totalni kolesterol - TC) i TGL (Thakore, 2004; Zhang *et al.*, 2014; Pinto *et al.*, 2018).

U literaturi je za polimorfizme rs4680 i rs4818 u COMT genu, rs1799732 i rs1800497 u DRD2 genu i rs7412 u APOE genu, osim povezanosti sa nastankom TR kod pacijenata sa dijagnozom iz SchPS, pronađeno da su povezani sa nastankom metaboličkog sindroma prilikom dugotrajnog uzimanja antipsihotika (Malhotra *et al.*, 2013; Ban *et al.*, 2017; Pinto *et al.*, 2018; Aliasghari *et al.*, 2021). Ne postoje podaci o pojavi metaboličkog sindroma u odnosu na navedene polimorfizme kada je crnogorska populacija u pitanju.

### **3.2 Insulin, kortizol i prolaktin kod pacijenata sa dijagnozom SchPS**

Pacijenti sa shizofrenijom pokazuju povećan rizik za poremećeni metabolizam glukoze, ali mehanizam koji je u osnovi ove povezanosti ostaje nepoznat. Više studija je pokušalo da identifikuje determinante IR kod shizofrenije, sa dokazima koji sugerišu da se to ne može u potpunosti objasniti trajanjem bolesti, ozbiljnošću simptoma, efektima lijekova, gojaznošću, aktivacijom hipotalamo-hipofizne osovine ili drugim faktorima (Ripke *et al.*, 2014; Chouinard *et al.*, 2019; Tomasik *et al.*, 2019).

Neka istraživanja potvrdila su da pacijenti, čak i u prodromalnoj fazi prije primjene lijekova imaju hiperprolaktinemiju i gonadalnu disfunkciju. Takođe, postoje dokazi da je prolaktin povezan sa simptomima kod SchPS kao i odgovorom na terapiju (Rajkumar, 2014; Riecher-Rössler, 2017).

Doživljaj stresa je povezan sa dopaminergičkom aktivnošću (Voisey *et al.*, 2009). Kada se suočavaju sa stresnom situacijom, pacijenti oboljeli od SchPS mogu imati oštećenu aktivaciju hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne (HPA) osovine. Niži odgovor kortizola kod ovih pacijenata povezan je sa težim simptomima i lošijom prognozom (Belvederi Murri *et al.*, 2012; Cheng *et al.*, 2020).

Dakle, osim praćenja lipidnog statusa, koji je sa nivoom insulina, glavni indikator nastanka metaboličkog sindroma kod pacijenata sa dijagnozom iz SchPS, vrijedno

je pratiti i nivo kortizola i prolaktina, za koje je u literaturi pokazano da mogu uticati na TO i kliničku sliku kod ove grupe pacijenata (Belvederi Murri *et al.*, 2012; Riecher-Rössler, 2017; Tomasik *et al.*, 2019; Cheng *et al.*, 2020; Aliasghari *et al.*, 2021).

## II CILJEVI I HIPOTEZE

Ciljevi ovog istraživanja su:

- Utvrditi prevalenciju polimorfizama u genima COMT (rs4680 i rs4818), DRD2 (rs1799732 i rs1800497) i APOE (rs7412) i njihovih kombinacija kod ispitanika oboljelih od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije i ispitanika kontrolne grupe u crnogorskoj populaciji
- Utvrditi povezanost prisutnih polimorfizama u genima COMT (rs4680 i rs4818), DRD2 (rs1799732 i rs1800497) i APOE (rs7412) i njihovih kombinacija sa težinom kliničke slike kod ispitanika oboljelih od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije
- Utvrditi da li postoji povezanost polimorfizama u genima COMT (rs4680 i rs4818), DRD2 (rs1799732 i rs1800497) i APOE (rs7412) i njihovih kombinacija sa nastankom terapijske rezistencije kod ispitanika oboljelih od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije
- Utvrditi povezanost polimorfizama u genima COMT (rs4680 i rs4818), DRD2 (rs1799732 i rs1800497) i APOE (rs7412) sa nastankom terapijske rezistencije u odnosu na pol kod ispitanika oboljelih od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije
- Utvrditi povezanost polimorfizama u genima COMT (rs4680 i rs4818), DRD2 (rs1799732 i rs1800497) i APOE (rs7412) i biohemijskih parametara koji su pokazatelji uticaja na metabolizam i bezbjednost primjene antipsihotika kod ispitanika oboljelih od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije

Na osnovu navedenih ciljeva, postavljene su sljedeće hipoteze:

- H01: Postoji povezanost polimorfizama u genima COMT (rs4680 i rs4818), DRD2 (rs1799732 i rs1800497) i APOE (rs7412) i njihovih kombinacija sa nastankom psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije
- H02: Postoji povezanost polimorfizama u genima COMT (rs4680 i rs4818), DRD2 (rs1799732 i rs1800497) i APOE (rs7412) i njihovih kombinacija sa težinom kliničke slike kod ispitanika sa dijagnozom psihotičnog poremećaja iz spektra shizofrenije
- H03: Postoji povezanost polimorfizama u genima COMT (rs4680 i rs4818), DRD2 (rs1799732 i rs1800497) i APOE (rs7412) i njihovih kombinacija sa nastankom terapijske rezistencije kod ispitanika sa dijagnozom psihotičnog poremećaja iz spektra shizofrenije
- H04: Postoji povezanost polimorfizama u genima COMT (rs4680 i rs4818), DRD2 (rs1799732 i rs1800497) i APOE (rs7412) sa pojavom terapijske rezistencije u odnosu na pol ispitanika sa dijagnozom psihotičnog poremećaja iz spektra shizofrenije
- H05: Postoji povezanost između polimorfizama u genima COMT (rs4680 i rs4818), DRD2 (rs1799732 i rs1800497) i APOE (rs7412) i izmjerenih biohemijskih parametara od značaja za metabolizam i bezbjednost primjene antipsihotika kod ispitanika sa dijagnozom psihotičnog poremećaja iz spektra shizofrenije

### III MATERIJAL I METODE

#### 1. Pacijenti u studiji i etički aspekt studije

Prije početka istraživanja dobijena je saglasnost Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore (broj: 872/2, od 06.07.2020. godine), Etičkog komiteta Kliničkog centra Crne Gore (broj: 03/01-33033/1, od 17.2.2020. godine) i Etičkog komiteta Specijalne psihijatrijske bolnice Dobrota (broj: 1691, od 27.04.2020. godine).

Istraživanjem je obuhvaćen uzorak od 122 pacijenta koji su liječeni na Klinici za psihijatriju Kliničkog centra Crne Gore (KCCG) i Specijalnoj psihijatrijskoj bolnici (SPB) Dobrota. U istraživanje su uključeni hospitalizovani, kao i ambulantni pacijenti. KG za istraživanje SNP-ova u definisanim genima sačinjavalo je 63 zdravih dobrovoljnih davalaca krvi.

Veličina uzorka u literaturi prilikom sprovođenja sličnih istraživanja značajno varira i zavisi od različitih faktora. Na mogućnost istraživača da regrutuje određeni broj pacijenata koji se liječe od SchPS utiču etički kriterijumi određeni zakonom, kriterijumi uključenja i isključenja prilikom regrutovanja (kriterijumi za isključenje iz istraživanja: oduzeta poslovna sposobnost, dekompenzovani somatski komorbiditeti, neposjedovanje kapaciteta za davanje dobrovoljnog pristanka za uključanje u istraživanje i sl.). Tako je, na primjer, istraživanje sprovedeno u hrvatskoj populaciji je obuhvatalo 981 pacijenta (Sagud *et al.*, 2018), u Saudijskoj Arabiji 180 pacijenata (Al-Asmary *et al.*, 2015), u Španiji 165 (Zumárraga *et al.*, 2016).

Za uzorak veličine između 120 i 150 pacijenata prilikom ovog istraživanja, odlučeno je na osnovu veličine uzorka najveće studije u našoj zemlji rađenoj sa pacijentima sa dijagnozom SchPS, a koje je sprovedeno u IMPULSE projektu, Horizont 2020, pri čemu je u Crnoj Gori regrutovano 122 pacijenta (Injac

Stevovic, Repišti and Radojičić, 2019), kao i na osnovu proporcionalnosti veličine uzorka sa gustom populacije stanovnika Crne Gore.

Na osnovu medicinske dokumentacije, uvidom u bolničke i ambulantne protokole Klinike za psihijatriju KCCG i SPB Dobrota prikupljen je uzorak pacijenata koji su, prema MKB-10, ispunili kriterijume za dijagnozu SchPS. Nakon toga, pacijentima koji su prema dokumentaciji zadovoljavali kriterijume uključenja, ponuđeno je učešće u istraživanju.

Pacijenti koji su, nakon čitanja Informacija o istraživanju i dobijenih pojašnjenja od strane istraživača, pristali da se uključe u istraživanje prošli su procjenu sposobnosti potpisivanja saglasnosti za uključenje u studiju. Korišćene su Skala za brzu procjenu mentalnog stanja pacijenta (Mini-Mental State Examination - MMSE) i San Dijego skala za brzu procjenu kapaciteta za davanje saglasnosti Univerziteta Kalifornija (University of California - San Diego Brief Assessment of Capacity to Capacity - UBACC). Potom su u istraživanje uključeni pacijenti koji su imali očuvanu sposobnost za davanje saglasnosti (MMSE >25; UBACC>15), ispunjavali kriterijume uključenja i potpisali Pristanak informisanog ispitanika.

Ispitanici nijesu primali nikakav vid novčane nadoknade za uključenje u studiju.

### **1.1 Potvrđivanje dijagnoze**

Nakon uključivanja pacijenata u istraživanje, pristupalo se potvdi dijagnoze koju pacijent ima prema medicinskoj dokumentaciji. Dijagnoza se potvrđivala na osnovu MKB-10 i Mini međunarodnog neuropsihijatrijskog intervjua (Mini International Neuropsychiatric Interview - M.I.N.I.). Korišćenjem M.I.N.I. upitnika dobijeni su podaci o psihijatrijskim komorbiditetima kod pacijenata.

Nakon potvrđene dijagnoze pristupilo se procjeni stanja pacijenata uz pomoć sljedećih upitnika i skala: Strukturisani upitnik za prikupljanje socio-demografskih

podataka i podataka koji se odnose na liječenje pacijenta, Skala globalnog kliničkog utiska o pacijentu (Clinical Global Impression Severity scale - CGI), Skala za procjenu globalnog funkcionisanja (Global Assessment of Functioning skalu - GAF), Skala za brzu psihijatrijsku ocjenu (Brief Psychiatric Rating Scale - BPRS), Intervju za kliničku procjenu negativnih simptoma (The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms - CAINS) i Skala traumatičnih događaja iz djetinjstva (The Childhood Trauma Questionnaire - CTQ).

## **1.2 Kriterijumi za uključenje i isključenje iz studije**

Kriterijumima za uključenje u istraživanje obuhvaćeni su pacijenti starosti od 18-65 godina, sa dijagnozom SchPS, koju je postavio ljekar specijalista psihijatrije prema MKB-10; pacijenti koji na MMSE testu imaju rezultat  $>25$  i rezultat na UBACC testu  $>15$ , i koji su dali dobrovoljni pristanak za učešće u istraživanju.

Kriterijumi isključenja su intelektualni i kognitivni deficit, korišćenje antipsihotika kraće od 12 nedjelja, nekomplijantnost pacijenta, zloupotreba psihoaktivnih supstanci u prethodna tri mjeseca, zloupotreba alkohola; ozbiljni somatskim komorbiditeti koji se uz pomoć lijekova ne mogu održavati pod kontrolom; neurološka, autoimuna, onkološka oboljenja; trudnice; nepotpuna medicinska psihijatrijska dokumentacija; oduzeta poslovna sposobnost; MMSE test rezultat  $<25$  i rezultat na UBACC testu  $<15$ .

## **1.3 Kriterijumi za terapijsku rezistenciju**

Na osnovu kriterijuma za TR predloženih od strane Suzukija (Suzuki *et al.*, 2012) pacijenti su podijeljeni u 2 podgrupe: grupa pacijenata sa rezistencijom na terapiju antipsihoticima (TRP) i grupa pacijenata sa zadovoljavajućim odgovorom na terapiju antipsihoticima (NTRP).



Suzukijevi kriterijumi podrazumijevaju izostanak TO prilikom korišćenja najmanje dva antipsihotika, koji su dati u dozama ekvivalentnim  $\geq 600$  mg hlorpromazina, u uzastopnom periodu od 6 nedjelja, što se procjenjivalo retrospektivno. Ovaj kriterijum zahtijeva skor  $\geq 4$  na CGI i skor  $\leq 50$  na GAF skali (Suzuki *et al.*, 2012). Tokom ocjenjivanja izvršena je analiza praćenja vrsta antipsihotika i doze koje su pacijenti primali. Antipsihotici koje pacijenti koriste procjenjivani su prema hlorpromazin ekvivalentnim dozama. Hlorpromazin ekvivalentne doze se definišu kao doze lijekova čiji je efekat ekvivalentan efektu 100mg hlorpromazina *per os*. Za minimalnu efektivnu dozu se podrazumijevaju doze ekvivalentne 200-300 mg hlorpromazina, a doze iznad 1000 mg se smatraju visokim (Woods, 2003).

100mg hlorpromazina dnevno je ekvivalentno sa (Woods, 2003):

2 mg haloperidola na dan

2 mg flufenazina na dan

2 mg risperidona na dan

5 mg olanzapina na dan

75 mg kvetiapina na dan

50 mg klopazina na dan

7,5 mg aripirazola na dan.

#### **1.4 Kontrolna grupa**

U KG uključeno je 63 zdrava dobrovoljna davaoca krvi, koji su po polu i starosti upareni sa pacijentima iz istraživanja. Dobrovoljni davaoci krvi su odabrani u Zavodu za transfuziju krvi Crne Gore, a kriterijumi su bili godište i pol. Prije svakog uzorkovanja, ispitanicima su detaljno usmeno i pismeno prezentovani ciljevi i svrha istraživanja, kao i rizici, a takođe su informisani o svojim pravima,

tj. o mogućnosti da u bilo kojoj fazi istraživanja odustanu od učešća. Dobrovoljni davaoci krvi koji su pristali da se uključe u studiju, prethodno su potpisali Saglasnost informisanog ispitanika, nakon čega je obavljeno uzorkovanje krvi.

U Zavodu za transfuziju krvi Crne Gore, gdje je obavljeno uzorkovanje ispitanika, dobrovoljni davaoci krvi prolaze skrining od strane ljekara, što obezbjeđuje da krv mogu donirati samo zdravi donori, bez akutnih i hroničnih oboljenja, kako infektivne, tako i neinfektivne prirode.

Ispitanici nijesu primali nikakav vid novčane nadoknade za uključenje u studiju.

### **1.5 Ostale grupe u uzorku pacijenata**

Tokom sprovođenja istraživanja, primjećeno je da se na osnovu zajedničkih karakteristika, uzorak pacijenata može dalje stratifikovati, i pored stratifikacije na grupu pacijenata sa TRP i NTRP.

Po fenotipskim karakteristikama izdvojila se grupa pacijenata koji su počinio krivičnog djela, zbog čega im je izrečena mjera obaveznog psihijatrijskog liječenja (pacijenti počinio krivičnog djela - P-pKD). Kako su svi P-pKD bili muškarci, upoređivani su sa ostalim pacijentima muškog pola iz ispitivane grupe (IG) po fenotipskim i genetskim karakteristikama.

## **2. Uzorkovanje krvi**

Uzorkovanje krvi je rađeno iz kubitalne vene. Za biohemijske analize korišćene su serumske epruvete (sa gel separatorom i aktivatorom koagulacije) od 5 ml, dok su za genetske analize korišćene EDTA (sa antikoagulansom etilen diamin tetra sirćetnom kisjelinom - EDTA) epruvete od 2 ml.

Uzorkovanje je rađeno neposredno prije uzimanja doze lijeka, 12 sati od uzimanja posljednjeg obroka (Kornetova et al., 2019).

Venepunkcija se nije razlikovala ni na koji način u odnosu na standardno uzorkovanje krvi.

Standardni uzorak za genetske analize je 2 ml krvi, ali ukoliko nije postojala mogućnost da se dobije ta količina, za analize je dovoljna zapremina od 0,5 ml krvi u vakutajneru. Nakon uzorkovanja, krv za genetske analize se deponovala na -80°C u zamrzivaču do otpočinjanja molekularnih analiza.

Krv uzeta za biohemijske analize odmah je centrifugirana pri brzini od 3000 obrtaja/min nakon čega je dobijen serum. Serum je zamrznut na -80°C i tako čuvan do sprovođenja biohemijskih analiza.

### **3. Biohemijske analize**

Od biohemijskih analiza obavljeno je mjerenje koncentracije insulina, kortizola i prolaktina, kao i procjena lipidnog statusa i mjereni su nivoi: TC, TGL, LDL-a, HDL-a i non-HDL-a.

Analize nivoa TC, TGL, LDL-a, HDL-a i non-HDL-a sprovedena je u Centru za kliničko-laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog centra Crne Gore spektrofotometrijskom metodom, korišćenjem komercijalnih reagenasa (Architect c4000, Abbott, Chicago, SAD). Dobijene vrijednosti izražene su u jedinicama mmol/L. Određivanje lipidograma rađeno je u svrhu analize metaboličkog sindroma kod pacijenata na antipsihotičnoj terapiji.

Analize koncentracije insulina, kortizola i prolaktina određivane su imunohemijskom metodom (Cobas 6000, Roche, Mannheim, Njemačka). Dobijene vrijednosti prolaktina i insulina izražene su jedinicama mjere mIU/L, dok su

vrijednosti kortizola izražene kao nmol/L. Određivanje nivoa navedenih hormona rađeno je u svrhu praćenja nastanka neželjenih efekata antipsihotika, kao i ispitivanja njihove povezanosti sa nastankom TR i kliničke prezentacije oboljenja iz SchPS.

#### **4. Genetske analize**

Genetske analize polimorfizama u genima sprovedene su u laboratoriji Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. GWAS analize i analize PRS-a sprovedene su u Institutu za psihijatriju i neuronauke (INSERM) u Parizu.

##### **4.1 DNK izolacija**

DNK izolacija obavljena je prema metodi izoljavanja (Miller, Dykes and Polesky, 1988), prema sljedećoj proceduri:

1. Liziranje eritrocita – iz EDTA epruvete odliti 1ml pune krvi, 1ml TKM pufera i 250  $\mu$ L Triton deterdženta u mikrotubu od 2 ml (ovom koraku se pristupilo nakon odmrzavanja uzoraka krvi na sobnoj temperaturi, jer su bili deponovani u zamrzivaču do izvođenja procedure).
2. Izdvajanje leukocita – blago promiješati mikrotubu i centrifugirati na sobnoj temperaturi 10 minuta, na 1000 obrtaja/min. Odbaciti supernatant.
3. Ispiranje taloga – dodati novu količinu od 500  $\mu$ L TKM rastvora i ponoviti centrifugiranje 3 minuta na 1000 obrtaja/min, nakon čega se odbacuje supernatant. Ovaj korak se ponavlja 3 puta ili više, dok supernatant ne postane potpuno bistar.
4. Liziranje leukocita – resuspendovati talog od ćelija od 200  $\mu$ L TKM pufera (koristiti vortex po potrebi). Dodati 15  $\mu$ L 10% SDS i 15  $\mu$ L Proteinaze K. Vorteksirati 30 sekundi i inkubirati na 55 °C (suvo kupatilo) 5 minuta.

5. Precipitacija proteina - dodati 150  $\mu$ l zasićenog rastvora NaCl i vorteksirati intenzivno tokom 30 sekundi. Rastvor treba da postane zamućen. Ako se zamućenje nataloži odmah po prestanku vorteksiranja, dodati još NaCl dok rastvor ne postane konzistentno zamućen.
6. Centrifugirati na maksimalnoj brzini (12000 obrtaja/min) tokom 5 minuta. Preliti supernatant koji sadrži DNK u drugu mikrotubu i odbaciti prethodnu tubu sa talogom od precipitiranih proteina.
7. Precipitacija DNK – u supernatant oprezno dodati 600  $\mu$ l apsolutnog etanola. Pažljivo miješati kružnim pokretima dok gelasti precipitat ne postane vidljiv. Inkubirati 2-3 minuta i promiješati intenzivnije. Inkubirati još 2-3 minuta.
8. Centrifugirati na maksimalnoj brzini (12 000 obrtaja/min) 5 minuta. Odliti supernatant. Bijeli talog u vidu končića postaje vidljiv na dnu tube.
9. Ispiranje viška soli – dodati 1ml ledenog 70% etanola preko taloga, centrifugirati 3 minuta na 12 000 obrtaja/min, na 4 °C i odbaciti supernatant. Ponoviti 4 puta.
10. Rastvaranje DNK – nakon odlivanja posljednjeg alikvota etanola, ostaviti mikrotubu otvorenu kako bi višak etanola ispario (oko 30 minuta). Ne sušiti talog u potpunosti, mora ostati vlažan. Na osušeni talog dodati 50  $\mu$ l TE rastvora. Rastvor zagrijavati 20 minuta na 55°C, kako bi se DNK brže rastvorila i ostaviti rastvor na sobnoj temperaturi preko noći.

Rastvor DNK se nakon toga čuva u zamrzivaču, na -20°C, do korišćenja.

## **4.2 Genotipizacija**

Da bi se prevenirala kontaminacija uzoraka prilikom pripreme za genotipizaciju svi koraci su izvođeni u laminarnoj komori. Nakon mjerenja koncentracije DNK u uzorcima uz pomoć NanoDrop uređaja, pristupa se razblaživanju rastvora DNK do

koncentracije 4,5 ng/  $\mu$ L TE rastvorom. U svaki od bazena ploče za polimeraznu lančanu reakciju (polymerase chain reaction - PCR) dodaje se zapremina od 4,5  $\mu$ L, koja odgovara količini od 20 ng DNK.

Sljedeći korak je dodavanje Master Mix-a (komercijalni rastvor koji uključuje DNK polimerazu, dNTP,  $MgCl_2$  i pufer, služi za smanjenje rizika od kontaminacije i smanjuje mogućnost nastanka greške prilikom očitavanja rezultata) u zapremini od 5  $\mu$ L, i komercijalnih prajmera u zapremini od 0,5  $\mu$ L.

Genotipizacija je izvedena korišćenjem PCR aparata Thermo Fisher Scientific QuantStudio 5 Real-Time PCR System, 96-well, 0.2ml, Laptop based, Applied Biosystem SKU A28568, sa TaqMan<sup>®</sup> Genotyping prajmerima i probama:

1. C\_\_2538750\_10 za polimorfizam rs4818;

Context Sequence [VIC/FAM]:

GCCTGCTGTCACCAGGGGCGAGGCT[C/G]ATCACCATCGAGATCAACCC  
CGACT

2. C\_\_25746809\_50 za polimorfizam rs4680;

Context Sequence [VIC/FAM]:

CCAGCGGATGGTGGATTTCGCTGGC[A/G]TGAAGGACAAGGTGTGCATG  
CCTGA

3. C\_\_7486676\_10 za polimorfizam rs1800497;

Context Sequence [VIC/FAM]:

CACAGCCATCCTCAAAGTGCTGGTC[A/G]AGGCAGGCGCCCAGCTGGAC  
GTCCA

4. C\_\_33641686\_10 za polimorfizam rs1799732;

Context Sequence [VIC/FAM]:

GTACCTCCTCGGCGATCCCCGGCCT[G/-  
]GAACGGGTAGGAGGGGTTGGGGGAT

5. C\_\_\_\_904973\_10 za polimorfizam rs7412;

Context Sequence [VIC/FAM]:

CCGCGATGCCGATGACCTGCAGAAG[C/T]GCCTGGCAGTGTACCAGGCC  
GGGGC

U bazene PCR ploče prvo smo dodali 5,5 µL mješavine prajmera i Master Miksa, a zatim 4,5 µL izolovane DNK. DNK rastvor je vorteksiran oko 15 sekundi prije dodavanja u bazen.

Nakon završetka punjenja ploče, pažljivo je lijepljena adhezivna folija, nakon čega se plastičnim nastavkom prolazilo između svih bazena kako ne bi ostajao višak vazduha u ploči.

Pripremljena ploča se stavlja u PCR aparat.

Za proces genotipizacije na PCR aparatu korišćen je protokol od strane proizvođača.

Univerzalni procesi koji se odvijaju u PCR aparatu:

- Aktivacija
- Početna denaturacija
- Denaturacija
- Elongacija
- Završna sinteza
- Hlađenje

Rezultati se očitavanju na ekranu PCR aparata prikazivanjem florescencije za svaki od bazena. VIC varijanta je označena crvenim signalom i predstavlja homozigotni

oblik 1/1 ispitivanog polimorfizma. FAM varijanta je označena plavom bojom i predstavlja homozigotni alel 2/2, dok zelena boja predstavlja heterozigotni alel 1/2.

#### **4.3 Studija asocijacije na genomu (Genome-wide association studies - GWAS)**

Genotipizacija DNK za sve ispitanike obavljena je korišćenjem Infinium Global Screening Array 24 v3 (Illumina, San Diego, California, United States). Obavljena je kontrola kvaliteta korišćenjem PLINK programa (v1.9, [www.cog-genomics.org/plink/1.9/](http://www.cog-genomics.org/plink/1.9/)) (Chang *et al.*, 2015). Iz kompletnog uzorka su isključeni aleli SNP-ova sa manjom učestalošću od 2%, a i zatim uzorci za koje nije uspješno obavljena genotipizacija za više od 5% SNP-ova.

Analizirani su samo autozomni SNP-ovi. Program Peddy korišćen je za izračunavanje i provjeru pola, srodstva i porijekla (Pedersen and Quinlan, 2017).

### **5. Skale za procjenu fenotipskih karakteristika pacijenata**

#### **5.1 Skala za brzu procjenu mentalnog stanja pacijenta (MMSE)**

MMSE test je objavljen u svrhu procjenjivanja kognitivnog stanja pacijenata za kliničku studiju. Ukupan skor na ovom testu je 30 poena. Kroz 11 pitanja njime se ocjenjuju orijentacija, kratkotrajna memorija, pažnja, prisjećanje i jezičke sposobnosti (Folstein, Folstein and McHugh, 1975; Maltais *et al.*, 2015). U ovom istraživanju MMSE je korišćen kao jedan od dva testa kojim se procjenjivalo da li pacijent ima sposobnost da razumije svrhu studije i samostalno odluči o tome da u njoj učestvuje.



## **5.2 San Dijego skala za brzu procjenu kapaciteta za davanje saglasnosti Univerziteta Kalifornija (UBACC)**

Kako postoji potreba za instrumentom koji omogućava skrining i dokumentovanje kapaciteta za odlučivanje kod pacijenata koji učestvuju u različitim vrstama kliničkih istraživanja, razvijena je UBACC skala. Ova skala ima za cilj da pomogne istraživačima da identifikuju učesnike istraživanja koji imaju kapacitet da samostalno odluče i daju saglasnost za učešće u istraživanju (Jeste *et al.*, 2007), a u tu svrhu je korišćena i u našem istraživanju. UBACC se sastoji od 10 pitanja koja se fokusiraju na razumijevanje informacija u vezi sa protokolom istraživanja. Pokazano je da ova skala ima zadovoljavajuću konzistentnost, validnost i visoku osjetljivost (Jeste *et al.*, 2007).

## **5.3 Mini međunarodni neuropsihijatrijski intervju (M.I.N.I.)**

M.I.N.I. je osmišljen kao kratak strukturisani dijagnostički intervju za glavne psihijatrijske poremećaje koji se nalaze u MKB-10. Ovaj upitnik procjenjuje postojanje 17 najčešćih stanja koja se srijeću u psihijatriji (Sheehan *et al.*, 1998). U našem istraživanju M.I.N.I. je korišćen za potvrdu dijagnoze kod pacijenata koji su uključeni u studiju, tj. potvrdu da pacijent ima oboljenje iz SchPS. Takođe, ovaj upitnik je dao informacije o psihijatrijskim komorbiditetima koje pacijenti imaju.

## **5.4 Upitnik za kliničku procjenu**

Ovaj upitnik sastojao se iz 39 pitanja i tri dijela:

1. Prvi dio je prikupljao informacije socio-demografskim karakteristikama pacijenata
2. Drugi dio se odnosio na procjenu kliničkog profila

3. Treći dio upitnika sakupljao je podatke o terapijskom statusu.

### **5.5 Skala za brzu psihijatrijsku ocjenu (BPRS)**

BPRS je skala koja se često koristi u istraživanjima za procjenu simptoma pacijenata sa dijagnozom SchPS. Postoje kraća verzija upitnika sa 18 pitanja i duga verzija sa 24 pitanja (korišćena u ovom istraživanju). Ispitivač ocjenjuje ozbiljnost svakog od simptoma koristeći ocjene od “1” do “7” (“1” - simptomi nijesu prisutni, “7” - ekstremno izraženi simptomi), pri čemu postoji mogućnost dodjeljivanja 0 poena za pitanje koje se ne može odnositi na pacijenta koji se trenutno ispituje. BPRS je značajan dominantno za procjenu pozitivne simptomatologije kod pacijenata sa dijagnozom SchPS, ali i za procjenu ukupne težine kliničke slike (Dingemans *et al.*, 1995).

### **5.6 Intervju za kliničku procjenu negativnih simptoma (CAINS)**

CAINS skala se odnosi na procjenjivanje 4 domena negativnih simptoma kod pacijenata iz uzorka, i to kroz 13 ispitivanih stavki (Kring *et al.*, 2013). Domeni su se odnosili na:

1. Socijalne odnose (motivacija i zadovoljstvo)
2. Posao i obrazovanje (motivacija i zadovoljstvo)
3. Rekreacija (motivacija i zadovoljstvo)
4. Ekspresija.

Svaka od stavki ocjenjivana je od “0” do “4”, pri čemu ocjene označavaju:

- “0” - deficit nije prisutan,
- “1” - prisustvo blagog deficita,

- “2” - prisustvo umjerenog deficita,
- “3” - prisustvo umjereno ozbiljnog deficita i
- “4” - prisustvo značajnog deficita.

U našem istraživanju CAINS je korišćen za procjenu prisustva negativne simptomatologije kod pacijenata sa dijagnozom iz SchPS.

### **5.7 Skala globalnog kliničkog utiska o pacijentu (CGI)**

CGI skala se koristi za brzu procjenu svakodnevnog funkcionisanja pacijenta prije i nakon otpočinjanja korišćenja farmakoterapije (Busner and Targum, 2007). Ovom skalom procjenjuju se dvije stavke: težina bolesti i globalno poboljšanje stanja. U našem istraživanju ova skala je korišćena kako bismo prema Suzukijevim kriterijumima mogli da procijenimo TO pacijenta na antipsihotike, kao i da bismo odredili da li pripada grupi TRP (Suzuki *et al.*, 2012).

### **5.8 Skala za procjenu globalnog funkcionisanja (GAF)**

GAF skala se koristi za ocjenu ozbiljnosti kliničke slike kod osoba sa psihijatrijskom dijagnozom. Ova skala ocjenjuje koliko pacijentova simptomatologija utiče na svakodnevni život i funkcionisanje. Ocjenjuje se u rasponu od “0” do “100”, pri čemu viši skor označava bolji stepen funkcionisanja. Na osnovu ove skale može se procjenjivati dejstvo farmakoterapije, kroz registrovanje poboljšanja sveukupnog funkcionisanja pacijenta (Aas, 2011). U našem istraživanju ova skala je korišćena kako bismo prema Suzukijevim kriterijumima mogli da procijenimo TO pacijenta na antipsihotike, kao i da bismo odredili da li pripada grupi TRP (Suzuki *et al.*, 2012).

## **5.9 Skala traumatičnih događaja iz djetinjstva (CTQ)**

Ova skala se odnosi na ispitivanje 6 domena u pogledu prisustva i stepena ranih traumatskih iskustava i učestalosti povjeravanja o njima. CTQ ocjenjuje pojavu traumatskih iskustava prije 17. godine i ispituje domene: smrt člana porodice ili bliskog prijatelja, razvod/rastava/česte svađe roditelja, fizičko nasilje, seksualno zlostavljanje, bolest ili drugi važni događaj koji je oblikovao život (Pennebaker and Susman, 1988). U našem istraživanju ispitanici su procjenjivali stepen u kojem im je određeno iskustvo bilo traumatično i stepen u kojem su se povjeravali drugima o tome. Nedostatak određenog traumatičnog događaja kodiran je kao "0", a stepen traume i povjeravanja od "1" do "7".

## **6. Statističke metode obrade podataka**

Za statističku obradu podataka prilikom analize polimorfizama u genima COMT (rs4680 i rs4818), DRD2 (rs1799732 i rs1800497) i APOE (rs7412), kao i haplotipova korišćen je SPSS program (verzija 21.0).

Za opis uzorka korišćene su deskriptivne statističke vrijednosti (mjere centralne tendencije i standardna devijacija - SD).

Za analizu M.I.N.I. upitnika, koji je korišćen za potvrđivanje dijagnoza i ispitivanje razlika u komorbiditetima između TRP i NTRP korišćen je hi-kvadrat test. Yatesova korekcija izvršena je prilikom ispitivanja razlika s obzirom na TR u okviru hipomanične epizode, bipolarnog poremećaja I, socijalne fobije, bulimije, nervoze, medicinskih/organskih/drogom izazvanih poremećaja i antisocijalnog poremećaja ličnosti.

Za procjenu pouzdanosti tipa unutrašnje konzistentnosti BPRS i CAINS skale korišćen je Cronbachov alfa koeficijent.

Za ispitivanje razlika u distribuciji polimorfizama u genima COMT (rs4680 i rs4818), DRD2 (rs1799732 i rs1800497) i APOE (rs7412) između IG i KG korišćen je hi-kvadrat test.

Za ispitivanje razlike u učestalosti haplotipova COMT polimorfizama rs4680 i rs4818, između ispitanika iz grupe pacijenata i KG korišćen je hi-kvadrat test. Hi-kvadrat test je korišćen i prilikom iste analize za haplotipove DRD2 gena rs1799732 i rs1800497. I u ovom slučaju korišćena je Yatesova korekcija prilikom ispitivanja razlika između upoređivanih grupa.

Za ispitivanje razlika u pogledu kliničke slike (koristeći rezultate na CAINS-u, BPRS-u i GAF-u) u pogledu polimorfizama i TR ispitanika, sprovedena je složena analiza varijanse (ANOVA). Nakon toga je za svaku ANOVA analizu urađeno *post hoc* testiranje statističke značajnosti uočenih razlika koristeći Fisher LSD test. T-test za nezavisne uzorke je korišćen za analizu povezanosti haplotipova COMT (za rs4680 i rs4818) i DRD2 (rs1799732 i rs1800497) gena sa težinom kliničke slike.

Za ispitivanje razlika u distribuciji polimorfizama u genima COMT (rs4680 i rs4818), DRD2 (rs1799732 i rs1800497) i APOE (rs7412) između grupe TRP i NTRP korišćen je  $\chi^2$  test.

Za ispitivanje razlika u distribuciji polimorfizama u genima COMT (rs4680 i rs4818), DRD2 (rs1799732 i rs1800497) i APOE (rs7412) između grupe P-pKD i ostalih pacijenata iz našeg uzorka korišćen je hi-kvadrat test.

Za ispitivanje razlike u učestalosti haplotipova COMT polimorfizama rs4680 i rs4818, između ispitanika iz grupe TRP i NTRP korišćen je hi-kvadrat test, kao i prilikom iste analize za haplotipove DRD2 gena rs1799732 i rs1800497.

Za analizu distribucije polimorfizama u genima COMT (rs4680 i rs4818), DRD2 (rs1799732 i rs1800497) i APOE (rs7412) u odnosu na pol i TR korišćen je hi-kvadrat test.

Za procjenu indeksa efikasnosti lijeka, tj. bezbjednost primjene antipsihotika, sprovedena serija složenih analiza varijanse. Analiza varijanse sprovedena je i prilikom analize povezanosti polimorfizama, pola i biohemijskih parametara.

Kako bi se ispitala povezanost faktora sredine, odnosno ranih iskustava pacijenata u smislu postojanja trauma iz djetinjstva sa težinom kliničke slike (procijenjene

primjenom CAINS-a, BPRS-a i GAF-a) i TO uz procjenu bezbjednosti primjene antipsihotika, izračunati su koeficijenti korelacije.

Takođe, kako bi se ispitala povezanost faktora sredine, odnosno ranih iskustava pacijenata u smislu postojanja trauma iz djetinjstva sa težinom kliničke slike, izračunati su koeficijenti korelacije.

PRS je za svakog ispitanika pojedinačno izračunat korišćenjem PRSice (v2.2.8) (Choi and O'Reilly, 2019) sa sumarnom statistikom najnovijih GWAS analiza povezanih sa shizofrenijom (Ripke *et al.*, 2014), koje su besplatno dostupne onlajn na *web* stranici Konzorcijuma za psihijatrijsku genomiku (PGC, <https://www.med.unc.edu/pgc/results-and-downloads>). PRS je izračunat korišćenjem 14 pragova vrijednosti P (1, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, 0.05, 0.01, 0.001, 1e-4, 1e-5, 1e-6, 1e-6, 1e-7, 1e-8).

Za grafičko poređenje PRS-a različitih podgrupa unutar uzorka korišćen je Pajton programski jezik (*Python Programming Language*).

Za statističku obradu rezultata dobijenih na CTQ skali, prilikom poređenja P-pKD, grupe pacijenata koji nijesu počinili krivično djelo (Ne-P-pKD) i KG korišćeni su: hi-kvadrat test (da se ispita postojanje statistički značajnih razlika između frekvencija), Mann-Whitney *U*-test (da se ispita statistička značajnost razlika između dvije grupe ispitanika) i Kruskal-Wallis test (da se ispita statistička značajnost razlika između tri grupe ispitanika).

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

## IV REZULTATI

### 1. Ispitanici

Uzorak je činilo 185 ispitanika, od toga 74 muškarca (60.66% uzorka) i 48 žena (39.34%). U ispitivanoj grupi (IG - pacijenti) bilo je 122 ispitanika (65.95%), a u kontrolnoj grupi (KG - zdrava populacija) 63 ispitanika (34.05%). Struktura uzorka s obzirom na pol i grupu kojoj pripadaju ispitanici prikazana je u Tabeli 1.

*Tabela 1. Polna struktura uzorka*

Pol	Grupa		Ukupno
	IG	KG	
Muški	74	38	112
Ženski	48	25	73
Ukupno	122	63	185

Starost ispitanika kretala se u rasponu od 19 do 65 godina, uz aritmetičku sredinu  $M = 41.43$  i standardnu devijaciju  $SD = 11.49$ .

Starost s obzirom na pol i pripadnost grupi prikazana je u Tabeli 2.

*Tabela 2. Deskriptivne vrijednosti starosti s obzirom na pol i pripadnost grupi*

Pol		Grupa		Ukupno
		IG	KG	
Muški	M	43.00	39.34	41.76
	SD	12.07	10.99	11.80
Ženski	M	42.60	37.68	40.92
	SD	11.60	9.29	11.05
Ukupno	M	42.84	38.68	41.43
	SD	11.84	10.30	11.49

U sljedećim tabelama prikazane su socio-demografske i kliničke karakteristike IG.

*Tabela 3. Neke socio-demografske karakteristike IG*

Socio-demografske varijable	Broj (n)	%
<i>Bračni status</i>		
slobodan/a	75	61.48
u braku	29	23.77
udovac/ica	4	3.28
razveden/a	14	11.48
<i>Prebivalište</i>		
seosko	34	27.87
urbano	88	72.13
<i>Smještaj</i>		
svoj	111	90.98
iznajmljen	11	9.02
<i>Nivo obrazovanja</i>		
osnovno	13	10.66
srednje	83	68.03
visoko	25	20.49
magistarsko	1	0.82
<i>Status zaposlenja</i>		
Nezaposlen/a	62	50.82
Učenik/ca	1	0.82
Student/kinja	4	3.28
Zaposlen/a	27	22.13
Penzionisan/a	28	22.95
<i>Ukupan broj članova porodice</i>		
jedan	29	23.77
dva	26	21.31
tri	26	21.31
četiri	23	18.85
pet	10	8.20
šest	4	3.28
sedam	2	1.64
osam	2	1.64

Kada je riječ o bračnom statusu pacijenata (Tabela 3), među njima je najviše bilo slobodnih (n = 75, odnosno 61.48%), a najmanje udovaca/ica (n = 4, tj. 3.28%). Najveći broj ispitanika (n = 88, 72.13%) živio je u urbanom okruženju. Najviše



ispitanika živjelo je u vlastitom smještaju (n = 111, 90.98%). S obzirom na najviši nivo obrazovanja, većina pacijenata imala je završenu srednju školu (n = 83, odnosno 68.03%), a najmanje magistarske studije (n = 1, odnosno 0.82%). U vezi sa nivoom obrazovanja, prosječan broj godina provedenih u obrazovanju iznosio je M = 12.38 (SD = 2.44). Nadalje, najveći broj pacijenata nije bio zaposlen (n = 62, tj. 50.82%), a samo jedna osoba (0.82%) u ovoj grupi bila je učenik/ca. Na kraju, najveći broj pacijenata naveo je da su oni jedini članovi njihove porodice (n = 29, 23.77%), a najmanji broj pacijenata da njihova porodica broji sedam, odnosno osam članova (n = 2, tj. po 1.64%).

*Tabela 4. Kliničke karakteristike pacijenata sa dijagnozom SchPS*

Kliničke varijable	Deskriptivne vrijednosti
<i>Broj hospitalizacija</i>	M (SD) 4.04 (4.49)
<i>Dijagnoza</i>	n (%)
F20 - shizofrenija	32 (26.23)
F22 – stalna sumanuta duševna oboljenja	3 (2.46)
F23 - akutna i prolazna duševna oboljenja	22 (18.03)
F25- shizoafektivna duševna oboljenja	14 (11.48)
F28 – drugo neorgansko duševno oboljenje	1 (0.82)
F29 – neorgansko duševno oboljenje	50 (40.98)
<i>Istorija porodičnih oboljenja</i>	n (%)
Da	92 (75.41)
Ne	30 (24.59)
<i>Pokušaj suicida</i>	n (%)
prisutan	71 (58.68)
odsutan	50 (41.32)
<i>Trajanje bolesti</i>	M (SD) 17.09 (10.92)
<i>Broj godina u vrijeme pojave bolesti</i>	M (SD) 25.64 (10.38)
<i>Trajanje neliječene psihoze</i>	M (SD) 2.37 (3.62)
<i>Tok bolesti</i>	n (%)
kontinuiran	84 (68.85)
epizodičan	38 (31.15)

Iz Tabele 4 može se očitati da su pacijenti, u prosjeku, hospitalizovani, 4.04 puta (SD = 4.49), a broj hospitalizacija bio je u rasponu od 0 do 24. Najveći broj pacijenata imao je dijagnozu F29 (neorgansko duševno oboljenje, n = 50, 40.98%), a samo jedan pacijent (0.82%) dijagnozu F28 (drugo neorgansko duševno oboljenje). Većina pacijenata ima porodičnu istoriju mentalnih poremećaja (n = 92, 75.41%). Kod većine pacijenata bio je prisutan rizik od suicida (n = 71, 58.68%). Trajanje bolesti bilo je, u prosjeku, 17.09 godina (SD = 10.92), a kretalo se u rasponu od jedne do 42 godine. Kada su se razboljeli, pacijenti su, u prosjeku, imali 25.64 godina (SD = 10.38), a raspon je iznosio 9 – 52 godine. Neliječena psihoza je, u prosjeku, trajala 2.37 godina (SD = 3.62), a maksimalno 19 godina. Kod većine pacijenata, utvrđeno je da bolest ima kontinuirani tok (n = 84, 68.85%).

Za potvrđivanje dijagnoze i ispitivanje razlika na M.I.N.I.-ju u, korišćen je  $\chi^2$  test, pri čemu su poređeni ispitanici sa i bez TR. Rezultati su prikazani u tabeli 5. Yatesova korekcija izvršena je prilikom ispitivanja razlika s obzirom na TR u okviru hipomanične epizode, bipolarnog poremećaja I, socijalne fobije, bulimije, nervoze, medicinskih/organskih/drogom izazvanih poremećaja i antisocijalnog poremećaja ličnosti. Hi-kvadrat test nije primijenjen kod zavisnosti i zloupotrebe alkohola i droga, anoreksije, nervoze i anoreksije tipa prejedanje/čišćenje, budući da nijedan ispitanik nije ispunio kriterijume ni za jednu od ovih dijagnoza.

Tabela 5. Dijagnoze (M.I.N.I.) s obzirom na TR

Dijagnostičke kategorije			TR		$\chi^2$
			Postoji	Ne postoji	
A	Velika depresivna epizoda	Prisutna	47	34	6.208*
		Odsutna	14	27	
B	Suicidalnost	Prisutna	47	30	10.175**
		Odsutna	14	31	
C	Manična epizoda	Prisutna	12	16	0.742
		Odsutna	49	45	
	Hipomanična epizoda	Prisutna	3	5	0.152
		Odsutna	58	55	
	Bipolarni poremećaj I	Prisutan	1	4	0.834
		Odsutan	60	57	
	Bipolarni poremećaj II	Prisutan	11	15	0.782
		Odsutan	50	46	
D	Panični poremećaj	Prisutan	16	10	1.760
		Odsutan	45	51	
E	Agorafobija	Prisutna	1	1	0.000
		Odsutna	60	60	
F	Socijalna fobija	Prisutna	9	1	5.338*
		Odsutna	52	60	
G	Opsesivno-kompulsivni poremećaj	Prisutan	11	7	1.043
		Odsutan	50	54	
H	Posttraumatski stresni poremećaj	Prisutan	4	4	0.000
		Odsutan	57	57	
I	Alkohol (zavisnost)	Prisutna	0	0	-
		Odsutna	61	61	
	Alkohol (zloupotreba)	Prisutna	0	0	-
		Odsutna	61	61	
J	Droge (zavisnost) – isključujući alkohol	Prisutna	0	0	-
		Odsutna	61	61	
	Droge (zloupotreba) – isključujući alkohol	Prisutna	0	0	-
		Odsutna	61	61	
K	Psihотиčni poremećaji	Prisutni	61	61	-
		Odsutni	0	0	
	Poremećaj raspoloženja sa psihotičnim obilježjima	Prisutan	9	20	-
		Odsutan	52	41	
L	Anoreksija nervoza	Prisutna	0	0	-
		Odsutna	61	61	
M	Bulimia nervoza	Prisutna	1	0	0.000
		Odsutna	60	61	
	Anoreksija, tip prejedanje/čišćenje	Prisutna	0	0	-
		Odsutna	61	61	
N	Generalizovani anksiozni poremećaj	Prisutan	9	8	0.068
		Odsutan	52	53	
O	Medicinski, organski, drogom izazivani poremećaji	Prisutni	57	54	0.400
		Odsutni	4	7	
P	Antisocijalni poremećaj ličnosti	Prisutan	7	5	0.092
		Odsutan	54	56	

\*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$

Iz tabele 5 jasno je da su tri rezultata bila statistički značajna. Velika depresivna epizoda bila je statistički značajno zastupljenija kod TRP ( $\chi^2 = 6.028$ ,  $p = .013$ ), kod 47 od njih 61 (što je 77.05% ovog poduzorka), u odnosu na NTRP (kod 34 od ukupno 61, tj. kod njih 55.74%).

Suicidalnost je takođe bila statistički značajno više zastupljena među TRP ( $\chi^2 = 10.175$ ,  $p = .001$ ), i bila je prisutna kod 47 od 61 ovih ispitanika, (77.05%) u odnosu na NTRP (30 od 61, što predstavlja 49.18% ovog poduzorka).

Razlike u učestalosti socijalne fobije takođe su bile statistički značajne ( $\chi^2 = 5.338$ ,  $p = .021$ ). Socijalna fobija bila je prisutna kod devet od 61 TRP (14.75%), ali samo kod jednog od 61 NTRP (1.64%).

### **1.1 Instrumenti**

Pouzdanost tipa unutrašnje konzistentnosti BPRS-a iznosila je  $\alpha = .851$ , što upućuje na veoma dobru pouzdanost ove skale.

Kada je riječ o CAINS-u, Cronbachov alfa koeficijent cijelog instrumenta bio je  $\alpha = .891$ , Skale motivacije i zadovoljstva  $\alpha = .900$ , a Skale ekspresije  $\alpha = .882$ . Sva tri koeficijenta takođe ukazuju na veoma dobru pouzdanost tipa unutrašnje konzistentnosti.

## **2. Komparacija distribucije polimorfizama kod ispitivane i kontrolne grupe**

U tabelama od 6 do 12 prikazani su rezultati testiranja prve hipoteze, pri čemu su upoređivane distribucije ispitivanih polimorfizama i haplotipova za COMT i DRD2 gen između IG i KG.

*Tabela 6. Prikaz distribucije alela polimorfizma rs4818 u genu COMT kod IG i KG*

Polimorfizmi	Grupa		Ukupno
	IG	KG	
Homozigotni aleli 1/1	49	18	67
Homozigotni aleli 2/2	17	15	32
Heterozigotni aleli 1/2	53	29	82
Ukupno	119	62	181

Hi-kvadrat test, primijenjen za ispitivanje razlika u distribuciji alela polimorfizma rs4818 (tabela 6), nije bio statistički značajan ( $\chi^2 = 3.932$ ,  $p = .140$ ), što znači da nije utvrđena drugačija distribucija u IG u odnosu na KG.

*Tabela 7. Prikaz distribucije alela polimorfizma rs4680 u genu COMT kod IG i KG*

Polimorfizmi	Grupa		Ukupno
	IG	KG	
Homozigotni aleli 1/1	30	14	44
Homozigotni aleli 2/2	26	17	43
Heterozigotni aleli 1/2	60	32	92
Ukupno	116	63	179

Na osnovu frekvencija prikazanih u tabeli 7, urađen je hi-kvadrat test, a njegov rezultat nije bio statistički značajan ( $\chi^2 = 0.582$ ,  $p = .748$ ). Dakle, ni ovdje se nijesu dovoljno razlikovale distribucije alela polimorfizma da bi razlike između poređenih grupa bile statistički značajne.

Tabela 8. Prikaz distribucije alela polimorfizma rs7412 u genu APOE kod IG i KG

Polimorfizmi	Grupa		Ukupno
	IG	KG	
Homozigotni aleli 1/1	102	55	157
Heterozigotni aleli 1/2	16	7	23
Ukupno	118	62	180

Ni na osnovu frekvencija prikazanih u tabeli 8 nije dobijen statistički značajan rezultat hi-kvadrat testa ( $\chi^2 = 0.188$ ,  $p = .665$ ).

Tabela 9. Prikaz distribucije alela polimorfizma rs1800497 u genu DRD2 kod IG i KG

Polimorfizmi	Grupa		Ukupno
	IG	KG	
Homozigotni aleli 1/1	5	3	8
Homozigotni aleli 2/2	81	40	121
Heterozigotni aleli 1/2	32	18	50
Ukupno	118	61	179

Hi-kvadrat test izračunat na osnovu podataka u tabeli 9 nije bio statistički značajan ( $\chi^2 = 0.178$ ,  $p = .914$ ).

Tabela 10. Prikaz distribucije alela polimorfizma rs1799732 u genu DRD2 kod IG i KG

Polimorfizmi	Grupa		Ukupno
	IG	KG	
Homozigotni aleli 1/1	64	54	118
Homozigotni aleli 2/2	1	1	2
Heterozigotni aleli 1/2	11	8	19
Ukupno	76	63	139

Hi-kvadrat test sproveden na osnovu analize frekvencija iz tabele 10 takođe nije bio statistički značajan ( $\chi^2 = 0.106$ ,  $p = .948$ ).

U nastavku su prikazani rezultati hi-kvadrat testa za razlike u učestalosti kombinacija genotipova (haplotipova) u okviru ispitivanih polimorfizama u genima COMT i DRD2 u IG i KG (tabele 11 i 12). U slučajevima kada je broj ispitanika kod kojih su detektovane neke kombinacije bio veoma mali hi-kvadrat test nije sproveden.

*Tabela 11. Razlike u distribuciji haplotipova polimorfizama rs4680 i rs4818 u COMT genu između IG i KG*

rs4680	rs4818		Grupa		$\chi^2$	p
			IG	KG		
Homozigotni aleli 1/1	Homozigotni aleli 1/1	Da	30	13	0.364	.546
		Ne	92	50		
Homozigotni aleli 2/2	Homozigotni aleli 2/2	Da	16	13	1.777	.182
		Ne	106	50		
Heterozigotni aleli 1/2	Heterozigotni aleli 1/2	Da	42	26	0.837	.360
		Ne	80	37		
Homozigotni aleli 1/1	Homozigotni aleli 2/2	Da	1	0	-	-
		Ne	121	63		
Homozigotni aleli 1/1	Heterozigotni aleli 1/2	Da	17	5	1.426	.232
		Ne	105	58		
Homozigotni aleli 2/2	Homozigotni aleli 1/1	Da	0	1	-	-
		Ne	122	62		
Homozigotni aleli 2/2	Heterozigotni aleli 1/2	Da	0	1	-	-
		Ne	122	62		
Heterozigotni aleli 1/2	Homozigotni aleli 1/1	Da	0	0	-	-
		Ne	122	63		
Heterozigotni aleli 1/2	Homozigotni aleli 2/2	Da	9	3	0.468	.494
		Ne	113	60		

Iz tabele 11 može se očitati da nije bilo statistički značajnih razlika između IG i KG u učestalosti navedenih haplotipova u okviru COMT gena. Vrijednosti  $\chi^2$ -statistika (za sve slučajeve gdje je sproveden dati test) kretale su se od 0.364 (za kombinaciju homozigotnih alela 1/1 rs4680 i rs4818) do 1.777 (kombinacija homozigotnih alela 2/2 u oba slučaja). Za sve slučajeve je dobijeno da je  $p > .05$ .

*Tabela 12. Razlike u distribuciji haplotipova polimorfizama rs1800497 i rs1799732 u DRD2 genu između IG i KG*

rs1800497	rs1799732		Grupa		$\chi^2$	p
			IG	KG		
Homozigotni aleli 1/1	Homozigotni aleli 1/1	Da	2	3	0.582	.446
		Ne	120	60		
Homozigotni aleli 2/2	Homozigotni aleli 2/2	Da	1	0	-	-
		Ne	121	63		
Heterozigotni aleli 1/2	Heterozigotni aleli 1/2	Da	2	1	-	-
		Ne	120	62		
Homozigotni aleli 1/1	Homozigotni aleli 2/2	Da	0	0	-	-
		Ne	122	63		
Homozigotni aleli 1/1	Heterozigotni aleli 1/2	Da	1	0	-	-
		Ne	121	63		
Homozigotni aleli 2/2	Homozigotni aleli 1/1	Da	40	33	6.677	.010*
		Ne	82	30		
Homozigotni aleli 2/2	Heterozigotni aleli 1/2	Da	8	7	1.156	.282
		Ne	114	56		
Heterozigotni aleli 1/2	Homozigotni aleli 1/1	Da	21	16	1.739	.187
		Ne	101	47		
Heterozigotni aleli 1/2	Homozigotni aleli 2/2	Da	0	1	-	-
		Ne	122	62		

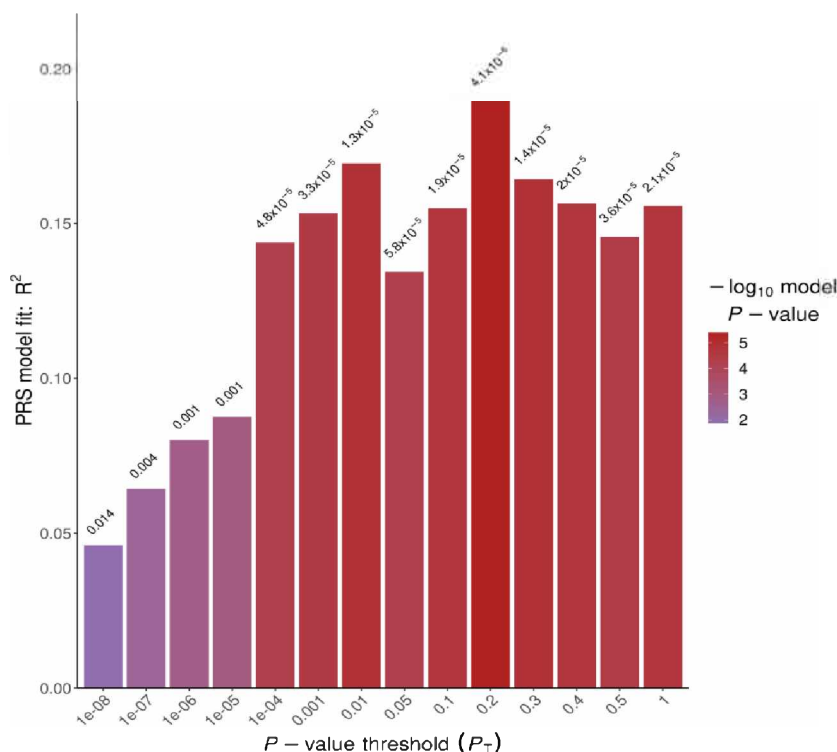
*\* u tabeli je prikazana vrijednost p zaokružena na tri decimale, p je iznosilo .0098 i bilo je manje od .01, kako je navedeno u interpretaciji koja slijedi*

Kada je riječ o ispitivanim haplotipovima DRD2 gena (tabela 12), dobijen je jedan statistički značajan rezultat, i to u vezi sa učestalošću kombinacije homozigotni aleli 2/2 (rs1800497) + homozigotni aleli 1/1 (rs1799732). Ova kombinacija je prisutna kod 40 od 122 (32.79%) ispitanika IG, kao i 33 od 63 (52.38%) ispitanika KG. Dakle, ona je statistički značajno učestalija među zdravom populacijom ( $\chi^2 = 6.677$ ,  $p < .01$ ).

U ostalim slučajevima razlike nijesu bile statistički značajne. Vrijednost hi-kvadrat statistike kretala se od 0.582 (izračunat nakon Yatesove korekcije, za kombinaciju homozigotni aleli 1/1 + homozigotni aleli 1/1) do 1.739 (za kombinaciju heterozigotni alel 1/2 + homozigotni alel 1/1).



## 2.1 Poligenski skor rizika (polygenic risk score - PRS)



*Grafikon 1. Rezultati analize PRS-a na ukupnom uzorku ispitanika (IG i KG). PRS je izračunat korišćenjem 14 pragova vrijednosti P (1, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, 0.05, 0.01, 0.001,  $1e-4$ ,  $1e-5$ ,  $1e-6$ ,  $1e-7$ ,  $1e-8$ ).*

Rezultati PRS analize govore o postojanju statistički značajnih razlika u PRS-u između IG i KG, što ukazuje na snažnu genetsku osnovu za razvoj shizofrenije u crnogorskoj populaciji.

PRS je za svakog ispitanika pojedinačno izračunat korišćenjem programa PRSice (v2.2.8), sa sumarnom statistikom najnovijih GWAS analiza povezanih sa shizofrenijom, koje su besplatno dostupne onlajn na *web* stranici Konzorcijuma za psihijatrijsku genomiku (PGC, <https://www.med.unc.edu/pgc/results-and-downloads>).

Ni u jednom od pet slučajeva distribucije polimorfizama analizirane grupe se nijesu razlikovale. Kod ispitivanja haplotipova za gene COMT i DRD2, pronađen

je statistički značajan rezultat u slučaju DRD2 gena. Stoga se može konstatovati da je prva hipoteza djelimično potvrđena.

### 3. Razlike u rezultatima na CAINS-u, BPRS-u i GAF-u u odnosu na polimorfizme i terapijsku rezistenciju

Kako bismo ispitali postoje li statistički značajne razlike na CAINS-u, BPRS-u i GAF-u u pogledu polimorfizama i TR ispitanika, sproveli smo složenu analizu varijanse. Rezultati za CAINS skalu su prikazani u tabeli 13. Na BPRS i GAF-u nijesu pronađene statistički značajne razlike u pogledu polimorfizama i TR.

*Tabela 13. Rezultati složene ANOVA-e za CAINS*

	Nezavisne varijable (faktori)	F
rs4818	Polimorfizmi	0.740
	TR	29.729***
	Interakcija (polimorfizmi x TR)	3.141*
rs4680	Polimorfizmi	3.534*
	TR	25.768***
	Interakcija (polimorfizmi x TR)	2.255
rs7412	Polimorfizmi	0.074
	TR	26.749***
	Interakcija (polimorfizmi x TR)	6.465*
rs1800497	Polimorfizmi	0.514
	TR	15.691***
	Interakcija (polimorfizmi x TR)	1.006
rs1799732	Polimorfizmi	0.501
	TR	7.709**
	Interakcija (polimorfizmi x TR)	0.098

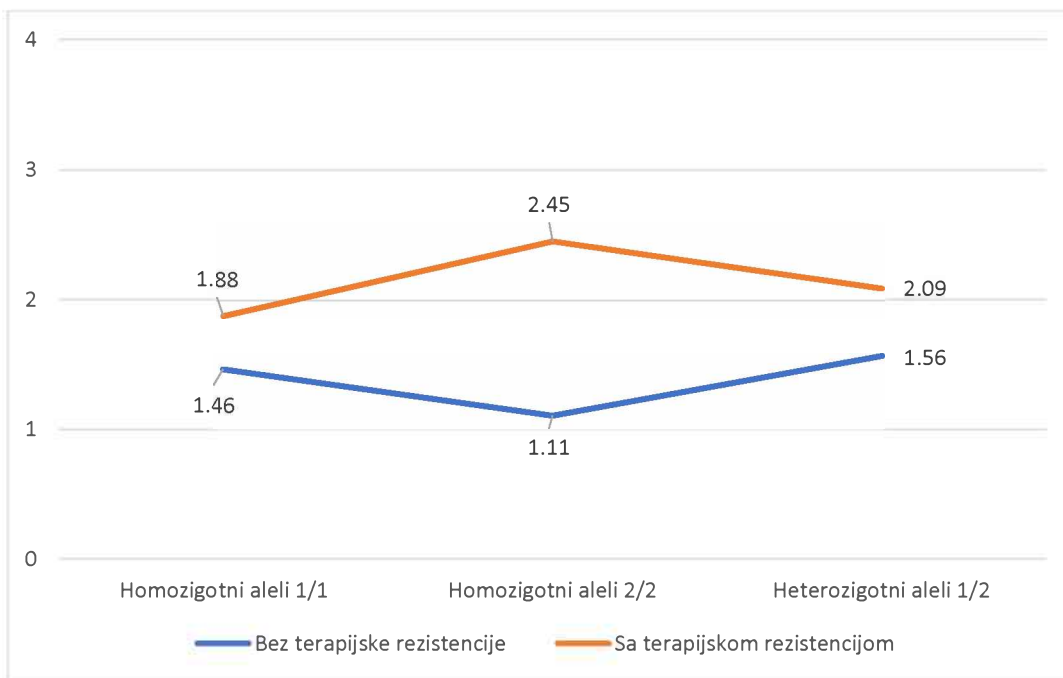
\*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$ ; \*\*\*  $p < .001$

Iz rezultata prikazanih u tabeli 13 vidi se da postoje statistički značajne razlike na CAINS-u, s obzirom na TR u svim slučajevima. Vrijednosti F-statistika kreću se od  $F = 7.709$  ( $p = .007$ ) za rs1799732 do  $F = 29.729$  ( $p = .000$ ) za rs4818. Drugim riječima, TRP imali su statistički značajno više prosječne rezultate na CAINS-u u

odnosu na NTRP (npr. za rs1799732:  $M = 2.03$  vs.  $M = 1.41$  i za rs4818:  $M = 2.06$  vs.  $M = 1.43$ ). Dakle, negativni simptomi bili su ozbiljniji kod ispitanika sa TRP.

Sledeći važan rezultat jeste statistički značajan efekat polimorfizama rs4680 na rezultate na CAINS-u ( $F = 3.534$ ,  $p = .033$ ). Aritmetička sredina rezultata na CAINS-u među osobama kod kojih su detektovani homozigotni aleli 1/1 bila je  $M = 1.61$ , kod onih sa homozigotnim alelima 2/2 aritmetička sredina je iznosila  $M = 1.52$ , a kod osoba sa heterozigotnim alelima 1/2 iznosila je  $M = 1.91$ . Budući da smo ovdje imali tri aritmetičke sredine, primijenjen je LSD (*post hoc*) test, na osnovu kojega je utvrđeno da statistički značajna razlika postoji između prve i treće, kao i druge i treće aritmetičke sredine. To znači da su osobe sa heterozigotnim alelima 1/2 imali statistički značajno ozbiljnije negativne simptome u odnosu na osobe sa homozigotnim alelima 1/1 i homozigotnim alelima 2/2. Kako razlika između druge i treće aritmetičke sredine nije bila statistički značajna, može se reći da se osobe sa homozigotnim alelima 1/1 i homozigotnim alelima 2/2 međusobno ne razlikuju po ozbiljnosti negativnih simptoma.

Još jedan rezultat odnosi se na statistički značajne efekte interakcije u dva slučaja – rs4818 ( $F = 3.141$ ,  $p = .047$ ) i rs7412 ( $F = 6.465$ ,  $p = .012$ ). Pomenuti efekti prikazani su na grafikonu 2 i, kasnije, grafikonu 3.



*Grafikon 2. Efekat interakcije rs4818 i TR na rezultate na CAINS-u*

Na grafikonu 2 može se uočiti da aritmetička sredina rezultata ispitanika sa homozigotnim alelima 2/2 (za rs4818) iznosi  $M = 2.45$  u grupi onih sa TR i da je najviša (druge dvije vrijednosti su  $M = 1.88$  i  $M = 2.09$ ), a da iznosi  $M = 1.11$  u grupi NTRP (gdje je najniža, budući da su druge dvije vrijednosti  $M = 1.46$  i  $M = 1.56$ ). Drugim riječima, u slučaju homozigotnih alela 2/2 primijećena je najveća razlika među TRP i NTRP u njihovim prosječnim rezultatima na CAINS-u. Posmatrajući grafikon slijeva nadesno (od rezultata za homozigotne alele 1/1 do rezultata za heterozigotne alele 1/2, primjećuje se da se u grupi TRP aritmetička sredina povećava, pa smanjuje, dok je u grupi NTRP ovaj trend obrnut.

U tabeli 14 prikazani su rezultati t-testa za nezavisne uzorke, kako bi se ispitale razlike u težini kliničke slike (koja je procjenjivana BPRS-om, CAINS-om i GAF-om), s obzirom na alele za rs4818 i rs4680 u COMT genu koje su bile detektovane kod najvećeg broja ispitanika.

*Tabela 14. Težina kliničke slike (BPRS, CAINS i GAF) u odnosu na haplotipove (rs4680 + rs4818) u COMT genu*

Skale	COMT (rs4680 + rs4818)	M	SD	T
BPRS	Homozigotni aleli 1/1 + Heterozigotni aleli 1/1	2.72	0.56	0.026
	Heterozigotni aleli 1/2 + Heterozigotni aleli 1/2	2.72	0.77	
CAINS	Homozigotni aleli 1/1 + Heterozigotni aleli 1/1	1.61	0.55	-2.470*
	Heterozigotni aleli 1/2 + Heterozigotni aleli 1/2	2.00	0.75	
GAF	Homozigotni aleli 1/1 + Heterozigotni aleli 1/1	52.77	12.75	0.972
	Heterozigotni aleli 1/2 + Heterozigotni aleli 1/2	50.24	9.35	

\*  $p < .05$

Iz tabele 14 vidi se da u slučaju BPRS-a nije bilo statistički značajnih razlika između grupa kod kojih su utvrđene pomenute kombinacije ( $t = 0.026$ ,  $p > .05$ ), kao ni u slučaju GAF-a ( $t = 0.972$ ,  $p > .05$ ). S druge strane, na CAINS-u je dobijena viša aritmetička sredina rezultata u grupi nosilaca heterozigotnih alela 1/2 za rs4680 i rs4818 ( $M = 2.00$ ), u odnosu na grupu nosilaca homozigotnih alela 1/1 za oba polimorfizma ( $M = 1.61$ ). Razlika između navedenih aritmetičkih sredina bila je statistički značajna ( $t = -2.470$ ,  $p = .016$ ). Viši rezultat na CAINS-u ukazuje na težu kliničku sliku u pogledu negativnih simptoma, tako da grupa ispitanika sa heterozigotnim alelima 1/2 rs4680 i rs4818 ima težu kliničku sliku nego grupa sa homozigotnim alelima 1/1.

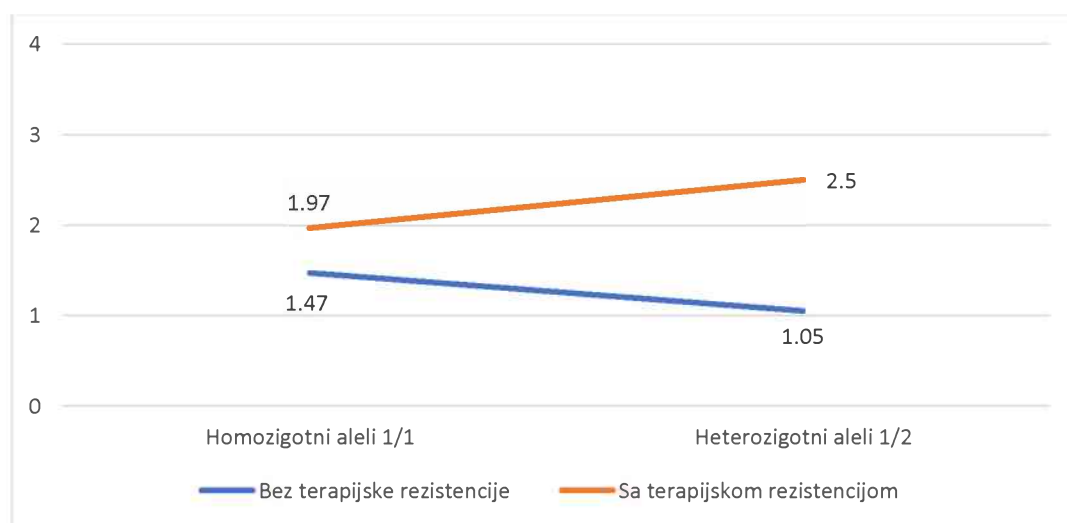
U tabeli 15 prikazani su rezultati t-testa za nezavisne uzorke kojim su upoređene najbrojnije grupe ispitanika sa određenim kombinacijama alela polimorfizama u okviru DRD2 gena, tj. rs1800497 + rs1799732. Riječ je o kombinacijama homozigotni aleli 2/2 + homozigotni aleli 1/1 (prva grupa za poređenje) i heterozigotni aleli 1/2 + homozigotni aleli 1/1 (druga grupa za poređenje).

*Tabela 15. Težina kliničke slike (BPRS, CAINS i GAF) u odnosu na haplotipove u okviru DRD2 gena*

Skale	DRD2 (rs1800497 + rs1799732)	M	SD	T
BPRS	Homozigotni aleli 2/2 + Heterozigotni aleli 1/1	2.51	0.54	-1.069
	Heterozigotni aleli 1/2 + Heterozigotni aleli 1/1	2.68	0.67	
	Heterozigotni aleli 1/2 + Heterozigotni aleli 1/1			
CAINS	Homozigotni aleli 2/2 + Heterozigotni aleli 1/1	1.67	0.83	0.012
	Heterozigotni aleli 1/2 + Heterozigotni aleli 1/1	1.67	0.68	
	Heterozigotni aleli 1/2 + Heterozigotni aleli 1/1			
GAF	Heterozigotni aleli 1/2 + Heterozigotni aleli 1/1	54.75	13.05	0.499
	Heterozigotni aleli 1/2 + Heterozigotni aleli 1/1	53.10	10.73	
	Heterozigotni aleli 1/2 + Heterozigotni aleli 1/1			

Pregledom tabele 15 može se konstatovati da ni u jednom slučaju razlike nijesu bile statistički značajne (vrijednosti t-statistika kretale su se od -1.069 za BPRS do 0.499 za GAF, za sve je vrijedilo  $p > .05$ ). Dakle, težina kliničke slike ne razlikuje se statistički značajno među grupama sa prvom i drugom navedenom kombinacijom.

Na grafikonu 3 prikazan je efekat interakcije rs7412 i TR na rezultate na CAINS-u.



*Grafikon 3. Efekat interakcije rs7412 i TR na rezultate na CAINS-u*

Na grafikonu 3 (rs7412 i TR) možemo uočiti da je razlika među aritmetičkim sredinama  $M = 1.97$  (ispitanici sa homozigotnim alelima 1/1 i TR) i  $M = 1.47$  (ispitanici sa homozigotnim alelima 1/1, ali bez TR) gotovo tri puta manja od razlike između  $M = 2.50$  (ispitanici sa heterozigotnim alelima 1/2 i TR) i  $M = 1.05$  (ispitanici sa heterozigotnim alelima 1/2, bez TR). Ovdje treba napomenuti da nije bilo ispitanika sa homozigotnim alelima 2/2 u okviru rs7412, pa su na grafikonu prikazane dvije umjesto tri kategorije alela.

U slučaju većine polimorfizama, nijesu dobijeni statistički značajni efekti. Izuzetak su analize sprovedene za rs4818 i rs4680, gdje su dobijene polne razlike u korist muškaraca (teža klinička slika). Dodatno, u slučaju rs4680, dobijen je statistički značajan efekat interakcije polimorfizma i pola.

U tabeli 16 prikazani su efekti polimorfizama, TR i njihove interakcije na rezultate na BPRS-u.

*Tabela 16. Rezultati složene ANOVA-e za BPRS*

	Nezavisne varijable (faktori)	F
rs4818	Polimorfizmi	0.085
	TR	34.332**
	Interakcija (polimorfizmi x TR)	1.072
rs4680	Polimorfizmi	1.620
	TR	34.523**
	Interakcija (polimorfizmi x TR)	1.038
rs7412	Polimorfizmi	0.898
	TR	20.212**
	Interakcija (polimorfizmi x TR)	0.230
rs1800497	Polimorfizmi	1.575
	TR	24.679**
	Interakcija (polimorfizmi x TR)	1.643
rs1799732	Polimorfizmi	0.883
	TR	12.401*
	Interakcija (polimorfizmi x TR)	0.998

\*  $p < .01$ ; \*\*  $p < .001$

Iz tabele 16 vidi se da je efekat TR na rezultate na BPRS-u bio statistički značajan u svim slučajevima. Vrijednost F-statistika kretala se od  $F = 12.401$  ( $p = .001$ ) za rs1799732 do  $F = 34.523$  ( $p = .000$ ) za rs4680. Grupa TRP postizala je statistički značajno više rezultate na BPRS-u u odnosu na NTRP (npr.  $M = 2.95$  vs.  $M = 2.27$  za rs4680 i  $M = 2.93$  vs.  $M = 2.30$  za rs1799732). Dakle, osobe sa TR imale su težu psihopatologiju.

S druge strane, efekti polimorfizama i interakcije polimorfizama sa TR ni u jednom slučaju nijesu bili statistički značajni.

U tabeli 17 prikazani su efekti polimorfizama, TR i njihove interakcije na rezultate na GAF-u.

*Tabela 17. Rezultati složene ANOVA-e za GAF*

	Nezavisne varijable (faktori)	F
rs4818	Polimorfizmi	0.630
	TR	177.458*
	Interakcija (polimorfizmi x TR)	1.556
rs4680	Polimorfizmi	0.724
	TR	222.609*
	Interakcija (polimorfizmi x TR)	1.764
rs7412	Polimorfizmi	0.564
	TR	93.970*
	Interakcija (polimorfizmi x TR)	0.236
rs1800497	Polimorfizmi	0.063
	TR	63.403*
	Interakcija (polimorfizmi x TR)	0.157
rs1799732	Polimorfizmi	0.429
	TR	57.219*
	Interakcija (polimorfizmi x TR)	0.673

\* $p < .001$



Slični rezultati dobijeni su za razlike na GAF-u (tabela 17). Naime, u svim slučajevima je efekat TR bio statistički značajan, počev od  $F = 57.219$ ,  $p = .000$  (za rs1799732) pa sve do  $F = 222.609$ ,  $p = .000$  (za rs4680). Grupa NTRP postizala je statistički značajno veće rezultate od grupe TRP (npr.  $M = 61.80$  vs.  $M = 43.14$  u slučaju rs1800497 i  $M = 62.26$  vs.  $M = 43.17$  u slučaju rs4680). Budući da viši rezultati na ovoj skali upućuju na viši nivo opšte funkcionalnosti, kod NTRP bilo je, generalno gledano, prisutno bolje funkcionisanje u odnosu na TRP.

Dobijeni rezultati ukazuju na to da je druga hipoteza potvrđena.

#### 4. Distribucija polimorfizama s obzirom na terapijsku rezistenciju pacijenata

U tabelama od 18 do 22 prikazani su rezultati testiranja treće hipoteze, pri čemu su upoređivane distribucije ispitivanih polimorfizama u genima COMT, DRD2 i APOE između TRP i NTRP.

*Tabela 18. Prikaz distribucije alela polimorfizma rs4818 u COMT genu kod TRP i NTRP*

Polimorfizmi	TR		Ukupno
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	28	20	48
Homozigotni aleli 2/2	10	7	17
Heterozigotni aleli 1/2	21	32	53
Ukupno	59	59	118

Kako je prikazano u tabeli 18, ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti alela polimorfizma rs4818 kod TRP i NTRP ( $\chi^2 = 4.146$ ,  $p = .126$ ).

*Tabela 19. Prikaz distribucije alela polimorfizma rs4680 u genu COMT kod TRP i NTRP*

Polimorfizmi	TR		Ukupno
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	17	13	30
Homozigotni aleli 2/2	13	13	26
Heterozigotni aleli 1/2	27	32	59
Ukupno	57	58	115

Na osnovu podataka u tabeli 19, utvrđeno je da ni ovdje ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti datih alela, s obzirom na TR ( $\chi^2 = 0.948$ ,  $p = .622$ ).

*Tabela 20. Prikaz distribucije alela polimorfizma rs7412 u genu APOE kod TRP i NTRP*

Polimorfizmi	TR		Ukupno
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	54	47	101
Heterozigotni aleli 1/2	5	11	16
Ukupno	59	58	117

Analizom frekvencija prikazanih u tabeli 20, nijesu utvrđene statistički značajne razlike u njihovoj distribuciji prilikom poređenja datih grupa ( $\chi^2 = 2.727$ ,  $p = .099$ ).

*Tabela 21. Prikaz distribucije alela polimorfizma rs1800497 u genu DRD2 kod TRP i NTRP*

Polimorfizmi	TR		Ukupno
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	3	2	5
Homozigotni aleli 2/2	40	41	81
Heterozigotni aleli 1/2	16	16	32
Ukupno	59	59	118

Distribucije alela polimorfizama rs1800497 nijesu se statistički značajno razlikovale u grupi TRP i NTRP ni u slučaju podataka prikazanih u tabeli 21 ( $\chi^2 = 0.212$ ,  $p = .899$ ).

*Tabela 22. Prikaz distribucije alela polimorfizma rs1799732 u genu DRD2 kod TRP i NTRP*

Polimorfizmi	TR		Ukupno
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	35	29	64
Homozigotni aleli 2/2	0	1	1
Heterozigotni aleli 1/2	5	6	11
Ukupno	40	36	76

Kada je riječ o podacima iz tabele 22, ni ovdje nijesu dobijene statistički značajne razlike ( $\chi^2 = 1.447$ ,  $p = .485$ ).

#### 4.1 Poređenje karakteristika pacijenata koji su izvršili teška krivična sa ostalim pacijentima iz uzorka u odnosu na ispitivane polimorfizme i terapijsku rezistenciju

Od 122 ispitanika, njih 21 (tj. 17.21% uzorka) je počinilo teško krivično djelo. U nastavku je hi-kvadrat testom ispitano da li se zastupljenost polimorfizama statistički značajno razlikuje kod pacijenata koji su počinili krivičnih djela (P-pKD) i ostalih pacijenata iz našeg uzorka (Ne-P-pKD) (Tabele 23-27).

*Tabela 23. Prikaz zastupljenosti alela polimorfizma rs4818 u genu COMT kod P-pKD i Ne-P-pKD*

Polimorfizmi	Grupa pacijenata		Ukupno
	P-pKD	Ne-P-pKD	
Homozigotni aleli 1/1	6	42	48
Homozigotni aleli 2/2	4	13	17
Heterozigotni aleli ½	11	42	53
Ukupno	21	97	118

Ispitivanjem razlika vezanih za zastupljenost alela polimorfizma rs4818 (Tabela 23), nije dobijen statistički značajan rezultat ( $\chi^2 = 1.619$ ,  $p = .445$ ), tj. nije dobijena različita distribucija alela u grupi P-pKD i Ne-P-pKD.

*Tabela 24. Prikaz zastupljenosti alela polimorfizma rs4680 u genu COMT kod P-pKD i Ne-P-pKD*

Polimorfizmi	Grupa pacijenata		Ukupno
	P-pKD	Ne-P-pKD	
Homozigotni aleli 1/1	4	26	30
Homozigotni aleli 2/2	5	21	26
Heterozigotni aleli 1/2	11	48	59
Ukupno	20	95	115

Imajući u vidu rezultate prikazane u tabeli 24 i hi-kvadrat test kojim su analizirani, ni u slučaju zastupljenosti alela polimorfizama rs4680 nijesu dobijene statistički značajne razlike ( $\chi^2 = 0.470$ ,  $p = .791$ ).

*Tabela 25. Prikaz zastupljenosti alela polimorfizma rs7412 u genu APOE kod P-pKD i Ne-P-pKD*

Polimorfizmi	Grupa pacijenata		Ukupno
	P-pKD	Ne-P-pKD	
Homozigotni aleli 1/1	18	83	101
Heterozigotni aleli 1/2	3	13	16
Ukupno	21	96	117

Razlike u zastupljenosti alela polimorfizama rs7412 (tabela 25) nijesu bile statistički značajne (nakon Yatesove korekcije:  $\chi^2 = 0.000$ ,  $p = 1.000$ ).

*Tabela 26. Prikaz zastupljenosti alela polimorfizma rs1800497 u genu DRD2 kod P-pKD i Ne-P-pKD*

Polimorfizmi	Grupa pacijenata		Ukupno
	P-pKD	Ne-P-pKD	
Homozigotni aleli 1/1	0	5	5
Homozigotni aleli 2/2	16	65	81
Heterozigotni aleli 1/2	5	27	32
Ukupno	21	97	118

Ni hi-kvadrat test kojim su analizirane frekvencije alela za polimorfizam rs1800497 u dvije grupe pacijenata (tabela 26) nije bio statistički značajan ( $\chi^2 = 1.398$ ,  $p = .497$ ).

*Tabela 27. Prikaz zastupljenosti alela polimorfizma rs1799732 u genu DRD2 kod P-pKD i Ne-P-pKD*

Polimorfizmi	Grupa pacijenata		Ukupno
	P-pKD	Ne-P-pKD	
Homozigotni aleli 1/1	7	57	64
Homozigotni aleli 2/2	0	1	1
Heterozigotni aleli 1/2	2	9	11
Ukupno	9	67	76

Na kraju, razlike u zastupljenosti alela polimorfizama rs1799732 (tabela 27) nijesu se pokazale kao statistički značajne ( $\chi^2 = 0.608$ ,  $p = .738$ ).

#### 4.2 Haplotipovi i terapijska rezistencija

Hi-kvadrat testom provjerene su razlike u postojanju TR s obzirom na kombinacije rs4680 i rs4818 (COMT, tabela 28), kao i rs1800497 i rs1799732 (DRD2, tabela 29).

*Tabela 28. Prisustvo TR u odnosu na haplotipove COMT gena (rs4680 i rs4818)*

rs4680	rs4818	broj	TR		$\chi^2$	p
			Ne	Da		
Homozigotni aleli 1/1	Homozigotni aleli 1/1	30	17	13	0.533	.465
Homozigotni aleli 2/2	Homozigotni aleli 2/2	16	9	7	0.250	.617
Heterozigotni aleli 1/2	Heterozigotni aleli 1/2	42	17	25	1.524	.217
Homozigotni aleli 1/1	Homozigotni aleli 2/2	1	1	0	-	-
Homozigotni aleli 1/1	Heterozigotni aleli 1/2	17	10	7	0.529	.467
Homozigotni aleli 2/2	Homozigotni aleli 1/1	0	0	0	-	-
Homozigotni aleli 2/2	Heterozigotni aleli 1/2	0	0	0	-	-
Heterozigotni aleli 1/2	Homozigotni aleli 1/1	0	0	0	-	-
Heterozigotni aleli 1/2	Homozigotni aleli 2/2	9	3	6	1.000	.317

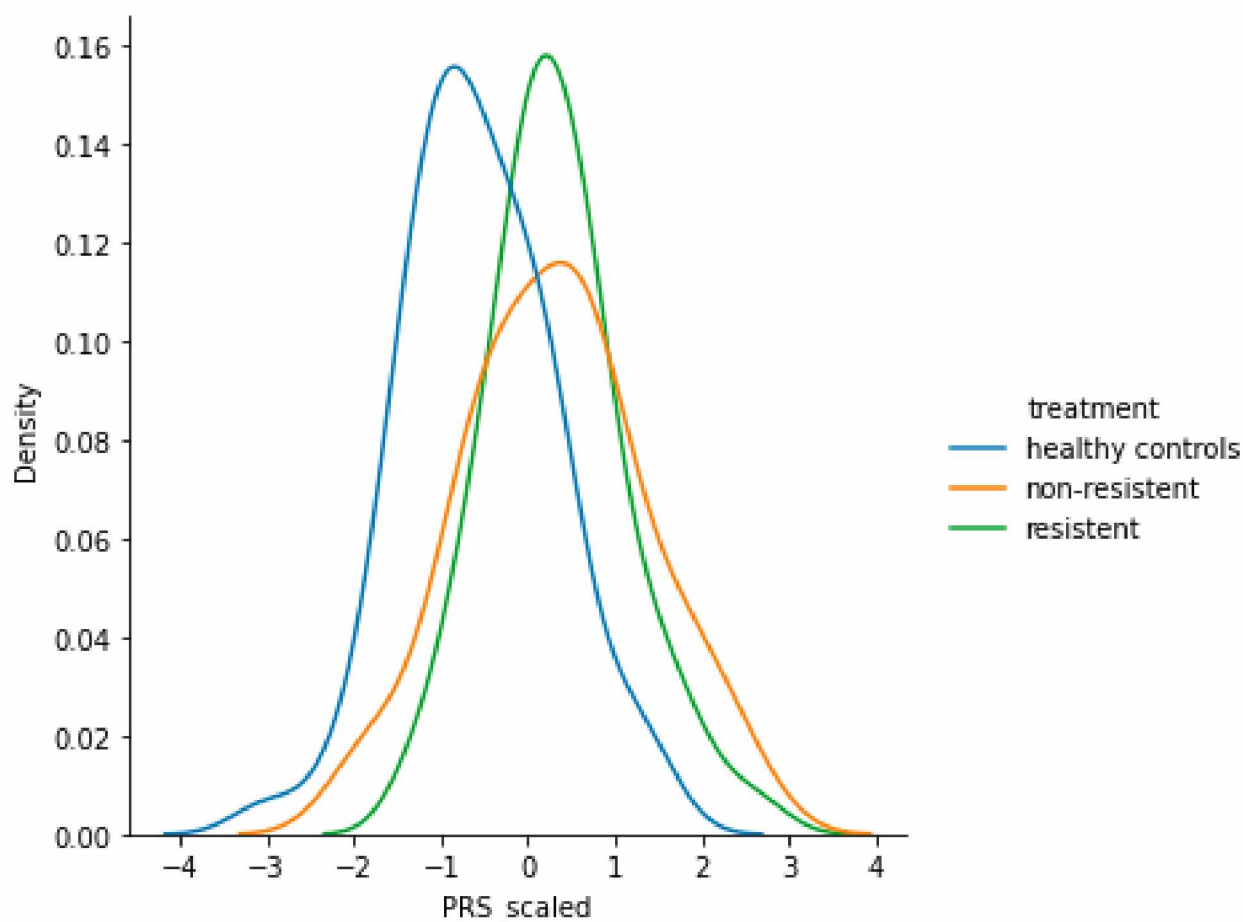
Kao što vidimo iz tabele 28, najučestaliju kombinaciju ( $n = 42$ ) činili su heterozigotni aleli 1/2 za rs4680 sa heterozigotnim alelima 1/2 za rs4818.

Za četiri kombinacije nije urađen hi-kvadrat test, budući da je samo jedan ispitanik imao četvrtu kombinaciju, a šestu, sedmu i osmu kombinaciju nije imao nijedan ispitanik. Sproveden je hi-kvadrat test i nijesu dobijene statistički značajne razlike s obzirom na TR (za sve slučajeve dobijeno je  $p > .05$ ).

*Tabela 29. Prisustvo TR u odnosu na haplotipove DRD2 gena (rs1800497 i rs1799732)*

rs1800497	rs1799732	broj	TR		$\chi^2$	p
			Ne	Da		
Homozigotni aleli 1/1	Homozigotni aleli 1/1	2	1	1	-	-
Homozigotni aleli 2/2	Homozigotni aleli 2/2	1	0	1	-	-
Heterozigotni aleli 1/2	Heterozigotni aleli 1/2	2	1	1	-	-
Homozigotni aleli 1/1	Homozigotni aleli 2/2	0	0	0	-	-
Homozigotni aleli 1/1	Heterozigotni aleli 1/2	1	0	1	-	-
Homozigotni aleli 2/2	Homozigotni aleli 1/1	40	22	18	0.400	.527
Homozigotni aleli 2/2	Heterozigotni aleli 1/2	8	4	4	-	-
Heterozigotni aleli 1/2	Homozigotni aleli 1/1	21	11	10	0.048	.827
Heterozigotni aleli 1/2	Homozigotni aleli 2/2	0	-	-	-	-

Urađena su dva hi-kvadrat testa koja nijesu rezultirala statistički značajnom razlikom u pogledu postojanja TR:  $\chi^2 = 0.400$  (homozigotni aleli 2/2 za rs1800497 + homozigotni aleli 1/1 za rs1799732) i  $\chi^2 = 0.048$  (heterozigotni aleli 1/2 za rs1800497 + homozigotni aleli 1/1 za rs1799732); za oba je, dakle, dobijeno da je  $p > .05$ .



Grafikon 4. Prikaz genetskog opterećenja izraženog PRS-om između KG, TRP i NTRP; (plava boja – KG, crvena boja – NTRP, zelena boja – TRP).

Na grafikonu 4 prikazana je distribucija sve tri grupe ispitanika (TRP, NTRP i KG) u odnosu na PRS. Rezultati analize nijesu pokazali statistički značajnu razliku između analiziranih grupa, ali se na grafikonu može zapaziti da TRP imaju veći trend genetskog opterećenja u odnosu na NTRP i KG.

Za grafički prikaz korišćena je „*distplot*“ komanda Pajton programskog jezika za prikaz univarijantnih distribucija koje se posmatraju.

U svih pet slučajeva, distribucije polimorfizama u genima nijesu se razlikovale s obzirom na to da li pacijentovo stanje ukazuje na postojanje ili odsustvo TR. Rezultati ukazuju na odbacivanje treće hipoteze.



## 5. Distribucija polimorfizama s obzirom na pol

### 5.1 Distribucija polimorfizama s obzirom na pol – muškarci

U tabelama od 30 do 34 prikazani su rezultati testiranja prvog dijela četvrte hipoteze, tj. su upoređivane su distribucije testiranih polimorfizama u genima COMT, DRD2 i APOE kod pacijenata muškog pola sa i bez TR.

*Tabela 30. Prikaz distribucije alela polimorfizma rs4818 u COMT genu kod pacijenata muškog pola sa i bez TR*

Polimorfizmi	TR		Ukupno
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	16	13	29
Homozigotni aleli 2/2	5	5	10
Heterozigotni aleli 1/2	13	21	34
Ukupno	34	39	73

U poduzorku pacijenata muškog pola nije dobijena statistički značajna razlika u distribuciji alela rs4818 (tabela 30) s obzirom na TR ( $\chi^2 = 1.859$  p = .395).

*Tabela 31. Prikaz distribucije alela polimorfizma rs4680 u COMT genu kod pacijenata muškog pola sa i bez TR*

Polimorfizmi	TR		Ukupno
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	10	9	19
Homozigotni aleli 2/2	6	9	15
Heterozigotni aleli 1/2	16	21	37
Ukupno	32	39	71

Statistički neznačajan rezultat dobijen je i za podatke prikazane u tabeli 31 ( $\chi^2 = 0.644$ ,  $p = .725$ ).

*Tabela 32. Prikaz distribucije alela polimorfizma rs7412 APOE gena kod pacijenata muškog pola sa i bez TR*

Polimorfizmi	TR		Ukupno
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	30	31	61
Heterozigotni aleli 1/2	4	8	12
Ukupno	34	39	73

Kada je riječ o alelima rs7412 (tabela 32), rezultat je takođe statistički neznačajan ( $\chi^2 = 1.012$ ,  $p = .314$ ).

*Tabela 33. Prikaz distribucije alela polimorfizma rs1800497 DRD2 gena kod pacijenata muškog pola sa i bez TR*

Polimorfizmi	TR		Ukupno
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	2	1	3
Homozigotni aleli 2/2	26	26	52
Heterozigotni aleli 1/2	6	12	18
Ukupno	34	39	73

Rezultat hi-kvadrat testa za alele rs1800497 (tabela 33) nije bio statistički značajan ( $\chi^2 = 2.000$ ,  $p = .368$ ).

*Tabela 34. Prikaz distribucije alela polimorfizma rs1799732 DRD2 gena kod pacijenata muškog pola sa i bez TR*

Polimorfizmi	TR		Ukupno
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	18	18	36
Homozigotni aleli 2/2	0	1	1
Heterozigotni aleli 1/2	3	4	7
Ukupno	21	23	44

Na kraju, dobijen je i statistički neznačajan rezultat za alele polimorfizma rs1799732 (tabela 34);  $\chi^2 = 1.054$ ,  $p = .590$ .

## 5.2 Distribucija polimorfizama s obzirom na pol – žene

U tabelama od 35 do 39 prikazani su rezultati testiranja drugog dijela četvrte hipoteze, tj. su upoređivane su distribucije testiranih polimorfizama u genima COMT, DRD2 i APOE kod pacijenata ženskog pola sa i bez TR.

*Tabela 35. Prikaz distribucije alela polimorfizma rs4818 COMT gena kod pacijenata ženskog pola sa i bez TR*

Polimorfizmi	TR		Ukupno
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	12	7	19
Homozigotni aleli 2/2	5	2	7
Heterozigotni aleli 1/2	8	11	19
Ukupno	25	20	45

Na poduzorku pacijenata ženskog pola, nije dobijena statistički značajna razlika u distribuciji alela za rs4818 (tabela 35), u odnosu na TR ( $\chi^2 = 2.551$ ,  $p = .279$ ).

*Tabela 36. Prikaz distribucije alela polimorfizma rs4680 COMT gena kod pacijenata ženskog pola sa i bez TR*

Polimorfizmi	TR		Ukupno
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	7	4	11
Homozigotni aleli 2/2	7	4	11
Heterozigotni aleli 1/2	11	11	22
Ukupno	25	19	44

Hi-kvadrat test izračunat za podatke iz tabele 36 nije bio statistički značajan ( $\chi^2 = 0.834$ ,  $p = .659$ ).

*Tabela 37. Prikaz distribucije alela polimorfizma rs7412 APOE gena kod pacijenata ženskog pola sa i bez TR*

Polimorfizmi	TR		Ukupno
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	24	16	40
Heterozigotni aleli 1/2	1	3	4
Ukupno	25	19	44

Ni hi-kvadrat test čija je vrijednost dobijena na osnovu podataka prikazanih u tabeli 37 nije bio statistički značajan ( $\chi^2 = 1.816$ ,  $p = .178$ ).

*Tabela 38. Prikaz distribucije alela polimorfizma rs1800497DRD2 gena kod pacijenata ženskog pola sa i bez TR*

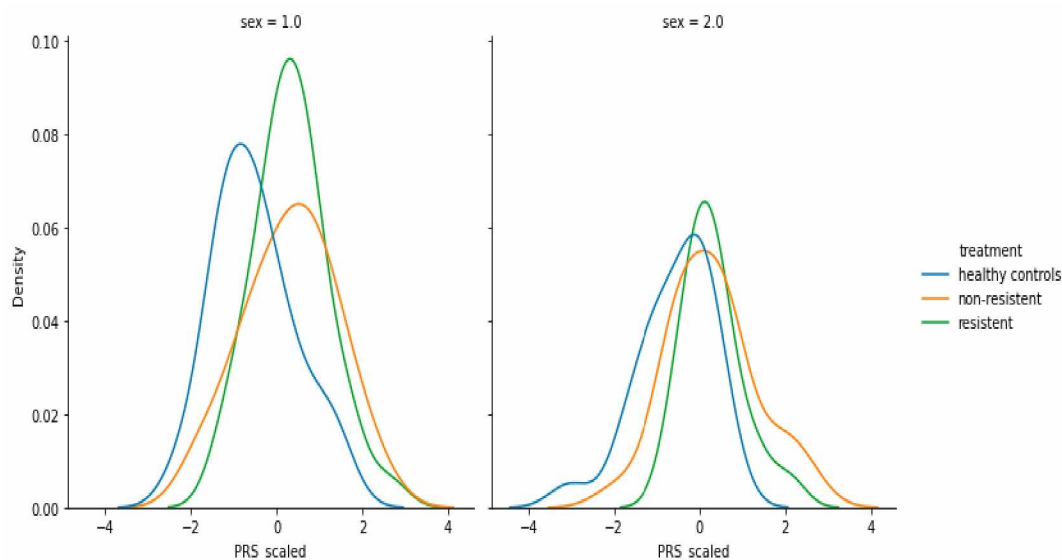
Polimorfizmi	TR		Ukupno
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	1	1	2
Homozigotni aleli 2/2	14	15	29
Heterozigotni aleli 1/2	10	4	14
Ukupno	25	20	45

Nije bilo statistički značajnog rezultata ni kada je riječ o alelima polimorfizma rs1800497 ( $\chi^2 = 2.076$ ,  $p = .354$ ; tabela 38).

*Tabela 39. Prikaz distribucije alela polimorfizma rs1799732 DRD2 gena kod pacijenata ženskog pola sa i bez TR*

Polimorfizmi	TR		Ukupno
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	17	11	28
Heterozigotni aleli 1/2	2	2	4
Ukupno	19	13	32

Na kraju, ni u analizi podataka u vezi sa alelima polimorfizma rs1799732 (tabela 39) nije dobijen statistički značajan rezultat ( $\chi^2 = 0.167$ ,  $p = .683$ ).



*Grafikon 5. Prikaz genetskog opterećenja koristeći PRS između TRP, NTRP i KG u odnosu na pol (sex 1 – muškarci, sex 2 – žene; plava boja – KG, crvena boja – NTRP, zelena boja – TRP).*

Na grafikonu 5 se vidi da analiza PRS nije pokazala statistički značajnu razliku u genetskom opterećenju između muškaraca i žena u pogledu rizika od nastanka shizofrenije.

Za grafički prikaz korišćena je „*distplot*“ komanda Pajton programskog jezika za prikaz univarijantnih distribucija koje se posmatraju.

Imajući u vidu rezultate dobijene kako u poduzorku muškaraca tako i žena, može se konstatovati da ne postoje statistički značajne specifičnosti u distribuciji svih analiziranih polimorfizama, kao i PRS-a u odnosu na pol. Ovakav rezultat ukazuje na to da četvrta hipoteza nije potvrđena.

### **5.3 Polimorfizmi, pol i bezbjednost primjene antipsihotika**

Viši skorovi indeksa efikasnosti ukazuju na slabiji TO i više neželjenih dejstava lijekova, odnosno nižu bezbjednost primjene antipsihotika. I u ovom slučaju je sprovedena serija složenih analiza varijanse.

*Tabela 40. Indeks efikasnosti lijekova u odnosu na distribuciju alela polimorfizma rs4818 i pol ispitanika*

Polimorfizmi	Pol	M	SD
Homozigotni aleli 1/1	Muški	5.48	2.91
	Ženski	4.63	2.39
Homozigotni aleli 2/2	Muški	5.60	1.71
	Ženski	3.43	3.05
Heterozigotni aleli 1/2	Muški	6.59	2.68
	Ženski	4.26	2.13
Ukupno	Muški	6.01	2.69
	Ženski	4.29	2.37

Kada je riječ o indeksu efikasnosti lijekova, efekat alela polimorfizma rs4818 nije bio statistički značajan ( $F = 0.813$ ,  $p = .446$ ), kao ni interakcija polimorfizama i pola ( $F = 1.056$ ,  $p = .351$ ). Utvrđen je statistički značajan efekat pola ( $F = 10.510$ ,  $p = .002$ ). Iz tabele 40 vidi se da je, u prosjeku, indeks efikasnosti imao višu vrijednost u uzorku muškaraca ( $M = 6.01$ ) nego u uzorku žena ( $M = 4.29$ ). Više vrijednosti ukazuju na slabiji TO i više neželjenih efekata lijekova.

*Tabela 41. Indeks efikasnosti lijekova u odnosu na alele polimorfizma rs4680 i pol ispitanika*

Polimorfizmi	Pol	M	SD
Homozigotni aleli 1/1	Muški	5.74	2.81
	Ženski	5.36	2.42
Homozigotni aleli 2/2	Muški	5.60	2.56
	Ženski	3.36	2.77
Heterozigotni aleli 1/2	Muški	6.32	2.78
	Ženski	4.09	1.97
Ukupno	Muški	6.01	2.72
	Ženski	4.23	2.36

Analiza varijanse podataka prikazanih u tabeli 41 rezultirala je statistički neznačajnim efektima polimorfizama rs4680 ( $F = 1.191$ ,  $p = .308$ ) i njihove interakcije sa polom ( $F = 1.342$ ,  $p = .266$ ). Kao i u prethodnim slučaju, dobijen je statistički značajan efekat pola ( $F = 9.396$ ,  $p = .003$ ). Muškarci su imali više

rezultate ( $M = 6.01$ ) nego žene ( $M = 4.23$ ), odnosno, slabiji TO i izraženije neželjene efekte.

*Tabela 42. Indeks efikasnosti lijekova u odnosu na alele polimorfizma rs7412 i pol ispitanika*

Polimorfizmi	Pol	M	SD
Homozigotni aleli 1/1	Muški	6.07	2.58
	Ženski	4.12	2.28
Heterozigotni aleli 1/2	Muški	5.75	3.33
	Ženski	5.25	3.30
Ukupno	Muški	6.01	2.69
	Ženski	4.23	2.36

ANOVA sprovedena na podacima iz tabele 42 nije rezultirala statistički značajnim efektima alela rs7412 ( $F = 0.262$ ,  $p = .610$ ), pola ( $F = 2.379$ ,  $p = .126$ ), niti njihove interakcije ( $F = 0.829$ ,  $p = .365$ ).

*Tabela 43. Indeks efikasnosti lijekova u odnosu na alele polimorfizma rs1800497 i pol ispitanika*

Polimorfizmi	Pol	M	SD
Homozigotni aleli 1/1	Muški	7.33	2.31
	Ženski	5.00	0.00
Homozigotni aleli 2/2	Muški	6.10	2.82
	Ženski	4.48	2.36
Heterozigotni aleli 1/2	Muški	5.56	2.36
	Ženski	4.07	2.46
Ukupno	Muški	6.01	2.69
	Ženski	4.38	2.32

Iz tabele 43 možemo očitati da efekat alela polimorfizma rs1800497 nije bio statistički značajan ( $F = 0.734$ ,  $p = .482$ ), efekat pola bio je statistički značajan ( $F = 4.368$ ,  $p = .039$ ), dok interakcija nije bila statistički značajna ( $F = 0.057$ ,  $p = .945$ ). Budući da je aritmetička sredina rezultata muškaraca bila  $M = 6.01$ , a žena  $M = 4.38$ , jasno je da su lijekovi u statistički značajno većoj mjeri ometali funkcionisanje muškaraca.



*Tabela 44. Indeks efikasnosti lijekova u odnosu na alele polimorfizma rs1799732 i pol ispitanika*

Polimorfizmi	Pol	M	SD
Homozigotni aleli 1/1	Muški	5.92	2.83
	Ženski	4.14	2.24
Homozigotni aleli 2/2	Muški	6.00	-
	Ženski	-	-
Heterozigotni aleli ½	Muški	6.14	1.77
	Ženski	4.75	1.89
Ukupno	Muški	5.95	2.64
	Ženski	4.22	2.18

U analizu varijanse su ovdje, osim pola, uključeni prvi i treći alel polimorfizma rs1799732 (tabela 44). Rezultati ukazuju na statistički neznačajne efekte polimorfizma ( $F = 0.242$ ,  $p = .624$ ), pola ( $F = 3.500$ ,  $p = .065$ ) i njihove interakcije ( $F = 0.051$ ,  $p = .823$ ).

Dio pete hipoteze koji se odnosi na efekat polimorfizama na procjenu bezbjednosti primjene antipsihotika nije dokazan. Drugi dio ove hipoteze biće provjeren u nastavku, kada će se ispitati njihov efekat na biokemijske parametre (nivo hormona i lipida).

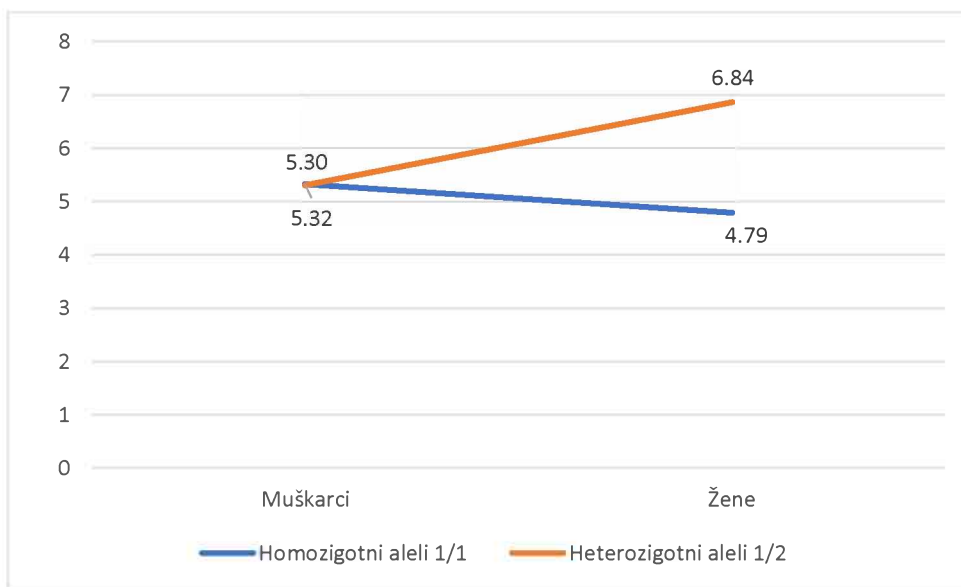
## **6. Polimorfizmi, pol i biokemijski parametri**

Za potrebe ovog dijela rezultata sprovedeno je više složenih analiza varijanse. S obzirom da je veliki broj ostalih rezultata bio statistički neznačajan, prikazani su rezultati F-testa, kao i aritmetičke sredine u slučajevima u kojima su dobijeni statistički značajni rezultati.

## 6.1 Lipidi

### 6.1.1 Holesterol

Rezultati složene analize varijanse nijesu bili statistički značajni (u zagradama su, redom, F-testovi i značajnost efekata polimorfizama, pola i njihove interakcije) u slučaju: rs4818 ( $F = 1.950$ ,  $p = .147$ ;  $F = 2.046$ ,  $p = .156$ ;  $F = 0.200$ ,  $p = .819$ ), rs4680 ( $F = 1.795$ ,  $p = .171$ ;  $F = 0.629$ ,  $p = .429$ ;  $F = 1.735$ ,  $p = .182$ ), rs7412 ( $F = 2.130$ ,  $p = .147$ ;  $F = 0.934$ ,  $p = .336$ ;  $F = 0.112$ ,  $p = .739$ ), rs1800497 ( $F = 0.561$ ,  $p = .572$ ;  $F = 0.817$ ,  $p = .368$ ;  $F = 0.055$ ,  $p = .946$ ). Efekat polimorfizma rs1799732 nije bio statistički značajan ( $F = 1.711$ ,  $p = .195$ ), ali jesu efekat pola ( $F = 6.748$ ,  $p = .012$ ; pri čemu su žene, u prosjeku, imale viši nivo holesterola nego muškarci,  $M = 5.50$  vs.  $M = 5.24$ ) i efekat interakcije polimorfizma i pola ( $F = 7.003$ ,  $p = .010$ ). Grafikon 6 predstavlja prikaz ove interakcije.



*Grafikon 6. Efekat interakcije polimorfizma rs1799732 i pola na nivo holesterola*

Sa grafikona 6 se očitava da su muškarci i žene sa homozigotnim alelima 1/1, u prosjeku, imali gotovo jednak nivo holesterola,  $M = 5.32$  (muškarci) vs.  $M = 5.30$

(žene). Međutim, u grupi ispitanika sa heterozigotnim alelima 1/2 žene su imale više nivoe holesterola ( $M = 6.84$ ), u odnosu na muškarce ( $M = 4.39$ ).

### 6.1.2 Trigliceridi (TGL)

Efekat polimorfizma rs4818 nije bio statistički značajan ( $F = 0.666$ ,  $p = .516$ ), kao što nijesu bili ni efekat pola ( $F = 2.171$ ,  $p = .144$ ) ni interakcije, premda je njena značajnost bila veoma blizu granične ( $F = 2.988$ ,  $p = .055$ ). S druge strane, efekat polimorfizama rs4680 bio je statistički značajan ( $F = 3.341$ ,  $p = .039$ ). Aritmetičke sredine nivoa TGL po svakom alelu polimorfizma rs4680 bile su:  $M = 1.74$  (homozigotni aleli 1/1),  $M = 2.00$  (homozigotni aleli 2/2) i  $M = 2.40$  (heterozigotni aleli 1/2). *Post hoc* provjerom (LSD test) utvrđeno je da statistički značajna razlika zapravo postoji između prve i treće aritmetičke sredine ( $p = .023$ ). Dakle, pacijenti sa heterozigotnim alelima 1/2 imaju statistički značajno više nivoe TGL od pacijenata sa homozigotnim alelima 1/1. Efekat pola nije bio statistički značajan ( $F = 2.512$ ,  $p = .116$ ), dok je značajnost efekta interakcije polimorfizama rs4680 i pola bila gotovo jednaka graničnoj vrijednosti ( $F = 3.056$ ,  $p = .051$ ). Kada su analizirani aleli polimorfizma rs7412, nijesu dobijeni statistički značajni efekti: polimorfizma ( $F = 3.702$ ,  $p = .057$ ), pola ( $F = 0.000$ ,  $p = .990$ ), niti njihove interakcije ( $F = 0.222$ ,  $p = .638$ ). Analiza rs1800497 nije rezultirala statistički značajnim efektima polimorfizma ( $F = 1.196$ ,  $p = .307$ ), pola ( $F = 2.306$ ,  $p = .132$ ) ni njihove interakcije ( $F = 1.482$ ,  $p = .232$ ), kao ni analiza u slučaju rs1799732: efekti polimorfizma ( $F = 0.521$ ,  $p = .473$ ), pola ( $F = 0.519$ ,  $p = .474$ ), njihove interakcije ( $F = 0.034$ ,  $p = .855$ ).

### 6.1.3 HDL holesterol

Analizom varijanse utvrđeno je da efekat polimorfizma rs4818 na nivo HDL holesterola nije bio statistički značajan ( $F = 0.139$ ,  $p = .871$ ), kao ni interakcija između pola i polimorfizma ( $F = 1.487$ ,  $p = .231$ ). Neznačajni efekti polimorfizma i interakcije dobijeni su i u slučaju rs4680 (za polimorfizam:  $F = 1.058$ ,  $p = .351$  i za interakciju:  $F = 2.275$ ,  $p = .108$ ), rs7412 (za polimorfizam:  $F = 0.202$ ,  $p = .654$  i

za interakciju:  $F = 0.189$ ,  $p = .665$ ), rs1800497 (za polimorfizam:  $F = 0.136$ ,  $p = .873$  i za interakciju:  $F = 0.623$ ,  $p = .538$ ), kao i rs1799732 (za polimorfizam:  $F = 0.755$ ,  $p = .388$  i za interakciju:  $F = 1.002$ ,  $p = .321$ ).

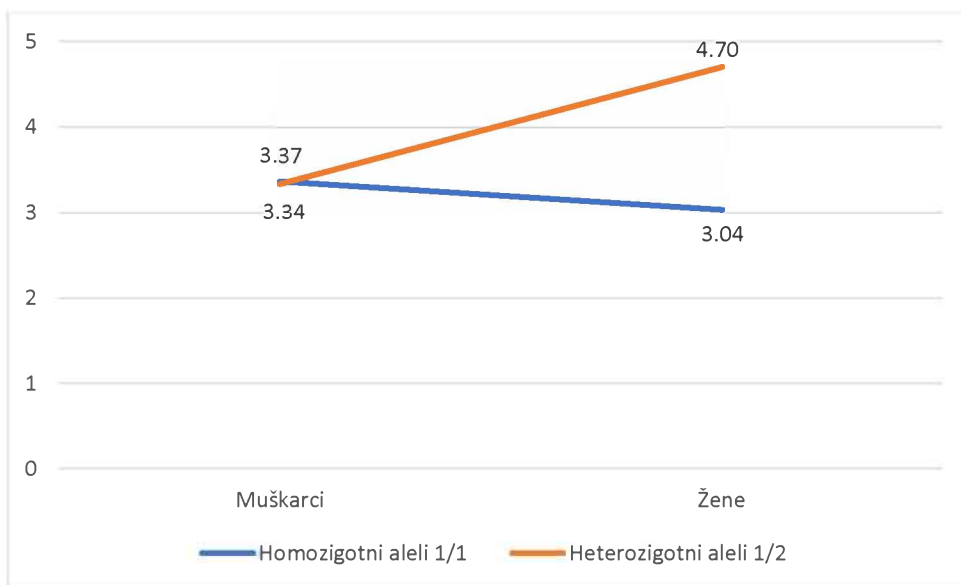
Međutim, u svim slučajevima efekat pola bio je statistički značajan, pri čemu je kod žena, u prosjeku, izmjeren viši nivo HDL holesterola:  $M = 1.29$  vs.  $M = 1.03$ ,  $F = 25.006$ ,  $p = .000$  (rs4818),  $M = 1.28$  vs.  $M = 1.03$ ,  $F = 26.479$ ,  $p = .000$  (rs4680),  $M = 1.03$  vs.  $M = 1.28$ ,  $F = 10.680$ ,  $p = .001$  (rs7412),  $M = 1.03$  vs.  $M = 1.29$ ,  $F = 10.992$ ,  $p = .001$  (rs1800497) i  $M = 1.27$  vs.  $M = 1.02$ ,  $F = 12.875$ ,  $p = .001$  (rs1799732).

#### **6.1.4 LDL holesterol**

Analizom varijanse nijesu dobijeni statistički značajni glavni efekti (tj. efekti polimorfizama i pola) ni efekti interakcije za rs4818 (redom:  $F = 1.968$ ,  $p = 0.145$ ;  $F = 1.115$ ,  $p = .293$  i  $F = 0.352$ ,  $p = .704$ ), niti za rs4680 (redom:  $F = 1.960$ ,  $p = 0.146$ ;  $F = 0.086$ ,  $p = .770$  i  $F = 2.712$ ,  $p = .071$ ). Dobijen je statistički značajan efekat polimorfizma rs7412 na nivo LDL holesterola ( $F = 5.131$ ,  $p = .026$ ). Aritmetička sredina nivoa LDL holesterola kod ispitanika kod kojih su detektovani homozigotni aleli 1/1 bila je  $M = 3.38$ , a kod ispitanika sa heterozigotnim alelima 1/2  $M = 2.72$ . Dakle, prva grupa ispitanika je, u prosjeku, imala viši nivo LDL holesterola. Efekat pola nije bio statistički značajan ( $F = 0.216$ ,  $p = .643$ ) kao ni efekat interakcije ( $F = 0.019$ ,  $p = .890$ ). Analizom rs1800497 utvrđeno je da nije bilo statističkih efekata: polimorfizma ( $F = 0.580$ ,  $p = .562$ ), pola ( $F = 0.658$ ,  $p = .419$ ), ni njihove interakcije ( $F = 0.129$ ,  $p = .879$ ). U slučaju rs1799732, nije dobijen statistički značajan efekat polimorfizma ( $F = 2.665$ ,  $p = .107$ ), ali jeste pola ( $F = 6.611$ ,  $p = 0.012$ ) i njihove interakcije ( $F = 7.068$ ,  $p = .010$ ). Žene su, u prosjeku, imale viši nivo LDL holesterola ( $M = 3.51$ ) u odnosu na muškarce ( $M = 3.32$ ). Interakcija je prikazana na grafikonu 7.

Sa grafikona 7 primjećuje se da su muškarci i žene sa homozigotnim alelima 1/1 imali sličan nivo LDL holesterola (muškarci:  $M = 3.37$ , žene:  $M = 3.34$ ), međutim,

u grupi ispitanika sa heterozigotnim alelima 1/2, žene su imale viši nivo LDL-a ( $M = 4.70$ ) nego muškarci ( $M = 3.04$ ).

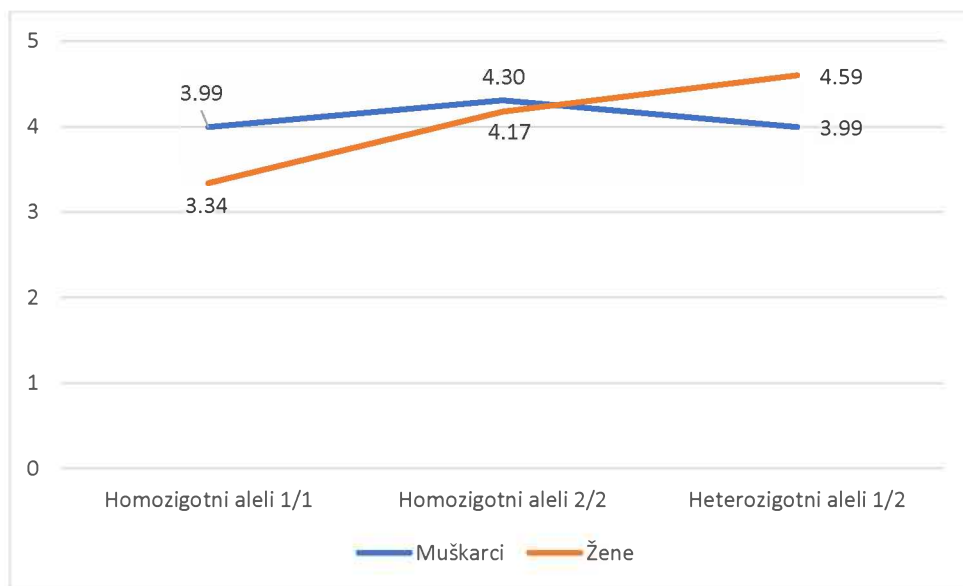


Grafikon 7. Efekat interakcije polimorfizma rs1799732 i pola na nivo LDL holesterola

#### 6.1.5 Non-HDL holesterol

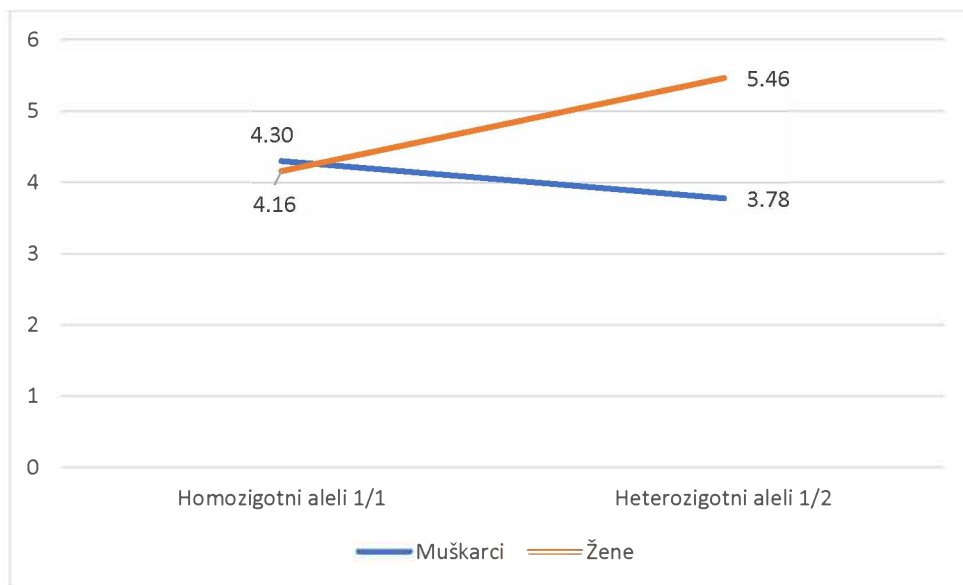
Nije bilo statistički značajnih efekata polimorfizma rs4818 ( $F = 1.304$ ,  $p = .276$ ), pola ( $F = 0.192$ ,  $p = .662$ ) niti njihove interakcije ( $F = 0.006$ ,  $p = .994$ ) na nivo non-HDL holesterola kod ispitanika. Kada se analizira rs4860, dobija se njegov statistički značajan efekat ( $F = 3.237$ ,  $p = .043$ ). Aritmetičke sredine nivoa non-HDL holesterola bile su:  $M = 3.75$  (homozigotni aleli 1/1),  $M = 4.24$  (homozigotni aleli 2/2) i  $M = 4.21$  (heterozigotni aleli 1/2). Ipak, *post hoc* analizom (LSD test) samo je razlika između prve i treće aritmetičke sredine bila dovoljno velika da njena značajnost bude blizu granične vrijednosti ( $p = .062$ ), ali ne i statistički značajna. Efekat pola nije bio statistički značajan ( $F = 0.066$ ,  $p = .797$ ), ali jeste efekat interakcije ( $F = 3.283$ ,  $p = .041$ ). Interakcija polimorfizma rs4680 predstavljena je grafički (Grafikon 8). Na grafikonu 8 može se primijetiti da je

nivo non-HDL holesterola, u prosjeku viši kod muškaraca ( $M = 3.99$ ) nego kod žena ( $M = 3.34$ ) u slučaju da su kod njih detektovani homozigotni aleli 1/1. Međutim, kod ispitanika sa heterozigotnim alelima 1/2, žene imaju viši nivo non-HDL holesterola ( $M = 4.59$ ) od muškaraca ( $M = 3.99$ ).



*Grafikon 8. Efekat interakcije polimorfizma rs4680 i pola na nivo non-HDL holesterola*

U slučaju rs7412, nijedan efekat nije bio statistički značajan, za efekat polimorfizma dobijeno je:  $F = 2.247$ ,  $p = .137$ ; pola:  $F = 0.082$ ,  $p = .776$  i interakcije:  $F = 0.013$ ,  $p = .908$ . Ni u slučaju rs1800497 nije bilo statistički značajnih efekata: polimorfizma ( $F = 0.281$ ,  $p = .755$ ), pola ( $F = 0.084$ ,  $p = .773$ ), niti njihove interakcije ( $F = 0.000$ ,  $p = 1.000$ ). Analizom rs1799732, dobijen je statistički neznačajan efekat polimorfizma ( $F = 0.999$ ,  $p = .321$ ), efekat pola čija je značajnost bila veoma blizu granične ( $F = 3.869$ ,  $p = .053$ ) i statistički značajan efekat interakcije, što je prikazano na grafikonu 9 ( $F = 5.337$ ,  $p = .024$ ).



*Grafikon 9. Efekat interakcije polimorfizma rs1799732 i pola na nivo non-HDLholesterola*

Na grafikonu 9 može se vidjeti da su u grupi sa homozigotnim alelima 1/1 muškarci, u prosjeku, imali nešto viši nivo non-HDL holesterola ( $M = 4.30$ ) od žena ( $M = 4.16$ ). Međutim, u grupi ispitanika sa heterozigotnim alelima 1/2, žene su imale viši nivo ove vrste holesterola ( $M = 5.46$ ), od muškaraca ( $M = 3.78$ ).

### 6.2.1 Prolaktin

Nijesu dobijeni statistički značajni efekti polimorfizma rs4818 ( $F = 0.361$ ,  $p = .698$ ), pola ( $F = 1.393$ ,  $p = .241$ ), niti njihove interakcije ( $F = 1.004$ ,  $p = .370$ ) na nivo prolaktina pacijenata.

Statistički neznačajni rezultati dobijeni su i za polimorfizam rs4680:  $F = 0.373$ ,  $p = .690$  (efekat polimorfizama),  $F = 1.309$ ,  $p = .255$  (efekat pola) i  $F = 0.782$ ,  $p = .460$  (efekat interakcije). Slični rezultati dobijeni su i za polimorfizam rs7412:  $F = 1.451$ ,  $p = .231$  (efekat polimorfizma),  $F = 0.189$ ,  $p = .665$  (efekat pola) i  $F = 1.223$ ,  $p = .271$  (efekat interakcije polimorfizama i pola), kao i polimorfizam rs1800497:  $F = 0.575$ ,  $p = .564$  (efekat polimorfizma),  $F = 0.021$ ,  $p = .885$  (efekat pola) i  $F = 1.998$ ,  $p = .141$  (efekat interakcije), te polimorfizam rs1799732 ( $F =$

0.126,  $p = .724$ ), pol ( $F = 0.205$ ,  $p = .652$ ) i njihovu interakciju ( $F = .082$ ,  $p = .776$ ).

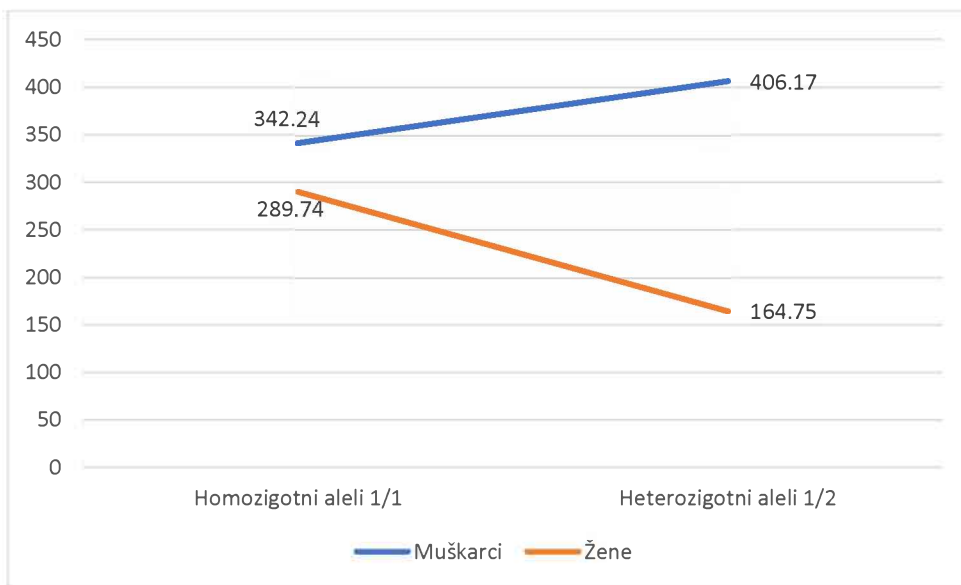
### **6.2.2 Kortizol**

Analiza varijanse u koju su kao nezavisne varijable uključeni polimorfizam rs4818 i pol, a kao zavisna varijabla nivo kortizola, rezultirala je statistički neznačajnim efektima: polimorfizma ( $F = 0.277$ ,  $p = .759$ ), pola ( $F = 3.321$ ,  $p = .071$ ) i njihove interakcije ( $F = 0.006$ ,  $p = .994$ ).

Statistički neznačajni su bili i efekti: polimorfizma rs4680 ( $F = 0.925$ ,  $p = .400$ ), pola ( $F = 2.288$ ,  $p = .133$ ) i njihove interakcije ( $F = 0.405$ ,  $p = .668$ ); polimorfizma rs7412 ( $F = 0.575$ ,  $p = .450$ ), pola ( $F = 2.620$ ,  $p = .108$ ) i njihove interakcije ( $F = .097$ ,  $p = .757$ ) i polimorfizma rs1800497 ( $F = 0.512$ ,  $p = .601$ ), pola ( $F = 0.892$ ,  $p = .347$ ) i njihove interakcije ( $F = 0.038$ ,  $p = .963$ ).

Kada je riječ o ANOVA-i u koju su uključeni rs1799732 i pol, efekat polimorfizma nije bio statistički značajan ( $F = 0.850$ ,  $p = .360$ ), dok su ostala dva efekta bila statistički značajna – pol ( $F = 19.699$ ,  $p < .001$ ) i interakcija rs1799732 i pola ( $F = 8.138$ ,  $p = .006$ ). Muškarci su, u prosjeku, imali statistički značajno viši nivo kortizola od žena ( $M = 352.08$  vs.  $273.61$ ). Efekat interakcije je prikazan na grafikonu 10.





*Grafikon 10. Efekat interakcije polimorfizma rs1799732 i pola na nivo kortizola*

Kao što se vidi na grafikonu 10, muškarci i žene kod kojih je detektovan homozigotni alel 1/1 imaju sličnije nivoe kortizola ( $M = 342.24$  vs.  $289.74$ ), nego muškarci i žene sa heterozigotnim alelom 1/2, čiji se prosječni nivoi kortizola znatno razilaze ( $M = 406.17$  vs.  $164.75$ ).

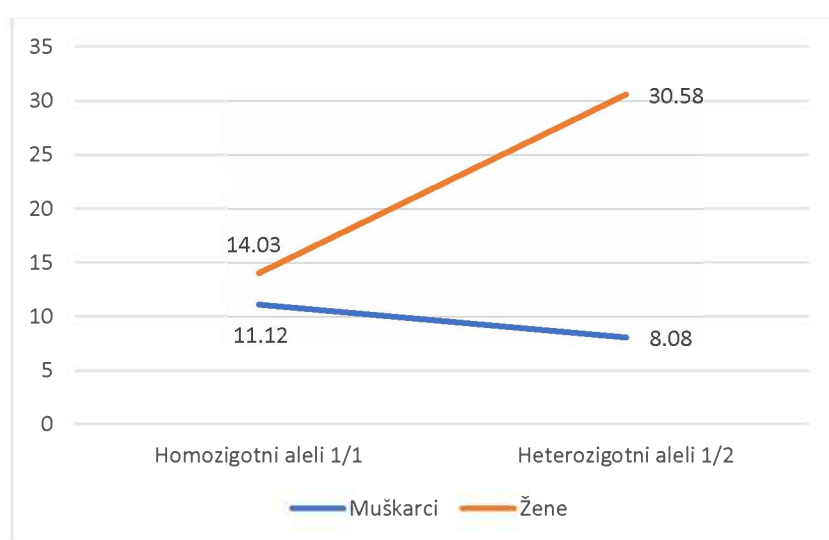
### 6.2.3 Insulin

Analiza varijanse vezana za polimorfizam rs4818 i pol nije rezultirala statistički značajnim efektima: polimorfizma ( $F = 1.160$ ,  $p = .317$ ), pola ( $F = 2.062$ ,  $p = .154$ ), ni njihove interakcije ( $F = 0.331$ ,  $p = .719$ ).

Kada je u ANOVA-u uvršten polimorfizam rs4680, dobijen je statistički značajan efekat ( $F = 3.450$ ,  $p = .035$ ). Prosječan nivo insulina kod osoba kod kojih je detektovan homozigotni alel 1/1 bio je  $M = 9.79$ , kod onih sa homozigotnim alelima 2/2 prosječan nivo insulina bio je  $9.02$ , a kod grupe pacijenata sa heterozigotnim alelima 1/2 prosječan nivo ovog hormona iznosio je  $15.37$ . Ipak, *post hoc* (LSD) testom utvrđeno je da nema statistički značajnih razlika između prve i druge aritmetičke sredine ( $p = .850$ , tj.  $p > .05$ ), dok su statističke značajnosti razlika prve i treće ( $p = .089$ ) i druge i treće aritmetičke sredine ( $p =$

.079) bile blizu granične vrijednosti. S druge strane, efekti pola i interakcije nijesu bili statistički značajni ( $F = 1.562$ ,  $p = .214$ ;  $F = 1.563$ ,  $p = .214$ ).

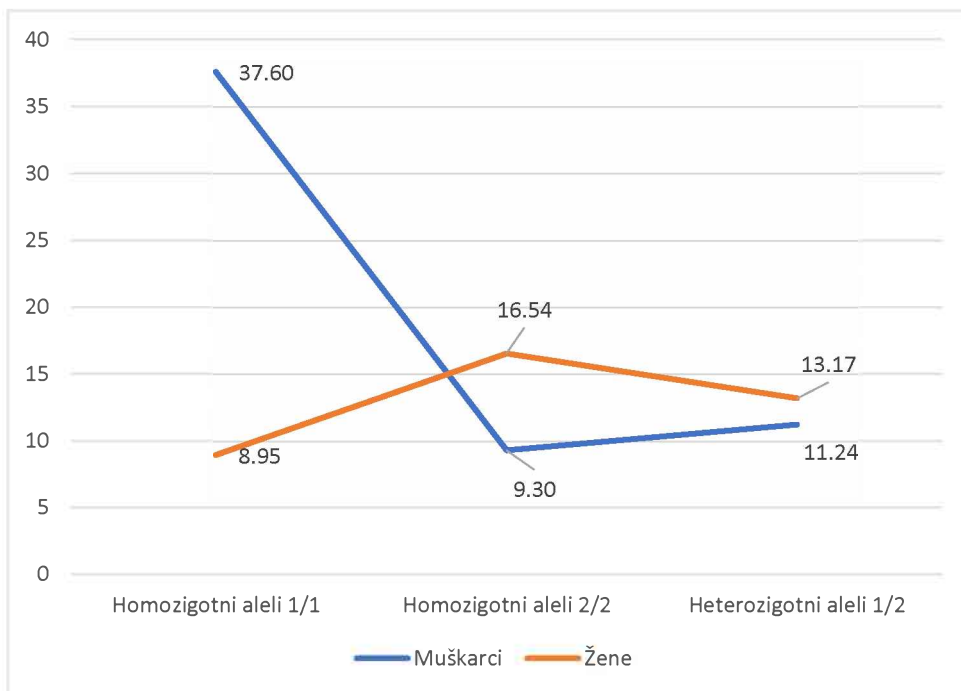
U okviru sljedeće analize (polimorfizam rs7412), dobijen je statistički neznačajan efekat polimorfizma ( $F = 2.388$ ,  $p = .125$ ), dok su efekti pola i interakcije bili statistički značajni ( $F = 8.446$ ,  $p = .004$  i  $F = 5.020$ ,  $p = .027$ ). Prosječan nivo insulina kod žena bio je  $M = 15.57$ , a muškaraca  $M = 10.59$ . Prikaz interakcije polimorfizma i pola nalazi se na grafikonu 11.



*Grafikon 11. Efekat interakcije polimorfizma rs7412 i pola na nivo insulina*

Sa grafikona 11 je vidljivo da se muškarci i žene kod kojih je detektovan homozigotni aleli 1/1 ne razlikuju mnogo po svom prosječnom nivou insulina,  $M = 14.03$  (žene) i  $M = 11.12$  (muškarci). Ove razlike postaju prominentne kod muškaraca i žena nosilaca heterozigotnog alela 1/2 ( $M = 30.58$  vs.  $M = 8.08$  u korist žena).

Analizirajući polimorfizam rs1800497, nijesu dobijeni statistički značajni efekti polimorfizma ( $F = 1.116$ ,  $p = .331$ ), ni pola ( $F = 1.615$ ,  $p = .207$ ), ali jesu efekti njihove interakcije ( $F = 3.253$ ,  $p = .043$ , grafikon 12).



*Grafikon 12. Efekat interakcije polimorfizma rs1800497 i pola na nivo insulina*

Na grafikonu 12 vidi se da u grupi ispitanika nosilaca homozigotnog alela 1/1 muškarci, u prosjeku, imaju viši nivo insulina ( $M = 37.60$ ) nego žene ( $M = 8.95$ ), dok je trend obrnut u grupi ispitanika sa heterozigotnim alelima 1/2 (muškarci:  $M = 11.24$  vs. žene:  $M = 13.17$ ).

U slučaju polimorfizma rs1799732, pola i njihove interakcije nijesu dobijeni statistički značajni rezultati ( $F = 1.721$ ,  $p = .194$ ;  $F = 0.091$ ,  $p = .764$  i  $F = 0.074$ ,  $p = .787$ ).

Drugi dio pete hipoteze je djelimično potvrđen, budući da je dobijeno nekoliko statistički značajnih efekata polimorfizama i/ili njihove interakcije sa polom na nivo nekih hormona i lipida.

## 7. Skala traumatičnih događaja iz djetinjstva

### 7.1 Traumatični događaji iz djetinjstva, težina kliničke slike i bezbjednost primjene antipsihotika

Kako bi se ispitala povezanost faktora sredine, odnosno ranih iskustava pacijenata u smislu postojanja trauma iz djetinjstva sa težinom kliničke slike i TO, uz procjenu bezbjednosti primjene antipsihotika (BA), izračunati su koeficijenti korelacije koji su prikazani u sljedeće dvije tabele.

*Tabela 45. Stepen traumatičnosti događaja, težina kliničke slike i terapijski odgovor/ bezbjednost antipsihotika (TO/BA – odgovor na terapiju / bezbjednost antipsihotika)*

Traumatični događaji	CAINS	BPRS	GAF	TO/BA
1. Smrt člana porodice ili veoma bliskog prijatelja	-.063	.053	- .067	-.078
2. Važni preokreti u odnosu roditelja (razvod, rastava...)	.021	.139	.005	-.068
3. Traumatično seksualno iskustvo (silovanje, maltretiranje)	.036	.078	- .112	.107
4. Žrtva nasilja (dječje zlostavljanje, pljačkanje, vrijeđanje – osim seksualnog)	.090	.164	- .056	.005
5. Teška bolest ili povreda	-.075	-.144	.098	-.090
6. Drugi veliki preokret koji je značajno oblikovao život/ličnost osobe	-.021	.090	- .043	-.025

Nijedan koeficijent korelacije, prikazan u tabeli 45, nije bio statistički značajan. Dakle, stepen traumatičnosti događaja iz djetinjstva (tačnije, prije navršene 17. godine) nije povezan sa težinom kliničke slike, niti sa TO/bezbjednošću primjene antipsihotika (BA).

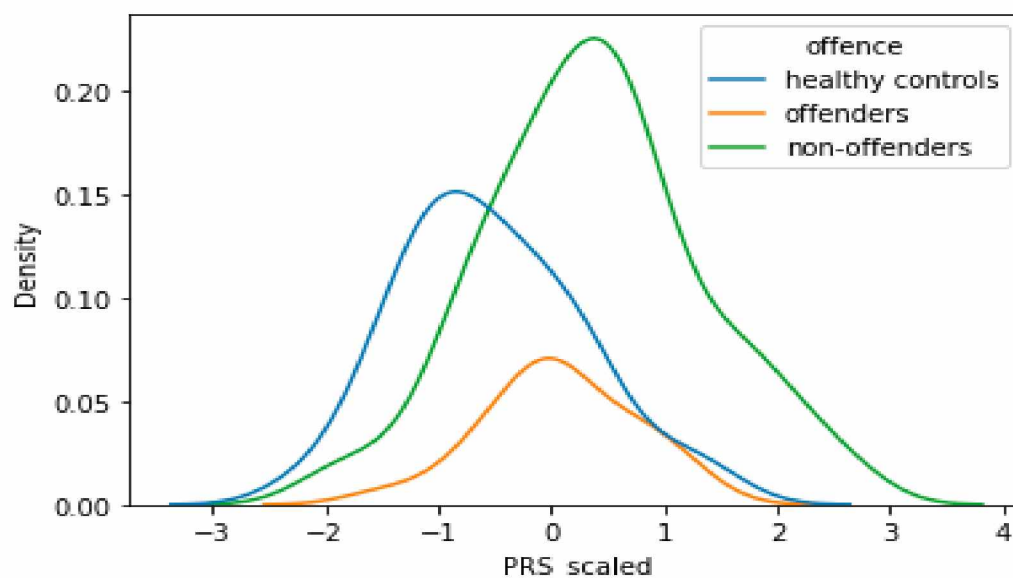
*Tabela 46. Stepen povjeravanja o traumatičnim događajima, težina kliničke slike i TO/BA*

Traumatični događaji	CAINS	BPRS	GAF	TO/BA
1. Smrt člana porodice ili veoma bliskog prijatelja	-.030	.035	- .112	-.010
2. Važni preokreti u odnosu roditelja (razvod, rastava...)	.005	.091	.033	-.090
3. Traumatično seksualno iskustvo (silovanje, maltretiranje)	-.047	.076	- .172	.103
4. Žrtva nasilja (dječje zlostavljanje, pljačkanje, vrijeđanje – osim seksualnog)	.080	.206*	- .072	.059
5. Teška bolest ili povreda	-.127	-.126	.148	-.125
6. Drugi veliki preokret koji je značajno oblikovao život/ličnost osobe	-.050	.060	- .043	.011

\*  $p < .05$

Među podacima prikazanim u tabeli 46 može se uočiti jedan statistički značajan koeficijent korelacije. Naime, stepen povjeravanja o tome da su pacijenti bili žrtve nasilja prije 17. godine bio je u niskoj, pozitivnoj i statistički značajnoj korelaciji

sa njihovim rezultatima na BPRS-u ( $r = .206$ ,  $p = .028$ ). Dakle, dobijena je teža klinička slika (ali samo u slučaju BPRS-a) kod onih pacijenata koji su se češće povjeravali drugima da su bili žrtve nasilja.

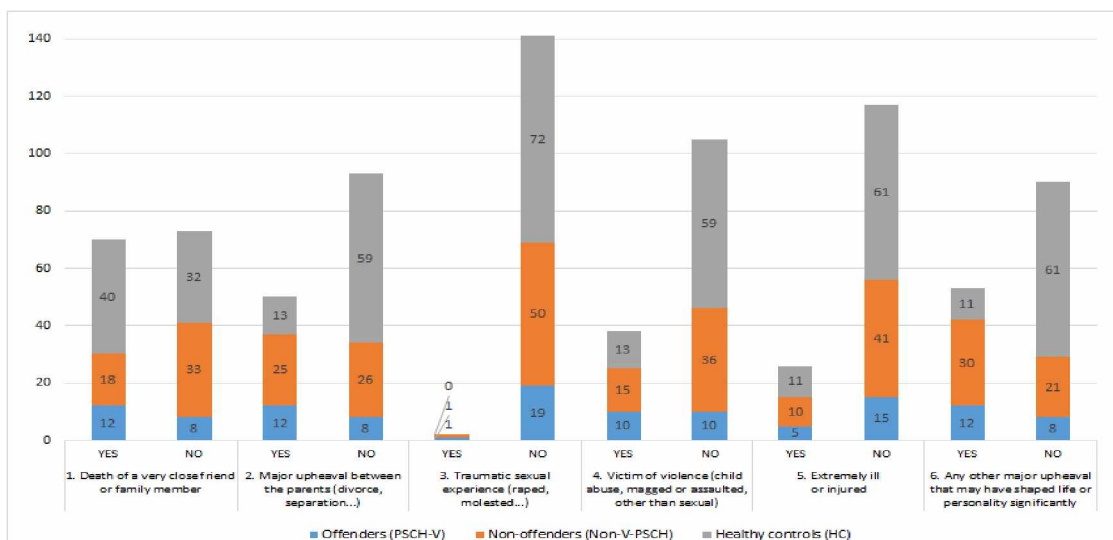


*Grafikon 13. Prikaz distribucije ispitanika iz KG, P-pKD i Ne-P-pKD, u odnosu na PRS (plava boja – KG, crvena boja – P-pKD, zelena boja – Ne-P-pKD).*

Na grafikonu 13 prikazana je distribucija tri grupe ispitanika (P-pKD, Ne-P-pKD, i zdrave kontrole) u odnosu na PRS. Može se uočiti da ne postoji statistički značajna razlika između ove tri grupe ali se ipak ističe trend koji pokazuje da P-pKD imaju veće genetsko opterećenje u odnosu na zdravu kontrolu ali manje u odnosu na Ne-P-pKD.

Za grafički prikaz korišćena je „*distplot*“ komanda Pajton programskog jezika za prikaz univarijantnih distribucija koje se posmatraju.

Deskriptivne vrijednosti koje se odnose na učestalost doživljavanja traume u djetinjstvu prikazane su na grafikonu 14.



Grafikon 14. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema domenima doživljene traume procijenjene CTQ-om (P-pKD – plava boja, ne-P-pKD - narandžasta boja i KG - siva boja). Prikazano je svih šest domena CTQ skale.

Poređenje izloženosti traumama u djetinjstvu između grupa vršeno je korišćenjem Kruskal-Wallis testa i prikazano u tabeli 47.

Tabela 47. Rezultati Kruskal-Wallis testa za razlike između P-pKD, Ne-P-pKD i KG u domenima CTQ skale

Traumatični događaji iz djetinjstva	Prosječni rangovi			$\chi^2$	P
	P-pKD	Ne-P-pKD	KG		
1. Smrt bliskog prijatelja ili člana porodice	80.22	64.43	75.08	3.367	.186
2. Važni preokrenti u odnosu roditelja (razvod/rastava...)	90.98	82.92	58.99	20.739	.000
3. Traumatično seksualno iskustvo	74.58	72.40	71.00	2.998	.223
4. Fizičko nasilje i zlostavljanje	91.88	75.67	63.88	12.701	.002
5. Značajna bolest ili povreda	76.90	72.43	70.33	0.918	.632
6. Drugi značajan događaj koji je uticao na život	90.50	87.90	55.60	30.920	.000
Ukupan rezultat	103.50	83.89	54.83	28.522	.000

Kao što se vidi u tabeli 47, nema statistički značajnih razlika između tri upoređene grupe kada je u pitanju izloženost sljedećim traumatičnim događajima: smrt bliskog prijatelja ili člana porodice, traumatično seksualno iskustvo i značajna bolest ili povreda.

Sa druge strane, statistički značajni rezultati dobijeni su za ukupan rezultat na upitniku ( $\chi^2 = 28.522, p < 0.001$ ), kao i za domene: važni preokrenti u odnosu roditelja ( $\chi^2 = 20.739, p < 0.001$ ), fizičko nasilje ( $\chi^2 = 12.701, p < 0.01$ ) i drugi značajan događaj koji je uticao na život ( $\chi^2 = 30.920, p < 0.001$ ).

Razlike dobijene u ova tri domena traumatičnih događaja iz djetinjstva i ukupnog rezultata su dalje provjerene sprovođenjem Mann–Whitney *U*-testa, koji je pokazao da su ispitanici iz P-pKD grupe u poređenju za ispitanicima iz KG imali značajno veću izloženost traumi u sva tri domena za koje je dobijena statistički značajna razlika ( $U = 396.500, 436.500$  i  $376.000$ , redom; za sve važi  $p < 0.001$ ).

Slični rezultati dobijeni su kada su upoređeni ispitanici iz grupe Ne-P-pKD, sa ispitanicima iz KG ( $U = 1223.000, 1535.000$  i  $999.000$ , redom; za sve važi  $p < 0.001$ ). Dakle, ispitanici iz ove grupe pacijenata su takođe imali veću izloženost traumatičnim događajima iz djetinjstva u poređenju sa ispitanicima iz KG.

Nije pronađena statistički značajna razlika između ispitanika iz P-pKD i Ne-P-pKD.

Kada je u pitanju stavka 6 CTQ-a prisustvo zloupotrebe alkohola roditelja prijavljeno je predominantno kod P-pKD (60%), dok je u značajno nižem stepenu prijavljivano kod Ne-P-pKD (35%) i KG (5,5%).

Povjeravanje o traumatičnim događajima u djetinjstvu ocjenjivano je dodjeljivanjem poena od 1 do 7, a veći broj poena označavao je veći stepen povjeravanja. Poređenje povjeravanja između ove tri grupe izvršeno je korišćenjem Kruskal-Wallis-ovog testa (tabela 48).



*Tabela 48. Rezultati Kruskal-Wallis testa za razlike između P-pKD, Ne-P-pKD i KG u stepenu povjeravanja za prijavljene domene traumatičnih događaja*

Povjeravanje o traumatičnim događajima iz djetinjstva	Prosječni rangovi			$\chi^2$	p
	P-pKD	Ne-P-pKD	KG		
1. Smrt bliskog prijatelja ili člana porodice	32.92	38.03	35.96	0.536	.765
2. Važni preokrenti u odnosu roditelja (razvod/rastava...)	24.38	24.74	28.00	0.688	.709
3. Traumatično seksualno iskustvo	1.50	1.50	-	0	1
4. Fizičko nasilje i zlostavljanje	19.05	19.34	21.54	0.421	.810
5. Značajna bolest ili povreda	11.60	14.22	12.64	0.526	.769
6. Drugi značajan događaj koji je uticao na život	18.79	29.83	28.23	5.630	.060

Kao što je prikazano u tabeli 48, razlike u stepenu povjeravanja između poređenih grupa ni u jednom domenu nijesu bile značajne. Ipak, hi-kvadrat testom pokazano je da je za posljednji domen vrijednost bila približna graničnoj ( $\chi^2 = 5.630$ ,  $p = 0.060$ ), pri čemu je najniži stepen povjeravanja (18.79) pronađen kod ispitanika iz P-pKD grupe.

## V DISKUSIJA

### 1. Klinički i sociodemografski podaci

Ukupan uzorak u istraživanju sačinjavalo je 185 ispitanika, od toga 74 muškaraca i 48 žena. IG je činilo 122 ispitanika (65.95%), a KG 63 ispitanika (34.05%). Starost ispitanika kretala se u rasponu od 19 do 65 godina. Većina ispitanika u IG bila je muškog pola (60.66%), a najveći broj pripadnika ove grupe su bili neudati i neoženjeni (61.48%). Studija sprovedena od strane Lia i saradnika ukazala je da postoji povezanost bračnog statusa sa socijalnom funkcionalnošću pacijenata sa

dijagnozom iz SchPS, pri čemu su pacijenti koji nijesu bili u braku, imali viši stepen poteškoća u socijalnom funkcionisanju u odnosu na one koji su imali bračnog partnera, odnosno partnerku (Li *et al.*, 2015).

Većina ispitanika IG imala je srednju školsku spremu (68.03%) i a najveći broj njih je bio nezaposlen (50.82%). Neka od istraživanja ukazala su na povezanost socio-demografskih karakteristika sa kvalitetom života pacijenta, pri čemu je pokazano da pacijenti koji su razvedeni ili nevjenčani, nezaposleni, sa nižim stepenom obrazovanja ili bez formalnog obrazovanja, kao i oni koji ne žive u urbanoj sredini prijavljuju niži kvalitet života (Chafi *et al.*, 2020; Radley, Barlow and Johns, 2022).

Procenat nezaposlenih ispitanika IG u našem istraživanju je izuzetno visok, ako uzmemo u obzir da su mogli biti uključeni samo pacijenti čije psihičko zdravlje u trenutku intervjuja nije smjelo biti narušeno toliko da nijesu mogli samostalno dati saglasnost za učešće u istraživanju (što je prethodno provjereno MMSE i UBACC upitnicima). Važno je istaći da zakonska regulativa u Crnoj Gori ne dozvoljava da staratelj ili član porodice da saglasnost u ime pacijenta, te u istraživanje nijesu mogli biti uključeni ni pacijenti kojima je sudskim postupkom oduzeta poslovna sposobnost (*Zakon o zaštiti i ostvarivanju prava mentalno oboljelih lica*, 2015). Zakoni se u ovom pogledu razlikuju u različitim zemljama.

Posljedica oboljenja SchPS je veliko ekonomsko opterećenje za svaku zemlju, ali i društvo u cjelini, usljed rano stečene invalidnosti, izražene kroz DALY i YLD. Istraživanja pokazuju da ekonomsko opterećenje usljed oboljenja iz SchPS posljednjih godina ima trend rasta (Evensen *et al.*, 2016; Arredondo *et al.*, 2018; Latorre *et al.*, 2022).

Prema dostupnim podacima Instituta za javno zdravlje Crne Gore, ne postoje registri oboljelih od SchPS (*Nezarazne bolesti - IJZCG*, 2022) pa se ne može procijeniti stopa nezaposlenosti, invalidnosti, niti ukupni troškovi nastali zbog izgubljenih godina produktivnosti. U tom pogledu, bilo bi značajno da se u Crnoj

Gori vodi registar oboljelih od SchPS, na osnovu kojeg bi se mogao donijeti objektivan zaključak o ukupnom broju oboljelih, stopi nezaposlenosti i ekonomskom opterećenju društva. Nakon dobijanja adekvatnih podataka, potrebno je identifikovati faktore rizika za rani invaliditet, česte recidive i rehospitalizacije, na osnovu čega je moguće pristupiti izradi i sprovođenju strategija i intervencija usmjerenih na poboljšanje kvaliteta života pacijenata, smanjenje izgubljenih godina produktivnosti i ekonomsko opterećenje. Rezultat ovakve strategije imao bi pozitivan uticaj, kako za zdravlje pacijenata sa SchPS, tako i za ekonomiju zemlje. Važno je istaći značajan problem sa kojim se pacijenti sa dijagnozom iz SchPS suočavaju, a to je stigma, koja utiče na njihovu mogućnost zaposlenja (Brouwers, 2020). Buduća istraživanja trebala bi ispitati stepen prisustva stigme u Crnoj Gori, uticaj stigme na traženje medicinske pomoći kao i njen uticaj na porodice pacijenata. U tom pravcu bi bilo važno sprovesti adekvatne intervencije koje bi vodile destigmatizaciji, poboljšale pravovremeno traženje medicinske pomoći i unaprijedile socijalnu uključenost pacijenata sa SchPS.

U pogledu kliničkih karakteristika pacijenata, prosječan broj hospitalizacija po pacijentu iznosio je četiri, a ukupan broj hospitalizacija kretao se u rasponu od 0 do 24. Najveći broj pacijenata je imao dijagnozu F29 i pozitivan porodični hereditet na mentalne poremećaje (75.41%). Od ukupnog broja pacijenata 40.98% je imalo dvije ili više psihijatrijskih dijagnoza u porodičnoj anamnezi, a dominantan hereditet je činilo: psihotično oboljenje iz spektra shizofrenije kod 45.08% pacijenata, slijede bolesti zavisnosti kod 36.88% i pokušaj ili realizovani suicid kod 24.59%. Dobijeni rezultati su u skladu sa brojnim istraživanjima koja ukazuju da je genetsko opterećenje najvažniji uzrok nastanka oboljenja iz SchPS (Tsuang, Stone and Faraone, 2000; Faustman, 2003; Henriksen, Nordgaard and Jansson, 2017). Može se zaključiti da isto važi i za crnogorsku populaciju pacijenata.

Pokušaj suicida je bio prisutan kod 58.68% ispitanika IG. Prema rezultatima drugih studija procenat pacijenata sa shizofrenijom koji su pokušali suicid se

kretao između 20 i 40%, a oko 5% njih je realizovalo suicid (Fuller-Thomson and Hollister, 2016; Sankaranarayanan *et al.*, 2021; Long *et al.*, 2022). Naše istraživanje ukazalo je na značajno veći procenat u odnosu na podatke dostupne u literaturi. Jedno od mogućih objašnjenja može biti manji uzorak ispitanika u našoj studiji, pri čemu je najveći broj pacijenata uključenih u istraživanje u nekom periodu života bio hospitalizovan. Ipak, ovako visok procenat se ne smije zanemariti, pogotovo u kontekstu nepostojanja nacionalne strategije za prevenciju suicida, a uzevši u obzir da predstavlja vodeći uzrok smrti kod pacijenata sa dijagnozom SchPS. Kod ove grupe oboljenja u najvećem riziku od realizacije suicida su mlađi pacijenti muškog pola, koji nikada nijesu bili u braku, sa dobrim premorbidnim funkcionisanjem, depresijom i istorijom zloupotrebe supstanci i prethodnog pokušaja suicida. Osjećaj beznadežnosti, socijalne izolovanosti, prethodne hospitalizacije i kognitivna deterioracija nakon dobrog nivoa premorbidnog funkcionisanja, kao i nedovoljna podrška okoline i narušena porodična dinamika su značajni faktori rizika za realizaciju suicida kod oboljelih od shizofrenije (Gut-Fayand *et al.*, 2001; Pompili *et al.*, 2007; Popovic *et al.*, 2014).

Kod pacijenata iz našeg uzorka bolest je u prosjeku trajala 17 godina. Period od pojave bolesti do početka liječenja iznosio je u prosjeku 2.37 godina. Kod većine pacijenata je utvrđeno da bolest ima kontinuirani tok (68.85%) sa čestim relapsima, ili sa djelimičnim remisijama. Iako dosadašnja istraživanja procjenjuju da su kod oko 75% oboljelih česti recidivi, koji dovode do smanjene funkcionalnosti, postoji dobar dugoročni globalni ishod za više od polovine pacijenata (Hui *et al.*, 2018; Aucoin *et al.*, 2020).

U IG bolest je u prosjeku otkrivena u 25. godini života. Moguće objašnjenje za relativno kasno otkrivanje bolesti nalazimo u još uvijek jako prisutnoj stigmi zbog čega pacijenti odlažu traženje pomoći u ustanovama za mentalno zdravlje uopšte, a posebno kada su u pitanju teške duševne bolesti kao što su oboljenja iz SchPS. Drugo objašnjenje se odnosi na pacijente kod kojih je bolest počela kasnije, nakon

25. godine života. Izostanak pravovremenog početka liječenja može dovesti do razvoja kliničke slike koja je teža za liječenje i sa nepovoljnijim ishodom.

Izražena stigma ukazuje na nespремnost društva da prihvati ljude sa teškim mentalnim bolestima i uključi ih u zajednicu, što dovodi do problema u pogledu njihovog oporavka, narušava im kvalitet života (Winkler *et al.*, 2017), ali utiče i na odlaganje traženja neophodne medicinske pomoći (Stevovic and Vodopic, 2017).

Pokazano je da shizofreniju često prate drugi psihijatrijski komorbiditeti, kao što su depresija, opsesivno-kompulsivni poremećaj, panični napadi i zloupotreba psihoaktivnih supstanci. Komorbiditeti u interakciji sa shizofrenijom čine ove pacijente kompleksnijim za liječenje, a dovode i do povećanog rizika od suicidalnog ponašanja, invaliditeta, nekomplijantnosti, terapijske rezistencije i češćih hospitalizacija (Fenton, 2001; Tsai and Rosenheck, 2013).

Kada su u pitanju komorbiditetni psihijatrijski poremećaji, u ovom istraživanju su se izdvojila tri rezultata koja su bila statistički značajna po zastupljenosti kod TRP, u odnosu na NTRP: velika depresivna epizoda, suicidalnost i socijalna fobija.

Naši rezultati su u skladu sa drugim istraživanjima koja pokazuju da pacijenti sa dijagnozom iz SchPS, sa najozbiljnijim oblikom TR, imaju bolest sa ranim početkom, duži period neliječene psihoze, pridruženu depresiju i sklonost pokušajima suicida (Leboyer *et al.*, 2021).

Ovo upućuje na kompleksnost kliničke slike kod TRP i potrebu za primjenom personalizovanog pristupa u liječenju TR. Posljedice neadekvatnog liječenja dovode do potencijalno letalnih ishoda, usljed samozanemarivanja pacijenta, ali i autoagresivnog i heteroagresivnog ponašanja.

## 2. Genetske analize

Radi testiranja I hipoteze i ispitivanja postojanja razlika između IG i KG pristupili smo ispitivanju polimorfizama u genima COMT (rs4818, rs4680), DRD2 (rs1800497 i rs1799732) i APOE (rs7412). U poređenju zastupljenosti navedenih polimorfizama kod IG u odnosu na KG nije pokazano da postoji statistički značajna razlika. Takođe, urađena je analiza haplotipova za gene COMT i DRD2. Ovi rezultati ukazuju da nije bilo statistički značajne razlike između IG i KG u učestalosti navedenih kombinacija u okviru ispitivanja haplotipova za gen COMT.

U analizi ispitivanih haplotipova za DRD2 gen, dobijen je jedan statistički značajan rezultat, koji ukazuje da postoji značajno veća učestalost kombinacije homozigotni aleli 2/2 (rs1800497) + homozigotni aleli 1/1 (rs1799732) kod ispitanika iz KG. Ova kombinacija je statistički značajno učestalija među zdravom populacijom ( $p < .01$ ). Homozigotni alel 2/2 (rs1800497) predstavlja GG genotip, odnosi se na *wild type* alela, i odogovoran je za veću gustinu DRD2 u odnosu na ostala dva alela ovog polimorfizma (McDonell *et al.*, 2018; Zivkovic *et al.*, 2020). Homozigotni alel 1/1 (rs1799732) predstavlja GG oblik alela, takođe *wild type*, i utiče na ekspresiju DRD2 (Litwin *et al.*, 2012; Oishi *et al.*, 2018; Niewczas *et al.*, 2021).

GG-GG haplotip rs1800497 i rs1799732 DRD2 gena u našem uzorku se pokazao kao rjeđi kod pacijenata oboljelih od SchPS u odnosu na učestalost ovog haplotipa kod ispitanika iz KG. Ovakva distribucija učestalosti haplotipova predstavlja specifičnost crnogorske populacije i može ukazivati na protektivni faktor GG-GG haplotipa kada je u pitanju nastanak oboljenja iz SchPS u našoj populaciji.

U japanskoj populaciji koja se liječi od SchPS pronađena je značajna povezanost između SNP-ova rs4680 (COMT) i rs1800497 (DRD2) sa nastankom shizofrenije. Primijećeno je da je rizik za pojavu ovog poremećaja kod kombinacija navedenih alela značajan i smatra se da mogu ukazati na patološke karakteristike

dopaminergičke transmisije. Rezultati upućuju da bi identifikacija genetskog rizika mogla doprinijeti razvoju profilaktičkih intervencija, a ukoliko bi se mogao detektovati povećan genetski rizik, bilo bi moguće pristupiti nefarmakološkim tretmanima kao što je kognitivno-bihevioralna terapija koja bi doprinijela prevenciji i liječenju oboljenja, jačajući individualne kapacitete adaptacije pacijenata na stresore.

Takođe, bolje razumijevanje genetske osnove oboljenja iz SchPS pruža mogućnost boljeg razumijevanja bolesti ali i novog pristupa njenoj subkategorizaciji. Sve navedeno se može primijeniti u kliničkoj praksi, naročito u cilju njenog unapređenja (Oishi *et al.*, 2021).

Studija sprovedena u populaciji Saudijske Arabije, kod pacijenata sa diganozom SchPS je pokazala da je frekvenca APOE alela  $\epsilon 2$  i genotipova  $\epsilon 2/\epsilon 3$  i  $\epsilon 2/\epsilon 4$  bila značajno veća kod pacijenata oboljelih od shizofrenije u odnosu na KG, što ukazuje na mogućnost da  $\epsilon 2$  alel i njegov heterozigotni genotip povećavaju vjerovatnoću obolijevanja od shizofrenije. Nasuprot tome frekvencije alela  $\epsilon 3$  i  $\epsilon 3/\epsilon 3$  genotipova bile su niže kod grupe pacijenata u poređenju sa KG, sugerišući protektivni efekat APOE  $\epsilon 3$  na nastanak shizofrenije (Al-Asmary *et al.*, 2015).

Analizom PRS-a pokazano je da postoji statistički značajna razlika u PRS-u između IG i KG, tj. genetskom opterećenju u našem uzorku, što ukazuje na snažnu genetsku osnovu za razvoj shizofrenije u crnogorskoj populaciji.

Važnost sprovođenja ove analize i dobijenih rezultata je u tome što PRS sumira genetsku osnovu za razvoj bolesti na individualnom nivou, a cilj je da se koristi kao biomarker oboljenja i loših ishoda u kliničkoj praksi, pa može predstavljati osnov za početak primjene personalizovane terapije u Crnoj Gori. Do danas, nekoliko studija je procijenilo prognostičku valjanost PRS u odnosu na uspješnost do sada poznatih načina liječenja, među kojima je shizofrenija kao oboljenje bila

najpogodnija za testiranje prediktivne moći (Landi *et al.*, 2021). PRS kod shizofrenije, prema najnovijim studijama, može predvidjeti razlike u kogniciji, afektivitetu i negativnim simptomima. Takođe, može predvidjeti u kom pravcu će se kretati proces bolesti pri prvoj pojavi psihotične simptomatologije, a posebno kod onih koji imaju komorbiditet po tipu poremećaj raspoloženja sa psihozom. Ovo omogućava diferencijaciju u odnosu na to da li će se bolest razvijati u pravcu afektivnog poremećaja ili u pravcu poremećaja iz SchPS i pokazuje potencijal da PRS postane alat za dijagnozu i planiranje pravovremenog liječenja u ovoj oblasti (Shafee *et al.*, 2018; Jonas *et al.*, 2019; Landi *et al.*, 2021).

Kada je u pitanju PRS svaka populacija može imati svoje specifičnosti koje je odvajaju u odnosu na opšte zaključke studija iz drugih područja svijeta (Curtis, 2018). Zato se preporučuje da svaka zemlja ispituje specifičnosti karakteristika svoje populacije.

Da bismo utvrdili povezanost kliničke slike sa polimorfizmima ispitivanih gena koristili smo CAINS za procjenu negativnih simptoma bolesti, BPRS za procjenu predominantno pozitivnih simptoma, kao i ukupnih kliničkih karakteristika, i GAF, kojim se procjenjuje globalni nivo funkcionisanja pacijenta sa dijagnozom iz SchPS.

Na CAINS-u su nađene statistički značajne razlike u odnosu na TR u svim slučajevima ispitivanih polimorfizama za gene COMT, DRD2 i APOE, tako da su TRP imali statistički značajno više prosječne rezultate na CAINS-u u odnosu na NTRP. Dakle, negativni simptomi su bili ozbiljniji kod TRP.

Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa dosadašnjim istraživanjima kada je u pitanju negativna simptomatologija shizofrenije koja predstavlja najveći izazov za kliničare zbog lošeg do umjerenog TO, pervazivnosti ovih simptoma, kao i sniženog kvaliteta života pacijenata. Među najznačajnijim lošim prognostičkim znacima koji ukazuju na mogućnost nastanka TR kod shizofrenije, pored lošeg premorbidnog funkcionisanja, ranog početka bolesti, pozitivne porodične



anamneze je i prisustvo negativne simptomatologije (Bobes *et al.*, 2009; Polese *et al.*, 2019; Correll and Schooler, 2020).

Sledeći važan rezultat jeste statistički značajan efekat polimorfizma rs4680 na rezultate na CAINS-u. Pokazalo se da pacijenti sa heterozigotnim alelima 1/2 za rs4680 imaju ozbiljniju negativnu simptomatologiju u odnosu na nosioce oba homozigota. Kada je u pitanju polimorfizam rs4818, ispitanici sa TR i homozigotnim alelima 2/2 imali su viši rezultat na CAINS-u u odnosu na nosioce istog alela kod NTRP. Dakle, za polimorfizam rs4818 COMT gena prisustvo homozigotnog alela 2/2 je prognostički lošija varijanta kod TRP jer može rezultirati daljom ozbiljnijom negativnom simptomatologijom.

Kada je u pitanju analiza haplotipova za polimorfizme COMT gena (rs4680 i rs4818), na CAINS-u je dobijena viša aritmetička sredina rezultata u grupi pacijenata sa heterozigotnim alelima 1/2 za oba polimorfizma COMT gena (rs4680 i rs4818) u odnosu na grupu pacijenata sa homozigotnim alelima 1/1. Ova razlika je bila statistički značajna ( $p = .016$ ) i ukazuje da pacijenti nosioci heterozigotnih alela 1/2 za rs4680 i rs4818 polimorfizme COMT gena imaju ozbiljnije izraženu negativnu simptomatologiju u odnosu na pacijente nosioce homozigotnih alela 1/1. Nije bilo dovoljno nosilaca homozigotnih alela 2/2 za oba polimorfizma COMT gena da bi bili uključeni u statističku analizu.

Ovaj rezultat ukazuje da nosioci haplotipova CC-AA (rs4818 i rs4680), koji imaju nižu COMT aktivnost u PFC, odnosno viši nivo dopamina, imaju i manje izraženu negativnu simptomatologiju u odnosu na nosioce haplotipova CG-AG (rs4818 i rs4680), koji imaju izraženiju aktivnost COMT enzima, te i niži nivo dopamina u području PFC.

Kada je u pitanju analiza haplotipova za polimorfizme DRD2 gena (rs1799732 i rs1800497), ni u jednom slučaju razlike nijesu bile statistički značajne, pa se može zaključiti da ovi haplotipovi nijesu imali uticaj na izraženost negativne simptomatologije kod IG.

Mali je broj dostupnih studija koje su se bavile ispitivanjem haplotipova za gene COMT i DRD2 u odnosu na kliničku sliku, pogotovo kada je u pitanju negativna simptomatologija, koja je i najkompleksnija za liječenje oboljelih od SchPS. Madzarac i saradnici su se bavili analizom negativne simotomatologije i genetske osnove, koristeći takođe CAINS skalu. Rezultati ove studije su pokazali da je kod pacijenata ženskog pola prisustvo G alela ili GG genotipa COMT gena za polimorfizme rs4680 i rs4818 bilo povezano sa ozbiljnijom negativnom simptomatologijom. Ipak, ovi rezultati dobijeni su samo u slučaju ispitanika ženskog pola, kod kojeg vjeruju da je hormonski status uticao na izmjenu COMT aktivnosti (Madzarac *et al.*, 2021).

Kada je u pitanju polimorfizam rs7412 u APOE genu, TR i težina kliničke slike, naši rezultati pokazuju da su TRP nosioci heterozigotnog alela 1/2 imali su najtežu kliničku sliku u pogledu ozbiljnosti negativne simptomatologije, dok su NTRP nosioci ovog alela postizali najniže rezultate na CAINS-u. Ovo upućuje da je heterozigotni 1/2 alel rs7412 APOE gena, dominantno prisutan kod pacijenata sa težom kliničkom slikom u pogledu negativne simptomatologije, ali samo kod TRP.

Prema našim rezultatima, razlika između rezultata na CAINS-u u odnosu na polimorfizme i TR dala je statistički značajne razlike u slučajevima polimorfizama rs4818, rs4680 i rs7412. Rezultati upućuju na zaključak da su nađeni heterozigotni aleli 1/2 za polimorfizam rs4680, homozigotni alel 2/2 za rs4818, i heterozigotni aleli 1/2 za rs7412 bili povezani sa nastankom težeg oblika negativne forme bolesti kod TRP. Takođe, analiza haplotipova za polimorfizme COMT gena ukazuje da nosioci CG-AG haplotipa (rs4818 i rs 4680) imaju izraženiju negativnu simptomatologiju.

BPRS je u našem istraživanju korišćena za procjenu karakteristika kliničke slike i dominantno nam je pružala podatke o pozitivnoj simptomatologiji. Uticaj TR na

rezultate na BPRS-u je bio značajan u slučajevima svih polimorfizama COMT, DRD2 i APOE. TRP su postizali značajno više rezultate na BPRS-u u odnosu na NTRP, što upućuje na zaključak da su TRP imali izraženiju simptomatologiju.

U slučaju BPRS-a nije bilo statistički značajnih razlika između grupa sa ispitivanim haplotipovima za COMT gen. Istraživanje sprovedeno od strane Haj i saradnika bavilo se ispitivanjem kliničke slike kod shizofrenije u odnosu na COMT gen i pokazalo je da je COMT gen svojim polimorfizmima uticao na nastanak TR, kao i u oblikovanju kliničke slike. Ovaj rezultat se posebno odnosi na muškarce, za koje je procijenjeno da nosioci Met alela za rs4680 imaju veću sklonost za razvoj TR, što rezultati našeg istraživanja ne potvrđuju (Hajj *et al.*, 2019).

U pogledu kliničke slike u odnosu na ispitivane haplotipove za DRD2 gen, ni u jednom slučaju nijesu pronađene statistički značajne razlike kada je u pitanju psihotična simptomatologija procijenjena BPRS-om.

Za analizu globalnog nivoa funkcionisanja pacijenata, u odnosu na TR i ispitivane polimorfizme, korišćena je GAF skala. Efekat TR bio je statistički značajan za sve ispitivane polimorfizme. NTRP su postizali značajno više rezultate od grupe TRP, dok polimorfizmi i interakcija polimorfizama sa TR nijesu bili statistički značajni. Ovaj rezultat ukazuje na globalno bolje funkcionisanje kod NTRP, što je u skladu sa dosadašnjim istraživanjima (Suzuki *et al.*, 2011; Verma, Grover and Chakrabarti, 2021). U slučaju rezultata na GAF upitniku nije bilo statistički značajnih razlika između ispitivanih grupa u odnosu na COMT i DRD2 haplotipove, što znači da ispitivani haplotipovi nijesu značajno uticali na globalni stepen funkcionisanja kada je u pitanju naš uzorak pacijenata.

Ispitivanje povezanosti polimorfizama u genima COMT, DRD2 i APOE sa nastankom TR kod pacijenata sa dijagnozom SchPS je pokazalo da nijesu nađene statistički značajne razlike u zastupljenosti polimorfizama u odnosu na postojanje TR.

Ispitivanjem razlika u postojanju TR s obzirom na haplotipove za COMT (rs4680 i rs4818) kao i DRD2 (rs1800497 i rs1799732) nije nađena statistički značajna razlika.

Istraživanje koje su sprovedi Huang i saradnici ukazalo je da je COMT rs4680 polimorfizam povezan sa terapijskim odgovorom na antipsihotike kod pacijenata oboljelih od SchPS. Ovaj efekat je bio izraženiji kod atipičnih antipsihotika (Huang *et al.*, 2016).

Istraživanje koje je rađeno u meksičkoj populaciji, a koje je ispitalo povezanost COMT i DRD2 gena sa TO, je ukazalo na moguću povezanost dobrog TO kod pacijenata nosilaca Val alela (COMT/Val158Met). Ovaj tip studije ukazuje na moguću individualnu genetsku procjenu prije početka uvođenja nove terapije antipsihoticima što bi, dugoročno posmatrano, smanjilo troškove liječenja a omogućilo bolji TO za kraće vrijeme (Escamilla *et al.*, 2018).

Istraživanje koje je sprovedeno na srbijanskoj populaciji pacijenata sa SchPS ukazalo je da ne postoji značajna razlika u frekvenciji APOE alela i genotipova između grupe srbijanskih pacijenata u poređenju sa KG. Ipak, pronađena je moguća povezanost između određenih subtipova shizofrenije i APOE  $\epsilon 2/\epsilon 3$  genotipova i  $\epsilon 4$  alela, što ukazuje na moguću pozitivnu povezanost sa terapijskim odgovorom na tipične antipsihotike (Kecmanović *et al.*, 2010).

Prilikom tumačenja rezultata dobijenih GWAS analizom, u pogledu PRS-a, nijesu nađene statistički značajne razlike između TRP, NTRP i KG. Ipak se prilikom posmatranja grafičkog prikaza zapaža da je za TRP karakterističan veći trend genetskog opterećenja u odnosu na NTRP i KG.

Kao što se može vidjeti iz prethodno navedenih istraživanja, frekvencije javljanja alela u različitim populacijama variraju, što značajno utiče na njihove predispozicije za nastanak oboljenja, varijabilnost kliničke slike ali i na TO na

antipsihotike. Iako naši rezultati nijesu ukazali na povezanost ispitivanih polimorfizama u genima COMT, DRD2 i APOE i TR, važno je prepoznati alele od značaja u populaciji pacijenata sa dijagnozom SchPS, te na osnovu njih predložiti uvođenje personalizovane terapije, ali i predložiti nove smjernice za dijagnostiku, rane intervencije, liječenje i praćenje ovih oboljenja.

Na osnovu dobijenih rezultata kojima je analizirana distribucija polimorfizama u genima COMT, DRD2 i APOE, u odnosu na pol i TR, kako u poduzorku muškaraca, tako i žena, nijesu pronađene statistički značajne razlike u distribuciji ispitivanih polimorfizama (rs4818, rs4680, rs7412, rs 1800497 i rs1799732) u genima. S obzirom to da nije postojao dovoljan broj kombinacija alela kada je uzorak stratifikovan po polu, nije bilo moguće uraditi statističku analizu haplotipova u odnosu na polno specifične karakteristike i TR.

Istraživanje koje je sprovela Sagud sa saradnicima ukazalo je da kod muškaraca nijesu otkrivene značajne haplotipske i genotipske veze između COMT rs4680 i rs4818 polimorfizama i TR. Međutim, genotipske analize su pokazale veću učestalost nosilaca genotipa COMT rs4680 AA u poređenju sa nosiocima G-alela ( $p = 0,033$ ) i veću učestalost nosilaca CC genotipa COMT rs4818 od nosilaca G-alela ( $p = 0,014$ ) kod ispitanika ženskog pola sa TR. Analiza haplotipa je potvrdila da je prisustvo G alela kod žena povezano sa manjim rizikom za nastanak TR. Kod žena sa TR, visokoaktivni G-G/G-G haplotip je bio rijedak. Ovakva povezanost G varijanti, koja daje visoku aktivnost enzima, kao i G-G/G-G haplotipa COMT polimorfizama rs4680 i rs4818, bila je povezana sa manjim rizikom od TR kod žena, ali ne i kod muškaraca, što sugerise na značajan, ali polno specifični uticaj COMT polimorfizama na razvoj TR u hrvatskoj populaciji (Sagud *et al.*, 2018).

U istraživanju Haj i saradnika, koje je ukazalo je da postoji povezanost TR sa COMT genom, tačnije rs4680 polimorfizmom, primijećena je polno specifična razlika, pri čemu je pokazano da su muškarci sa G varijantom imali veću

vjerovatnoću za nastanak TR u odnosu na ispitanike nosioce AA alela (Hajj *et al.*, 2019).

Naša analiza PRS-a nije ukazala na statistički značajnu razliku u genetskom opterećenju između muškaraca i žena u pogledu rizika za nastanak TR kod SchPS.

Primjeri ovih istraživanja pokazuju da su potrebni dalji naponi i studije na većim uzorcima kako bi se došlo do konzistentnih zaključaka. Udruživanjem uzoraka iz više zemalja istog regiona, koji velikim procentom dijele genetsku osnovu, može se prevazići problem malog broja pacijenata u studijama i sprovesti napor za izradu regionalne strategije za primjenu personalizovane terapije.

Kada je riječ o indeksu efikasnosti lijekova, efekti polimorfizama rs4680 i rs4818 COMT gena, kao ni polimorfizma rs1800497 DRD2 gena nijesu pokazali statistički značaj, kao ni njihova interakcija sa polom. Statistički značajan rezultat dobijen je za efekat pola, pri čemu je indeks efikasnosti imao višu vrijednost u uzorku muškaraca (slabiji TO), nego u uzorku žena. Efekti polimorfizama rs7412 i rs1799792, njihove interakcije sa polom i sam pol na indeks efikasnosti lijekova nijesu bili statistički značajni.

U svrhu ispitivanja razlika u nivou lipida i hormona u odnosu na TR, primijenjen je t-test za nezavisne uzorke, koji je pokazao da nije bilo statistički značajnih razlika u nivou lipida u odnosu na TR.

Ispitivanje nivoa holesterola u odnosu na polimorfizme, pol i njihove interakcije je pokazalo da nije postojala statistički značajna razlika u slučaju ispitivanih polimorfizama za COMT, DRD2 i APOE gene, niti njihova interakcija sa polom.

Međutim, za polimorfizam rs1799732 za DRD2 gen je pokazan statistički značajan efekat pola ( $p=0.012$ ), pri čemu su žene imale viši nivo holesterola nego muškarci.

Nosioci homozigotnog alela 1/1 oba pola su u prosjeku imali gotovo isti nivo holesterola, dok su nosioci heterozigotnog alela 1/2 ženskog pola imali više nivoe holesterola u odnosu na muškarce. Dakle, varijanta Ins/Del u našem uzorku bila je faktor rizika za nastanak hiperholesterolemije ali samo u slučaju ženskog pola prilikom primjene antipsihotika.

Osim sa shizofrenijom, polimorfizmi za DRD2 gen su povezani sa kognitivnim sposobnostima, gojaznošću i bolestima zavisnosti. Ovi receptori igraju i ključnu ulogu na postsinaptičkom nivou, jer se ponašaju i kao autoreceptori, te regulišu sintezu i oslobađanje dopamina. Ovi efekti u literaturi su dokazani uglavnom kod ženskog pola (Simonen *et al.*, 2003; Świtała *et al.*, 2022). Pacijenti nosioci Ins alela, imaju manju ekspresiju DRD2 za oko 40%, što povratnom spregom smanjuje sintezu dopamina (Lencz *et al.*, 2010; Soria-Chacartegui *et al.*, 2021; Merino *et al.*, 2022). Ovaj podatak je važan jer je kod nosilaca ovog alela potrebna manja doza antipsihotika kako bi se postigao željeni efekat, dok primjena većih doza dovodi do neželjenih dejstava.

Smatra se da nivo lipida u krvi igra značajnu ulogu u patofiziologiji shizofrenije. Neke studije su pokazale da se povišeni nivoi holesterola i triglicerida u odnosu na zdravu populaciju mogu naći kod pacijenata koji boluju od shizofrenije kao posljedica neželjenih dejstava lijekova, ali se nalaze čak i kod oboljelih koji još uvijek nijesu započeli tretman antipsihoticima (Kaddurah-Daouk *et al.*, 2012; Solberg *et al.*, 2016). Takođe, aleli koji nijesu *wild type* kod polimorfizama rs1800497 i rs1799732 povezani su sa povećanim rizikom od neželjenih dejstava lijekova (Zubiaur *et al.*, 2021).

Kada je u pitanju nivo TGL u odnosu na ispitivane polimorfizme COMT, DRD2 i APOE gena, nijesu dobijeni statistički značajni efekti polimorfizama, pola, niti interakcija pola sa polimorfizmima, osim što je prilikom ispitivanja polimorfizma

rs4680 i efekta na nivo TGL pokazano da pacijenti sa heterozigotnim alelima 1/2 imaju značajno viši nivo TGL od ispitanika nosilaca homozigotnog alela 1/1.

Nosioci Del/Del i Ins/Del genotipova za rs1799732 DRD2 gena pokazuju povišen rizik za nastanak metaboličkog sindroma u odnosu na Ins/Ins genotip. D/D genotip povezan je sa povišenim rizikom za nastanak hipertrigliceridemije. Kako je za nosioce Del alela za polimorfizam rs1799732 DRD2 gena karakteristična viša koncentracija receptora, potrebna je primjena većih doza antipsihotika da bi došlo do redukcije psihotične simptomatologije. Samim tim, blokira se efekat dopamina, što dovodi do osjećaja nižeg stepena zadovoljstva. Kompenzatorno pacijenti konzumiraju veću količinu hrane, koja posljedično dovodi do gojaznosti i metaboličkog sindroma. Takođe, veće doze antipsihotika dovode do povišenih nivoa lipida, glikemije i insulina u krvi. Naše istraživanje ipak nije potvrdilo ove rezultate, međutim dobijen je rezultat koji ukazuje na specifičnost ženskog pola, kada je u pitanju HDL holesterol, koji ima protektivnu ulogu u nastanku metaboličkog sindroma.

Efekti svih ispitivanih polimorfizama u genima COMT, DRD2 i APOE u odnosu na nivo HDL-a nijesu bili statistički značajni, kao ni interakcije između pola i ovih polimorfizama. Međutim, u svim ispitivanim polimorfizmima efekat samog pola bio je statistički značajan, pri čemu je kod žena u prosjeku izmjeren viši nivo HDL holesterola.

Prema istraživanjima polimorfizam rs7412 za APOE gen povezan je sa povišenim nivoima HDL-a i TGL-a, u nekim istraživanjima i LDL-a, mada se nije pokazala polna specifičnost u odnosu na ovaj nalaz (Teslovich *et al.*, 2010; Willer *et al.*, 2013; Zhen *et al.*, 2017).

Polimorfizam rs1800497 u DRD2 genu, je prema literaturi povezan sa povišenim krvnim pritiskom, jutarnjom glikemijom (natašte), visokim TGL i niskim HDL nivoom. Polimorfizam rs1800497 u DRD2 genu utiče na nastanak metaboličkog



sindroma preko dopaminergičkih puteva koji dovode do razvoja simptoma psihoze, ali i preko sistema zadovoljstva utiču na način ishrane (Aliasghari *et al.*, 2021). Istraživanje koje je sproveda Neves sa saradnicima pokazalo je da je GG genotip rs1800497 polimorfizma za DRD2 gen bio povezan sa pojavom povišenih vrijednosti HDL holesterola kod pacijenata koji boluju od DM II (Neves *et al.*, 2022), što ukazuje na snažan efekat ovog gena na nastanak metaboličkog sindroma.

Ispitivanjem efekata polimorfizama rs4818, rs4680 za COMT gen i rs1800497 za DRD2 gen u odnosu na nivo LDL-a, nijesu dobijeni statistički značajni rezultati, kao ni statistički značajan efekat interakcije pola i ovih polimorfizama, ali je dobijen statistički značajan efekat polimorfizma rs7412 za APOE gen. U slučaju ispitivanja polimorfizma rs1799732 za DRD2 gen, nije dobijen statistički značajan efekat polimorfizma, ali jeste pola i njihove interakcije, pri čemu su žene u prosjeku imale viši nivo LDL holesterola u odnosu na muškarce. Muškarci i žene sa homozigotnim alelima 1/1 su imali sličan nivo LDL holesterola, a u grupi nosilaca heterozigotnih alela 1/2 žene su imale viši nivo LDL holesterola nego muškarci.

Kod ispitanika u našem uzorku, kod kojih je detektovan homozigotni alel 1/1 za rs7412 u prosjeku je imala viši nivo LDL holesterola, u odnosu na ispitanike sa heterozigotnim alelima 1/2. Efekti pola i interakcije sa polimorfizmom nijesu bili statistički značajni.

Istraživanje Huanga i saradnika pokazalo se da su pacijenti u akutnoj fazi bolesti imali niže nivoe HDL-a, više nivoe LDL-a, veći odnos između holesterola i HDL-a kao i LDL-a i HDL-a u odnosu na ispitanike zdrave KG. U ovom istraživanju dalje je pokazano da je u akutnoj fazi bolesti grupa pacijenata sa dobrim TO na atipične antipsihotike imala značajno povećanje nivoa holesterola, TGL, i smanjen odnos LDL/HDL. Ovo nije pronađeno kod pacijenata koji su primali tipične

antipsihotike. U zaključku ove studije navodi se snažna povezanost između dislipidemije i akutne faze shizofrenije, kao i dislipidemije i dobrog odgovora na atipične antipsihotike. Oba ova rezultata predstavljaju povišen rizik za razvoj dijabetesa i koronarne bolesti (Huang and Chen, 2005).

Dosadašnja istraživanja ukazuju da rs7412 za APOE gen kod genotipova CC imaju viši nivo LDL-a u plazmi u odnosu na druga dva genotipa, dok su neka pokazala da postoji veza između APOE rs i nivoa holesterola i LDL-a kod žena (Liu *et al.*, 2013; Zhen *et al.*, 2017).

Prilikom ispitivanja efekata polimorfizama rs4818 COMT gena, rs7412 APOE gena i rs1800497 DRD2 gena u odnosu na nivo non-HDL holesterola, u našem istraživanju, nije pokazana statistički značajna razlika, kao ni za interakciju između pola i ovih polimorfizama.

Ispitivanjem efekata polimorfizma rs4680 COMT gena u odnosu na nivo non-HDL pokazano je da postoji statistički značajan efekat pola i interakcije sa polimorfizmom, pri čemu je u prosjeku nivo non-HDL holesterola bio viši kod muških ispitanika u odnosu na ispitanike ženskog pola kod kojih je detektovan homozigotni alel 1/1. Kod ispitanika sa heterozigotnim alelom 1/2, nosioci ženskog pola imali su viši nivo non-HDL holesterola u odnosu na muške ispitanike sa istim alelom.

U našem istraživanju, u slučaju polimorfizma rs1799732 u DRD2 genu, dobijen je statistički značajan efekat interakcije pola i polimorfizma. Nosioci homozigotnog alela 1/1 muškog pola u prosjeku su imali viši nivo non-HDL holesterola, u odnosu na nosioce istog alela ženskog pola. Međutim, nosioci heterozigotnog alela 1/2 ženskog pola su imale viši nivo non-HDL holesterola od muškaraca.

Istraživanje i kliničko ispitivanje antipsihotika i njihove efektivnosti za shizofreniju (*The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness for schizophrenia*) rađeno u SAD-u ukazalo je na prevalenciju metaboličkog sindroma kod 40.9% pacijenata, i to sa neravnomjernom distribucijom: 36% kod muškaraca i 51.6% kod žena. Zaključci ove studije govore da krajnji mehanizam u osnovi nastanka neželjenih efekata ostaje i dalje nepotpuno razjašnjen (McEvoy *et al.*, 2005). Istraživanje Solberga i saradnika pokazalo je da u akutnoj fazi serumski lipidi i simptomi nijesu bili značajno povezani. Nakon 5 godina praćenja, pokazalo se da su viši nivoi serumskih lipida bili povezani sa težim simptomima i lošijim funkcionisanjem (Solberg *et al.*, 2016). Kod ispitivanja prve psihotične epizode pacijenata oboljelih od SchPS pokazano je da su nivo holesterola i LDL-a bili značajno niži u odnosu na ispitanike iz KG. TGL su bili značajno povišeni u grupi pacijenata, dok se nivo HDL-a i leptina nijesu statistički značajno razlikovali između pacijenata i ispitanika iz KG (Pillinger *et al.*, 2017).

U studiji presjeka koja je rađena prilikom primjene antipsihotika u toku prve psihotične epizode pokazano je da postoji značajna negativna povezanost između HDL i negativnih simptoma bolesti, kao i pozitivna povezanost između indeksa tjelesne mase (Body mass index – BMI) i simptoma depresije kod žena. Zaključci ove studije pokazuju da pol pacijenta može igrati važnu ulogu u razgraničavanju povezanosti između metaboličkih faktora rizika i kliničkih ishoda (Gjerde *et al.*, 2021).

Studija u kojoj su učestvovali pacijenti sa psihozom koji su imali suicidalne misli i depresiju u ranoj fazi bolesti je pokazala prisustvo nižeg nivoa holesterola kod izražene suicidalnosti. Žene sa umjerenom suicidalnošću pokazale su statistički značajno niže nivoe holesterola od muškaraca (Shrivastava *et al.*, 2017).

S obzirom na navedeno, može se pretpostaviti da kod jednog broja pacijenata postoji genetska predispozicija za nastanak neželjenih efekata lijekova u vidu metaboličkog sindroma. Potrebno je identifikovati genetske biomarkere koji bi

odredili da li ona postoji i usmjerila kliničara na odabir lijekova koji će izazvati najmanje neželjenih dejstava. To je od važnosti zato što su neželjeni efekti u vidu metaboličkog sindroma jedan od najznačajnijih uzroka nekomplijantnosti, sniženog kvaliteta života, ali i kardiovaskularnih komplikacija.

Primjenom personalizovane medicine teži se povećanju adherencije pacijenata prema terapiji, prije svega zbog ishoda njihovog liječenja i očuvanja sposobnosti samostalnog funkcionisanja, uz što manju pojavu neželjenih efekata lijekova. Ovakav pristup bi dugoročno gledano doveo do najboljih rezultata za pacijente i smanjila troškove za zdravstveni sistem.

Ispitivanje nivoa prolaktina, kortizola i insulina u odnosu na TR je pokazalo da su statistički značajne razlike dobijene jedino u slučaju insulina, tj. da su TRP imali, u prosjeku, viši nivo insulina od NTRP ( $p = .045$ ).

Pacijenti sa shizofrenijom pokazuju povećan rizik za poremećeni metabolizam glukoze, ali mehanizam koji je u osnovi ove povezanosti ostaje nepoznat. Više studija je pokušalo da identifikuje determinante IR kod shizofrenije, sa dokazima da se pojava IR ne može u potpunosti objasniti trajanjem bolesti, ozbiljnošću simptoma, efektima lijekova, gojaznošću ili aktivacijom hipotalamo-hipofizne osovine ili drugim faktorima. Pokazano je da je PRS kod pacijenata sa dijagnozom SchPS značajno povezan sa IR u prvoj epizodi bolesti, prije primjene antipsihotika, nezavisno od demografskih, životnih i kliničkih faktora. Ovaj rezultat sugerise da je IR obilježje shizofrenije, a ne sekundarni efekat i podržava hipotezu da višestruka genska osjetljivost može da ispolji plejotropne efekte koji se javljaju između ova dva stanja. Rezultati ukazuju na potencijalnu povezanost IR sa smanjenim odgovorom na terapiju antipsihoticima. Dakle, pacijenti sa shizofrenijom sa IR mogu predstavljati posebnu podgrupu pacijenata i zahtevaju personalizovani tretman prilagođen ovom endofenotipu (Ripke *et al.*, 2014; Chouinard *et al.*, 2019; Tomasik *et al.*, 2019).

Rezultati jednog od istraživanja ukazali su na to da su narušeni metabolizam glukoze i narušena insulinska signalizacija povezani sa povišenim rizikom od psihoze, ali ne utiču na ekspresiju bolesti i TO (Chouinard *et al.*, 2019).

U studijama u kojima je ispitivana IR i metabolizam lipida pokazano je da je kod pacijenata sa prvom epizodom psihoze, a koji nijesu liječeni antipsihoticima, nađen viši nivo insulina, IR, viši nivo C-peptida, i niži ukupni kolesterol, HDL i nivoi apolipoproteina A1 na uzorku španskih, kineskih i američkih pacijenata u poređenju sa zdravim ispitanicima (Ramsey *et al.*, 2013; Fond *et al.*, 2015).

Naše istraživanje potvrdilo je povezanost insulina sa težinom kliničke slike kod pacijenata sa dijagnozom SchPS, kao i sa TO na antipsihotike. Iz rezultata našeg, ali i navedenih istraživanja vidi se da su oboljenja iz SchPS veoma kompleksna za liječenje, čemu doprinosi prisustvo metaboličkih poremećaja, pa pristup liječenju treba da bude veoma pažljiv, multidisciplinaran i individualno prilagođen.

Ispitivanje nivoa prolaktina u odnosu na polimorfizme COMT, DRD2 i APOE gena je pokazalo da nijesu dobijeni statistički značajni efekti polimorfizama, kao ni pola, niti njihovih interakcija u odnosu na nivo prolaktina.

Posljednjih godina raste interesovanje za efekat prolaktina na oboljenja iz SchPS. Mnoga istraživanja potvrdila su da pacijenti, čak i u prodromalnoj fazi prije primjene lijekova imaju hiperprolaktinemiju i gonadalnu disfunkciju (Riecher-Rössler, 2017). Neke studije nude dokaze da je prolaktin povezan sa simptomima kod SchPS i TO kod ovih pacijenata, čak i prije primjene antipsihotičnih lijekova, koji često kao neželjeni efekat daje hiperprolaktinemiju (Rajkumar, 2014). Naše istraživanje ipak nije potvrdilo njihove rezultate.

Analizom nivoa kortizola u odnosu na polimorfizme COMT (rs4680, rs4818), APOE (rs7412) i DRD2 (rs1800497) gena nijesu dobijeni statistički značajni efekti polimorfizama, kao ni pola, niti njihovih interakcija.

Kada je riječ o polimorfizmu rs1799732 DRD2 gena, nađena je statistički značajna razlika u odnosu na pol kao i u odnosu na interakciju polimorfizma sa polom. Ispitanici muškog pola u prosjeku su imali statistički značajno viši nivo kortizola u odnosu na ženski pol. Kod ispitanika istog pola, koji su nosioci homozigotnog alela 1/1, bili su prisutni slični nivoi kortizola, u odnosu na muškarce i žene koji su nosioci heterozigotnog alela 1/2, čiji se prosječni nivoi kortizola značajno razilaze i to  $M=406.17$  za muškarce, nasuprot  $M=164.75$  za žene.

Doživljaj stresa je povezan sa dopaminergičkom aktivnošću (Pani, Porcella and Gessa, 2000; Voisey *et al.*, 2009). Kada se suočavaju sa socijalnim stresom, pacijenti sa dijagnozom iz SchPS mogu imati oštećenu aktivaciju hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne (HPA) osovine. Otupljeni odgovor kortizola kod ovih pacijenata povezan je sa težim simptomima i lošijom prognozom (Mondelli *et al.*, 2010; Belvederi Murri *et al.*, 2012; Cheng *et al.*, 2020).

Kako su varijante polimorfizama gena DRD2, među kojima je i rs1799732, povezane sa gustinom DRD2, sintezom dopamina, kao i afinitetom vezivanja dopamina za receptore, DRD2 gen je dobar kandidat za izučavanje genetske predispozicije odgovora na stres (Seeman, 2011; Girshkin *et al.*, 2014).

Prema rezultatima našeg istraživanja, pacijenti nosioci heterozigotnog alela 1/2 rs1799732, pokazuju nivo kortizola koji se značajno razilazi u odnosu na pol. Prosječni nivo kortizola značajno je veći kod muškaraca, nego kod žena ( $M=164.75$ ). Iako obje dobijene prosječne vrijednosti ukazuju na normalne nivoe kortizola, kako je nizak nivo kortizola kod pacijenata oboljelih od SchPS povezan sa težom simptomatologijom i lošijom prognozom, možemo zaključiti da su žene nosioci heterozigotnog genotipa u većem riziku za razvoj TR i ozbiljnije kliničke slike.

Kada je u pitanju ispitivanje nivoa insulina u odnosu na polimorfizme za COMT, DRD2 i APOE gen, u odnosu na polimorfizam rs4818 nije dobijena statistički značajna razlika u odnosu na polimorfizam, pol, niti u odnosu na njihovu interakciju.

Za polimorfizam rs4680 dobijen je statistički značaj u odnosu na nivo insulina. Aritmetička sredina nivoa insulina kod ispitanika koji su nosioci homozigotnog alela 1/1 bila je  $M=9.79$ , dok je kod ispitanika sa homozigotnim alelima 2/2 bila  $M=9.02$ . Kod ispitanika sa heterozigotnim alelom 1/2  $M=15.37$ . *Post hoc* (LSD) testom nijesu potvrđene statistički značajne razlike između prve i druge grupe, dok su statistički značajne razlike između prve i treće i druge i treće grupe bile blizu granične vrijednosti ( $p=0.079$ ).

Ispitivanjem polimorfizma rs7412 u odnosu na nivo insulina, nije dobijen statistički značajan efekat polimorfizma. Efekti pola i interakcije pola i polimorfizma su bili statistički značajni ( $p=0.004$  i  $p=0.027$ ). Prosječan nivo insulina kod žena bio je značajno viši u odnosu na ispitanike muškog pola. Kod ispitanika muškog i ženskog pola koji su nosioci heterozigotnih alela 1/2 nivo insulina je značajno viši kod muškaraca u odnosu na žene.

Za polimorfizam rs1800497 nijesu dobijeni statistički značajni efekti, ali su dobijeni statistički značajni efekti interakcije pola i polimorfizama ( $p=0.043$ ). Ispitanici koji su nosioci homozigotnog alela 1/1 muškog pola, u prosjeku su imali značajno viši nivo insulina u odnosu na žene, dok je obrnut trend u grupi ispitanika koji su nosioci heterozigotnih alela 1/2.

U slučaju polimorfizma rs1799732 u DRD2 genu, pola i njihovih interakcija nijesu dobijeni statistički značajni rezultati.

Naši rezultati ukazuju na potencijal istraživanja povezanosti polimorfizama u genima DRD2, COMT i APOE sa efektima na nivo insulina i kortizola i da je potrebno sprovesti dalje ispitivanje njihovih povezanosti, pogotovo u odnosu na polne specifičnosti, kako bi se dobili konzistentni rezultati. Sprovedenjem studije na većem uzorku dobila bi se veća statistička značajnosti i ocijenilo u kojoj mjeri su nivoi insulina i kortizola povezani sa TO i neželjenim efektima lijekova.

### **3. Traumatični događaji iz djetinjstva i težina kliničke slike**

Kako bi se ispitala povezanost faktora sredine, odnosno ranih iskustava pacijenata u smislu postojanja trauma iz djetinjstva sa težinom kliničke slike izračunati su koeficijenti korelacije. Nijedan koeficijent korelacije nije bio statistički značajan, što ukazuje da stepen traumatičnih događaja iz djetinjstva (tačnije, prije navršene 17. godine) nije bio povezan sa težinom kliničke slike kod pacijenata u ukupnom uzorku.

Kada je u pitanju ispitivanje povezanosti stepena povjeravanja o traumatičnim događajima i težine kliničke slike, povjeravanje o tome da su pacijenti bili žrtve nasilja prije 17. godine bio je u niskoj, pozitivnoj i statistički značajnoj korelaciji sa njihovim rezultatima na BPRS-u ( $r = .206$ ,  $p = .028$ ). Dakle, dobijena je teža klinička slika (ali samo u slučaju BPRS-a) kod onih pacijenata koji su se češće povjeravali drugima da su bili žrtve nasilja.

Kada je u pitanju ispitivanje razlike u skorima traumatičnih događaja iz djetinjstva u grupi pacijenata oboljelih od SchPS nađena je statistički značajna razlika između grupe pacijenata i ispitanika iz KG. U ukupnom uzorku pacijenata koji su prikupljeni do trenutka sprovođenja ove analize, posebnu grupu su činili pacijenti kojima je zbog krivičnog djela izrečena mjera obaveznog liječenja (P-pKD). Između grupe P-pKD i ostalih pacijenata iz uzorka nije bilo statistički značajne razlike kada je u pitanju nivo traumatičnih događaja iz djetinjstva, iako su P-pKD imali viši ukupan skor traume.



Statistički značajne razlike su dobijene između P-pKD i Ne-P-pKD u poređenju sa KG, za ukupne rezultate na CTQ, kao i za pitanja koja se odnose na domene: (1) veliki preokret između roditelja (razvod, rastava), (2) nasilje nad ispitanicima u periodu djetinjstva (fizičko nasilje, kažnjavanje, vrijeđanje), i (3) kod pitanja koje se odnosilo na drugi veliki preokret u djetinjstvu koji je mogao značajno oblikovati život ili ličnost ispitanika.

P-pKD i Ne-P-pKD imali su veću izloženost u sva tri domena traume u djetinjstvu u odnosu na ispitanike iz KG. Ukupne razlike u izloženosti traumi između P-pKD i KG, kao i Ne-P-pKD i KG bile su statistički značajne.

Razlike između ispitanika iz P-pKD i Ne-P-pKD nijesu bile statistički značajne. Iako nijesu nađene statistički značajne razlike, ukupan CTQ skor u P-pKD grupi bio je viši (103,5), u poređenju sa grupom Ne-P-pKD (83,89). Ovo ukazuje na prisustvo većeg broja traumatičnih događaja u djetinjstvu i u je skladu sa dosadašnjim istraživanjima, koja su pokazala da prisustvo velikog broja trauma iz djetinjstva utiče na pojavu i učestalost nasilnog ponašanja u zajednici (Fosse *et al.*, 2020; Storvestre *et al.*, 2020). Razlike u skor u između obje grupe pacijenata i KG se mogu objasniti činjenicom da traumatični događaji u djetinjstvu predstavljaju povećan rizik za razvoj SchPS u odrasloj dobi u poređenju sa opštom populacijom (Dargis, Newman and Koenigs, 2016).

Ovi rezultati potvrđuju da intenzitet i prisustvo većeg broja trauma u djetinjstvu povećavaju vjerovatnoću nasilnog ponašanja u odrasloj dobi, ali i pojavu SchPS oboljenja.

Razlike u povjeravanju o traumi u djetinjstvu između tri grupe ispitanika nijesu bile statistički značajne u svim slučajevima.

Posljedice zlostavljanja u djetinjstvu mogu se odraziti ispoljavanjem nasilnog ponašanja bilo da se radi o homicidnom ili suicidalnom ponašanju, dakle, traumatični događaji iz djetinjstva imali su značajnu ulogu kod pacijenata oboljelih od SchPS na tok i prognozu bolesti kao i predviđanje potencijalnog ispoljavanja nasilnog ponašanja. Iskustvo iz ovog istraživanja ukazalo je na važnost praktične primjene ispitivanja traumatičnih događaja iz djetinjstva. U tom pravcu se kod tih pacijenata trebaju sprovoditi kompleksni psihofarmakološki tretmani, kao i drugi neophodni modaliteti prilagođenog tretmana u cilju prevencije nasilnog ponašanja.

Traumatična iskustva mogu doprinijeti neurorazvojnim poteškoćama u emocionalnoj regulaciji, što doprinosi fragmentisanom razumijevanju odnosa sebe i spoljašnjeg svijeta. Disocijacija koja je rezultat traume takođe može izazvati konfuziju, probleme sa koncentracijom, dezorijentaciju i dezorganizaciju. Emocionalna regulacija može biti ozbiljno izmijenjena nakon traume i to može imati značajan uticaj na testiranje realnosti (Austin, 2011).

Prekomjerna traumatska stimulacija senzibilise neuronske krugove, pojačavajući urođene odgovore na stres (borba, zaleđenost ili bjekstvo). Ova preosjetljivost na prijetnje može dovesti do simptoma povišene opreznosti i kognitivne distorzije kojom bezopasan stimulus tumače kao prijetnju. Uz sve gore navedene dokaze, način nastanka paranoidnih ideja kod pojedinca, čiji se sistem kojim detektuje opasnosti više puta pokreće greškom, postaje razumljiviji u kontekstu traumatičnih iskustava i disocijativnih procesa (Austin, 2011).

Varijabla „drugi veliki preokreti koji su značajno oblikovali život ili ličnost” bila je značajna za grupu P-pKD koja je kao odgovor na ovo pitanje navela traumu i zlostavljanje koje su pretrpjeli zbog zloupotrebe alkohola od strane roditelja.

Među značajnim kliničkim karakteristikama ispitanika iz P-pKD grupe, pokazalo se da je zloupotreba alkohola roditelja važna varijabla. Pokazano je da su roditelji

60% ispitanika iz P-pKD grupe zloupotrebljavali alkohol, dok je u grupi non-P-pKD zloupotreba alkohola roditelja bila prisutna u 35% slučajeva. Kod ispitanika iz zdrave kontrolne grupe, prisustvo zloupotrebe alkohola njihovih roditelja utvrđeno je u 5,5% slučajeva. Ispitanici iz P-pKD i Ne-P-pKD grupe su navodili da su njihovi očevi ispoljavali izuzetno agresivno ponašanje pod dejstvom alkohola, da su bili skloni fizičkom kažnjavanju, verbalnom nasilju poput uvreda i prijetnji, kao i agresivnom ponašanju prema drugom roditelju. Pacijenti su to naveli kao značajan faktor doživljenog stresa u djetinjstvu, koji je izazivao osećaj nesigurnosti, anksioznosti, krivice i percepciju nedostatka društvene podrške.

Razlike u ukupnoj izloženosti traumatičnim događajima u djetinjstvu nijesu bile statistički značajne između pacijenata sa P-pKD i Ne-P-pKD koji su prijavili porodičnu istoriju zloupotrebe alkohola i onih koji nijesu. S druge strane, učesnici iz zdrave kontrolne grupe koji su imali pozitivnu porodičnu istoriju zloupotrebe alkohola naveli su veću ukupnu izloženost traumi u djetinjstvu u poređenju sa onima bez porodične istorije zloupotrebe alkohola.

Prilikom analize PRS-a u odnosu na genetsko opterećenje P-pKD, Ne-P-pKD i KG može se uočiti da ne postoji statistički značajna razlika između ove tri grupe. Ipak ističe se trend koji pokazuje da P-pKD imaju nešto veće genetsko opterećenje u odnosu na ispitanike iz KG ali manje u odnosu na ostale pacijente. Ovo govori o tome da su kod ispitanika u P-pKD spoljašnji životni faktori, uključujući traumatične događaje iz djetinjstva, imali veći značaj za nastanak shizofrenije u odnosu na genetsku predispoziciju u poređenju sa ostalim pacijentima. U postojećoj dostupnoj literaturi nijesmo pronašli da je neko obavio slično istraživanje.

#### **4.Ograničenja**

Najvažnije ograničenje ovog istraživanja predstavlja relativno mali uzorak pacijenata.

Dio podataka iz upitnika koji je zavisio od dobijanja autoanamneze pacijenata mogao je biti pristrasan, kako zbog straha od stigme, tako i zbog minimiziranja tegoba ili poteškoća da objektivno sagledaju simptome. Takođe, zbog zakonskog okvira Crne Gore, koji ne dozvoljava da za pacijente koji se liječe od psihijatrijskih poremećaja saglasnost daje staratelj, nije mogao biti uključen veliki broj pacijenata sa najkompleksnijom kliničkom slikom.

Kako su kontrolnu grupu činili zdravi dobrovoljni davaoci krvi, od kojih su muškarci popunjavali i CTQ, moglo je doći do pristrasnosti u smislu da populaciju dobrovoljnih davalaca krvi čine ljudi koji su empatični, usmjereni na pomoć drugima i mogli su odrastati u stabilnom okruženju, te imati manje traumatičnih događaja u djetinjstvu u odnosu na opštu populaciju. Njihova percepcija traumatičnog događaja se u nekim slučajevima značajno razlikovala od percepcije pacijenata, pri čemu su pacijenti minimizirali traumatične događaje, dok su ih ispitanici KG često amplificirali.

## VI ZAKLJUČCI

1. Ispitivanjem haplotipova za gen DRD2, dobijen je statistički značajan rezultat za kombinaciju homozigotni alel 2/2 (rs1800497) + homozigotni alel 1/1 (rs1799732). Ova kombinacija je statistički značajno učestalija među ispitanicima kontrolne grupe, što ukazuje da ima protektivni efekat kada je u pitanju rizik za razvoj oboljenja iz SchPS u populaciji u Crnoj Gori. Ovaj rezultat ukazuje da je prva hipoteza djelimično potvrđena.
2. Analiza haplotipova za COMT gen pokazala je da pacijenti nosioci heterozigotnih alela 1/2 za rs4680 i rs4818 polimorfizme imaju ozbiljnije izraženu negativnu simptomatologiju u odnosu na pacijente nosioce homozigotnih alela 1/1 za oba polimorfizma. Dakle, genetski uslovljena

aktivnost COMT enzima dobar je prediktor razvoja i stepena negativne simptomatologije kod SchPS. Takođe, u našem istraživanju detektovani su indikatori nastanka izražene negativne simptomatologije kod TRP, i to su: heterozigotni alel 1/2 za polimorfizam rs4680 za COMT gen, homozigoti alel 2/2 za rs4818 za COMT gen, i heterozigotni alel 1/2 za rs7412 za APOE gen. Ovi rezultati ukazuju da je druga hipoteza potvrđena.

3. Analiza uticaja ispitivanih polimorfizama za gene COMT, DRD2 i APOE u odnosu na nastanak TR nije pokazala statističku značajnost, te je treća hipoteza odbačena.
4. Analiza uticaja ispitivanih polimorfizama za gene COMT, DRD2 i APOE u odnosu na nastanak TR i pol ispitanika sa dijagnozom SchPS nije pokazala statističku značajnost, te je četvrta hipoteza opovrgnuta.
5. Peta hipoteza je djelimično potvrđena jer je dokazano da postoji statistički značajan efekat nekih od ispitivanih polimorfizama za gene COMT, DRD2 i APOE i/ili njihove interakcije sa polom u odnosu na nivo sledećih lipida i hormona:
  - U grupi pacijenata utvrđeno je da su žene, nosioci heterozigotnog alela 1/2 rs1799732 za DRD2, imale viši nivo holesterola u odnosu na muškarce
  - Efekat polimorfizma rs4680 COMT gena na nivo TGL bio je statistički značajan i pokazalo se da pacijenti nosioci heterozigotnog alela 1/2 imaju statistički značajno viši nivo TGL od pacijenata sa homozigotnim alelima 1/1
  - Efekat polimorfizma rs7412 APOE gena na nivo LDL holesterola bio je statistički značajan i pokazalo se da su pacijenti nosioci homozigotnog alela 1/1 imali viši nivo LDL-a u odnosu na pacijente nosioce heterozigotnog alela 1/2

- Efekat interakcije polimorfizma rs1799732 za DRD2 gen i pola pokazao se statistički značajan, pri čemu su u grupi pacijenata nosilaca heterozigotnog alela 1/2 žene imale viši nivo LDL holesterola u odnosu na muškarce
- Efekat interakcije polimorfizma rs4680 za COMT gen i pola pokazao se statistički značajan za nivo non-HDL holesterola, pri čemu su u grupi pacijenata nosilaca homozigotnih alela 1/1 kod muškaraca nađene više vrijednosti u odnosu na žene, dok su kod nosilaca heterozigotnog alela 1/2, žene imale viši nivo non-HDL holesterola u odnosu na muškarce
- Efekat interakcije polimorfizma rs1799732 za DRD2 gen i pola pokazao se statistički značajan za nivo non-HDL holesterola, pri čemu su u grupi pacijenata nosilaca homozigotnih alela 1/1 kod muškaraca utvrđene više vrijednosti u odnosu na žene, dok su kod nosilaca heterozigotnog alela 1/2 žene imale viši nivo non-HDL holesterola u odnosu na muškarce.
- Efekat interakcije polimorfizma rs1799732 za DRD2 gen i pola pokazao se statistički značajan za nivo kortizola, pri čemu je u grupi pacijenata nosilaca heterozigotnog alela 1/2 uočen značajno viši nivo kortizola kod muškaraca u odnosu na žene
- Efekat interakcije polimorfizma rs7412 za APOE gen i pola pokazao se statistički značajan za nivo insulina, pri čemu je u grupi pacijenata nosilaca heterozigotnog alela 1/2 uočen značajno viši nivo insulina kod muškaraca u odnosu na žene.

## VII LITERATURA

- Aas, I.M. (2011) 'Guidelines for rating Global Assessment of Functioning (GAF)', *Annals of General Psychiatry*, 10(1), p. 2.
- AhnAllen, C.G. *et al.* (2012) 'The relationship between reward-based learning and nicotine dependence in smokers with schizophrenia', *Psychiatry Research*, 196(1), pp. 9–14.
- Akbarian, S. (2014) 'Epigenetic mechanisms in schizophrenia', *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(3), pp. 405–417.
- Al-Asmary, S.M. *et al.* (2015) 'Apolipoprotein E polymorphism is associated with susceptibility to schizophrenia among Saudis', *Archives of Medical Science: AMS*, 11(4), p. 869.
- Alavez-Rubio, J.S. *et al.* (2021) 'Relationship Between Genetic Variants of ACAT1 and APOE with the Susceptibility to Dementia (SADEM Study)', *Molecular Neurobiology*, 58(3), pp. 905–912.
- Aliasghari, F. *et al.* (2021) 'Genotypes of ANKK1 and DRD2 genes and risk of metabolic syndrome and its components: A cross-sectional study on Iranian women', *Obesity Research & Clinical Practice*, 15(5), pp. 449–454.
- Andreasen, N.C. and Olsen, S. (1982) 'Negative v positive schizophrenia. Definition and validation', *Archives of General Psychiatry*, 39(7), pp. 789–794.
- Andrić-Petrović, S. and Marić, N.P. (2019) 'The classification of psychotic disorders: Trending topics', *Engrami*, 41(1), pp. 85–100.
- Arnsten, A.F.T., Wang, M. and Paspalas, C.D. (2015) 'Dopamine's Actions in Primate Prefrontal Cortex: Challenges for Treating Cognitive Disorders', *Pharmacological Reviews*, 67(3), pp. 681–696.

Arredondo, A. *et al.* (2018) '[Cost analyses of medical care for schizophrenia and depression in México, 2005-2013]', *Cadernos De Saude Publica*, 34(1), p. e00165816.

Ashok, A.H., Baugh, J. and Yeragani, V.K. (2012) 'Paul Eugen Bleuler and the origin of the term schizophrenia (SCHIZOPRENIEGRUPPE)', *Indian Journal of Psychiatry*, 54(1), p. 95.

Aucoin, M. *et al.* (2020) 'Diet and Psychosis: A Scoping Review', *Neuropsychobiology*, 79(1–2), pp. 20–42.

Austin, J.A. (2011) 'The connection between psychosis, trauma and dissociation: An exploratory study involving patients in forensic mental health settings', p. 116.

Ban, C. *et al.* (2017) 'Low prevalence of lipid metabolism abnormalities in APOE  $\epsilon$ 2-genotype and male patients 60 years or older with schizophrenia', *BMC psychiatry*, 17(1), pp. 1–8.

Ban, T.A. (2007) 'Fifty years chlorpromazine: a historical perspective', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3(4), pp. 495–500.

de Bartolomeis, A. *et al.* (2022) 'Clozapine's Multiple Cellular Mechanisms: What Do We Know after More than Fifty Years? a Systematic Review and Critical Assessment of Translational Mechanisms Relevant for Innovative Strategies in Treatment-Resistant Schizophrenia'. Rochester, NY.

Belvederi Murri, M. *et al.* (2012) 'Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and clinical symptoms in first-episode psychosis', *Psychoneuroendocrinology*, 37(5), pp. 629–644.

Benoit, L.J. *et al.* (2022) 'Adolescent thalamic inhibition leads to long-lasting impairments in prefrontal cortex function', *Nature Neuroscience*, 25(6), pp. 714–725.



- Bergen, S.E. *et al.* (2019) 'Joint contributions of rare CNVs and common SNPs to risk for schizophrenia', *The American journal of psychiatry*, 176(1), pp. 29–35.
- Blair, D.T. and Dauner, A. (1992) 'Extrapyramidal symptoms are serious side-effects of antipsychotic and other drugs', *The Nurse Practitioner*, 17(11), pp. 56, 62–64, 67.
- Bobes, J. *et al.* (2009) 'Prevalence of Negative Symptoms in Outpatients With Schizophrenia Spectrum Disorders Treated With Antipsychotics in Routine Clinical Practice: Findings From the CLAMORS Study', *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(3), p. 15446.
- Boos, H.B.M. *et al.* (2007) 'Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis', *Archives of General Psychiatry*, 64(3), pp. 297–304.
- Bosia, M. *et al.* (2015) 'COMT Val158Met and 5-HT1A-R -1019 C/G polymorphisms: effects on the negative symptom response to clozapine', *Pharmacogenomics*, 16(1), pp. 35–44.
- Brand, B.A., de Boer, J.N. and Sommer, I.E.C. (2021) 'Estrogens in schizophrenia: progress, current challenges and opportunities', *Current Opinion in Psychiatry*, 34(3), pp. 228–237.
- Brisch, R. *et al.* (2014) 'The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue', *Frontiers in psychiatry*, 5, p. 47.
- Brody, T. (2016) 'Chapter 19 - Biomarkers', in T. Brody (ed.) *Clinical Trials (Second Edition)*. Boston: Academic Press, pp. 377–419.
- Brouwers, E.P.M. (2020) 'Social stigma is an underestimated contributing factor to unemployment in people with mental illness or mental health issues: position paper and future directions', *BMC Psychology*, 8(1), p. 36.

Brzezinski-Sinai, N.A. and Brzezinski, A. (2020) 'Schizophrenia and Sex Hormones: What Is the Link?', *Frontiers in Psychiatry*, 11.

Busner, J. and Targum, S.D. (2007) 'The Clinical Global Impressions Scale', *Psychiatry (Edgmont)*, 4(7), pp. 28–37.

Cabaleiro, T. *et al.* (2013) 'Polymorphisms influencing olanzapine metabolism and adverse effects in healthy subjects', *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 28(3), pp. 205–214.

Cahn, W. *et al.* (2002) 'Brain Volume Changes in First-Episode Schizophrenia: A 1-Year Follow-up Study', *Archives of General Psychiatry*, 59(11), pp. 1002–1010.

Cano-Gamez, E. and Trynka, G. (2020) 'From GWAS to Function: Using Functional Genomics to Identify the Mechanisms Underlying Complex Diseases', *Frontiers in Genetics*, 11.

Carbon, M. and Correll, C.U. (2014) 'Thinking and acting beyond the positive: the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia', *CNS Spectrums*, 19(S1), pp. 35–53.

Cardno, A.G. *et al.* (2012) 'A TWIN STUDY OF SCHIZOAFFECTIVE-MANIA, SCHIZOAFFECTIVE-DEPRESSION AND OTHER PSYCHOTIC SYNDROMES', *American Journal of Medical Genetics*, 159B(2), pp. 172–182.

Cassidy, C.M. *et al.* (2014) 'Do reward-processing deficits in schizophrenia-spectrum disorders promote cannabis use? An investigation of physiological response to natural rewards and drug cues', *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 39(5), pp. 339–347.

Centorrino, F. *et al.* (2012) 'Metabolic syndrome in psychiatrically hospitalized patients treated with antipsychotics and other psychotropics', *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 27(5), pp. 521–526.

- Cepeda, C. *et al.* (2014) 'The Role of Dopamine in Huntington's Disease', *Progress in brain research*, 211, pp. 235–254.
- Chafi, Y.K. *et al.* (2020) 'Prevalence and correlates of job loss among schizophrenia outpatients at St. Amanuel Mental Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia; cross sectional study', *PLoS ONE*, 15(12), p. e0242352.
- Chang, C.C. *et al.* (2015) 'Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets', *GigaScience*, 4(1), pp. s13742-015-0047–8.
- Chen, J. *et al.* (2015) 'Genetic studies of schizophrenia: an update', *Neuroscience Bulletin*, 31(1), pp. 87–98.
- Cheng, S.-L. *et al.* (2020) 'Incongruent Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Cortisol in Schizophrenia: Results from a Randomized Controlled Trial of Laughter Intervention', *Psychiatry Investigation*, 17(12), pp. 1191–1199.
- Chouinard, G. *et al.* (2017) 'Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy', *Psychotherapy and Psychosomatics*, 86(4), pp. 189–219.
- Chouinard, V.-A. *et al.* (2019) 'Impaired insulin signaling in unaffected siblings and patients with first-episode psychosis', *Molecular Psychiatry*, 24(10), pp. 1513–1522.
- Cloutier, M. *et al.* (2016) 'The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2013', *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(6), p. 5379.
- Cordeiro, Q. and Vallada, H. (2014) 'Association study between the *Taq1A* (rs1800497) polymorphism and schizophrenia in a Brazilian sample', *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 72, pp. 582–586.
- Cornett, E.M. *et al.* (2017) 'Medication-Induced Tardive Dyskinesia: A Review and Update', *The Ochsner Journal*, 17(2), pp. 162–174.

Corral-Frías, N.S. *et al.* (2016) 'COMT Val158Met genotype is associated with reward learning: a replication study and meta-analysis', *Genes, Brain and Behavior*, 15(5), pp. 503–513.

Correll, C.U. and Schooler, N.R. (2020) 'Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, pp. 519–534.

Curtis, D. (2018) 'Polygenic risk score for schizophrenia is more strongly associated with ancestry than with schizophrenia', *Psychiatric Genetics*, 28(5), pp. 85–89.

Dargis, M., Newman, J. and Koenigs, M. (2016) 'Clarifying the link between childhood abuse history and psychopathic traits in adult criminal offenders', *Personality Disorders*, 7(3), pp. 221–228.

DeLisi, L.E. *et al.* (2006) 'Understanding structural brain changes in schizophrenia', *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(1), pp. 71–78.

Demjaha, A. *et al.* (2014) 'Antipsychotic Treatment Resistance in Schizophrenia Associated with Elevated Glutamate Levels but Normal Dopamine Function', *Biological Psychiatry*, 75(5), pp. e11–e13.

Dempster, E.L. *et al.* (2011) 'Disease-associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorder', *Human Molecular Genetics*, 20(24), pp. 4786–4796.

Dichter, G.S., Damiano, C.A. and Allen, J.A. (2012) 'Reward circuitry dysfunction in psychiatric and neurodevelopmental disorders and genetic syndromes: animal models and clinical findings', *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 4(1), p. 19.

Dietz, A.G., Goldman, S.A. and Nedergaard, M. (2020) 'Glial cells in schizophrenia: A unified hypothesis', *The lancet. Psychiatry*, 7(3), pp. 272–281.

- Dingemans, P.M.A.J. *et al.* (1995) 'Component structure of the expanded Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS-E)', *Psychopharmacology*, 122(3), pp. 263–267.
- D'Souza, R.S. and Hooten, W.M. (2022) *Extrapyramidal Symptoms*, StatPearls. StatPearls Publishing.
- Egert, S., Rimbach, G. and Huebbe, P. (2012) 'ApoE genotype: from geographic distribution to function and responsiveness to dietary factors', *The Proceedings of the Nutrition Society*, 71(3), pp. 410–424.
- Eisenstein, S.A. *et al.* (2017) 'Preliminary evidence that negative symptom severity relates to multilocus genetic profile for dopamine signaling capacity and D2 receptor binding in healthy controls and in schizophrenia', *Journal of Psychiatric Research*, 86, pp. 9–17.
- Escamilla, R. *et al.* (2018) 'Association study between COMT, DRD2, and DRD3 gene variants and antipsychotic treatment response in Mexican patients with schizophrenia', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, p. 2981.
- Evensen, S. *et al.* (2016) 'Prevalence, Employment Rate, and Cost of Schizophrenia in a High-Income Welfare Society: A Population-Based Study Using Comprehensive Health and Welfare Registers', *Schizophrenia Bulletin*, 42(2), pp. 476–483.
- Faustman, W.O. (2003) 'Schizophrenia, Biology', in M.J. Aminoff and R.B. Daroff (eds) *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. New York: Academic Press, pp. 209–212.
- Fenton, W.S. (2001) 'Comorbid conditions in schizophrenia', *Current Opinion in Psychiatry*, 14(1), pp. 17–23.
- Fiorillo, A. and Sartorius, N. (2021) 'Mortality gap and physical comorbidity of people with severe mental disorders: the public health scandal', *Annals of General Psychiatry*, 20(1), p. 52.

- Fjellvang, M., Grøning, L. and Haukvik, U.K. (2018) 'Imaging Violence in Schizophrenia: A Systematic Review and Critical Discussion of the MRI Literature', *Frontiers in Psychiatry*, 9.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E. and McHugh, P.R. (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician', *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), pp. 189–198.
- Fond, G. *et al.* (2015) 'The Promise of Biological Markers for Treatment Response in First-Episode Psychosis: A Systematic Review', *Schizophrenia Bulletin*, 41(3), pp. 559–573.
- Fosse, R. *et al.* (2020) 'Strong Associations Between Childhood Victimization and Community Violence in Male Forensic Mental Health Patients', *Frontiers in Psychiatry*, 11, p. 628734.
- Fuller-Thomson, E. and Hollister, B. (2016) 'Schizophrenia and Suicide Attempts: Findings from a Representative Community-Based Canadian Sample', *Schizophrenia Research and Treatment*, 2016, p. 3165243.
- Gaebel, W. and Zielasek, J. (2011) 'Integrative Etiopathogenetic Models of Psychotic Disorders: Methods, Evidence and Concepts', *Schizophrenia Bulletin*, 37(suppl\_2), pp. S5–S12.
- Gavin, D.P. and Sharma, R.P. (2010) 'Histone modifications, DNA methylation, and Schizophrenia', *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(6), pp. 882–888.
- Giotakos, O. (2019) 'Is psychosis a dysmyelination-related information-processing disorder?', *Psychiatriki*, 30(3), pp. 245–255.
- Girshkin, L. *et al.* (2014) 'Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: A meta-analysis', *Psychoneuroendocrinology*, 49, pp. 187–206.

Gjerde, P.B. *et al.* (2021) 'Sex-Specific Effect of Serum Lipids and Body Mass Index on Psychotic Symptoms, a Cross-Sectional Study of First-Episode Psychosis Patients', *Frontiers in Psychiatry*, 12.

Gothelf, D. *et al.* (2014) 'Biological Effects of COMT Haplotypes and Psychosis Risk in 22q11.2 Deletion Syndrome', *Biological Psychiatry*, 75(5), pp. 406–413.

Gottesman, I.I. *et al.* (2010) 'Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents', *Archives of General Psychiatry*, 67(3), pp. 252–257.

Gottesman, I.I. and Shields, J. (1976) 'A critical review of recent adoption, twin, and family studies of schizophrenia: Behavioral genetics perspectives', *Schizophrenia Bulletin*, 2(3), pp. 360–401.

Granholt, E. *et al.* (2020) 'What Do People With Schizophrenia Do All Day? Ecological Momentary Assessment of Real-World Functioning in Schizophrenia', *Schizophrenia Bulletin*, 46(2), pp. 242–251.

Grotheer, M. *et al.* (2022) 'White matter myelination during early infancy is linked to spatial gradients and myelin content at birth', *Nature Communications*, 13(1), p. 997.

Grover, S. *et al.* (2022) 'Pharmacometabolomics-guided clozapine therapy in treatment resistant schizophrenia: Preliminary exploration of future too near', *Asian Journal of Psychiatry*, 67, p. 102939.

Gupta, M. *et al.* (2009) 'Association studies of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene with schizophrenia and response to antipsychotic treatment', *Pharmacogenomics*, 10(3), pp. 385–397.

Gut-Fayand, A. *et al.* (2001) 'Substance abuse and suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity', *Psychiatry Research*, 102(1), pp. 65–72.

- Habibzadeh, P. *et al.* (2021) 'Investigating the association between common DRD2/ANKK1 genetic polymorphisms and schizophrenia: a meta-analysis', *Journal of Genetics*, 100(2), p. 59.
- Haijma, S.V. *et al.* (2013) 'Brain Volumes in Schizophrenia: A Meta-Analysis in Over 18 000 Subjects', *Schizophrenia Bulletin*, 39(5), pp. 1129–1138.
- Hajj, A. *et al.* (2019) 'Clinical and Genetic Factors Associated with Resistance to Treatment in Patients with Schizophrenia: A Case-Control Study', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19), p. E4753.
- Haroutunian, V. *et al.* (2014) 'Myelination, oligodendrocytes, and serious mental illness', *Glia*, 62(11), pp. 1856–1877.
- He, H. *et al.* (2020) 'Trends in the incidence and DALYs of schizophrenia at the global, regional and national levels: results from the Global Burden of Disease Study 2017', *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 29, p. e91.
- Heckers, S. and Kendler, K.S. (2020) 'The evolution of Kraepelin's nosological principles', *World Psychiatry*, 19(3), pp. 381–388.
- Henriksen, M.G., Nordgaard, J. and Jansson, L.B. (2017) 'Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations', *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, p. 322.
- Howes, O.D. and Murray, R.M. (2014) 'Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model', *Lancet*, 383(9929), pp. 1677–1687.
- Huang, E. *et al.* (2016) 'Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and clinical response to antipsychotic treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder patients: a meta-analysis', *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(5).



Huang, T.-L. and Chen, J.-F. (2005) 'Serum lipid profiles and schizophrenia: effects of conventional or atypical antipsychotic drugs in Taiwan', *Schizophrenia Research*, 80(1), pp. 55–59.

Hudepohl, N.S. and Nasrallah, H.A. (2012) 'Chapter 39 - Antipsychotic drugs', in M.J. Aminoff, F. Boller, and D.F. Swaab (eds) *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier (Neurobiology of Psychiatric Disorders), pp. 657–667.

Hui, C.L.M. *et al.* (2018) 'Long-term effects of discontinuation from antipsychotic maintenance following first-episode schizophrenia and related disorders: a 10 year follow-up of a randomised, double-blind trial', *The Lancet Psychiatry*, 5(5), pp. 432–442.

Hussain, Md.S. *et al.* (2020) 'Association of DRD2 gene polymorphisms with schizophrenia in the young Bangladeshi population: A pilot study', *Heliyon*, 6(10), p. e05125.

Ikedo, M. *et al.* (2008) 'Variants of dopamine and serotonin candidate genes as predictors of response to risperidone treatment in first-episode schizophrenia', *Pharmacogenomics*, 9(10), pp. 1437–1443.

Injac Stevovic, L., Repišti, S. and Radojčić, T. (2019) 'PSIHOSOCIJALNA INTERVENCIJA DIALOG+ U OKVIRU PROJEKTA IMPULSE / A PSYCHOSOCIAL INTERVENTION DIALOG+ WITHIN THE IMPULSE PROJECT', 1, pp. 79–80.

Jablensky, A. (2010) 'The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects', *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), pp. 271–287.

Jakob, R. (2018) 'Status on ICD-11: The WHO Launch', p. 37.

Jeste, D.V. *et al.* (2007) 'A new brief instrument for assessing decisional capacity for clinical research', *Archives of General Psychiatry*, 64(8), pp. 966–974.

Jiang, T. *et al.* (2021) 'Research on the Effects of Occupational Stress and the DRD2 Gene on the Psychological Health of Workers in the Xinjiang Desert Oil Field', *Frontiers in Psychiatry*, 12.

Jonas, K.G. *et al.* (2019) 'Schizophrenia polygenic risk score and 20-year course of illness in psychotic disorders', *Translational Psychiatry*, 9(1), pp. 1–8.

Kaddurah-Daouk, R. *et al.* (2012) 'Impaired plasmalogens in patients with schizophrenia', *Psychiatry Research*, 198(3), pp. 347–352.

Kaplan & Sadock (2017) *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 2VOL., 10e.

Kecmanović, M. *et al.* (2010) 'Schizophrenia and apolipoprotein E gene polymorphism in Serbian population', *The International Journal of Neuroscience*, 120(7), pp. 502–506.

Keeley, J.W. and Gaebel, W. (2018) 'Symptom rating scales for schizophrenia and other primary psychotic disorders in ICD-1', p. 6.

Kendell, R.E. (1988) 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed., revised (DSM-III-R)', *American Journal of Psychiatry*, 145(10), pp. 1301–1302.

Kim, D.H. and Stahl, S.M. (2010) 'Antipsychotic Drug Development', in N.R. Swerdlow (ed.) *Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment*. Berlin, Heidelberg: Springer (Current Topics in Behavioral Neurosciences), pp. 123–139.

Kim, E. *et al.* (2017) 'Presynaptic Dopamine Capacity in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia Taking Clozapine: An [18F]DOPA PET Study', *Neuropsychopharmacology*, 42(4), pp. 941–950.

Kim, S.-W. *et al.* (2019) 'Physical Health Literacy and Health-related Behaviors in Patients with Psychosis', *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 17(2), pp. 279–287.

Kornetova, E.G. *et al.* (2019) 'Changes in Body Fat and Related Biochemical Parameters Associated With Atypical Antipsychotic Drug Treatment in Schizophrenia Patients With or Without Metabolic Syndrome', *Frontiers in Psychiatry*, 10.

Kring, A.M. *et al.* (2013) 'The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation', *The American Journal of Psychiatry*, 170(2), pp. 165–172.

Kumbier, E. (2020) 'History of Antipsychotics', in P. Riederer *et al.* (eds) *NeuroPsychopharmacotherapy*. Cham: Springer International Publishing, pp. 1–14.

LaFramboise, T. (2009) 'Single nucleotide polymorphism arrays: a decade of biological, computational and technological advances', *Nucleic Acids Research*, 37(13), pp. 4181–4193.

Lafuente, A. *et al.* (2008) '-141C Ins/Del polymorphism of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia in a Spanish population', *Psychiatric Genetics*, 18(3), pp. 122–127.

Lally, J. *et al.* (2016) 'Treatment-resistant schizophrenia: current insights on the pharmacogenomics of antipsychotics', *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 9, pp. 117–129.

Landi, I. *et al.* (2021) 'Prognostic value of polygenic risk scores for adults with psychosis', *Nature Medicine*, 27(9), pp. 1576–1581.

- Latorre, V. *et al.* (2022) ‘Unveiling the actual cost of Schizophrenia: An Activity-Based Costing (ABC) approach’, *The International Journal of Health Planning and Management*, 37(3), pp. 1366–1380.
- Lawrie, S.M. *et al.* (2001) ‘Brain structure, genetic liability, and psychotic symptoms in subjects at high risk of developing schizophrenia’, *Biological Psychiatry*, 49(10), pp. 811–823.
- Leboyer, M. *et al.* (2021) ‘Immune Signatures of Treatment-Resistant Schizophrenia: A FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ) Study’, *Schizophrenia Bulletin Open*, 2(1), p. sgab012.
- Lee, K.W. *et al.* (2012) ‘Genome wide association studies (GWAS) and copy number variation (CNV) studies of the major psychoses: What have we learnt?’, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(1), pp. 556–571.
- Lencz, T. *et al.* (2006) ‘DRD2 Promoter Region Variation as a Predictor of Sustained Response to Antipsychotic Medication in First-Episode Schizophrenia Patients’, *American Journal of Psychiatry*, 163(3), pp. 529–531.
- Lencz, T. *et al.* (2010) ‘DRD2 Promoter Region Variation Predicts Antipsychotic-Induced Weight Gain in First Episode Schizophrenia’, *Pharmacogenetics and genomics*, 20(9), pp. 569–572.
- Lewis, S.W. and Buchanan, R.W. (2015) ‘A brief history’, *Fast Facts: Schizophrenia*.
- Li, X.-B. *et al.* (2015) ‘Childhood trauma associates with clinical features of schizophrenia in a sample of Chinese inpatients’, *Psychiatry Research*, 228(3), pp. 702–707.
- Linscott, R.J. and van Os, J. (2010) ‘Systematic reviews of categorical versus continuum models in psychosis: evidence for discontinuous subpopulations

underlying a psychometric continuum. Implications for DSM-V, DSM-VI, and DSM-VII', *Annual Review of Clinical Psychology*, 6, pp. 391–419.

Litwin, T. *et al.* (2012) 'Association of Dopamine Receptor Gene Polymorphisms with the Clinical Course of Wilson Disease', *JIMD Reports*, 8, pp. 73–80.

Liu, H.-W. *et al.* (2013) 'Effects of apolipoprotein E genotypes on metabolic profile and oxidative stress in southwest Chinese women with polycystic ovary syndrome', *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 170(1), pp. 146–151.

Long, Y. *et al.* (2022) 'Violence, runaway, and suicide attempts among people living with schizophrenia in China: Prevalence and correlates', *PeerJ*, 10, p. e13033.

Madzarac, Z. *et al.* (2021) 'The Associations between COMT and MAO-B Genetic Variants with Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia', *Current Issues in Molecular Biology*, 43(2), pp. 618–636.

Maina, G. *et al.* (1995) 'Type I and type II schizophrenia: relations between tonic electrodermal activity and clinical ratings before and after haloperidol treatment', *Psychiatry Research*, 57(1), pp. 49–56.

Malhotra, N. *et al.* (2013) 'Metabolic syndrome in schizophrenia', *Indian journal of psychological medicine*, 35(3), pp. 227–240.

Maltais, J.-R. *et al.* (2015) 'Correlation between age and MMSE in schizophrenia', *International Psychogeriatrics*, 27(11), pp. 1769–1775.

Mankad, M.V. (ed.) (2010) *Clinical manual of electroconvulsive therapy*. 1st ed. Washington, DC: American Psychiatric Pub.

Masana, M., Bortolozzi, A. and Artigas, F. (2011) 'Selective enhancement of mesocortical dopaminergic transmission by noradrenergic drugs: therapeutic

opportunities in schizophrenia', *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(1), pp. 53–68.

Matrone, M. *et al.* (2022) 'Treatment-resistant schizophrenia: Addressing white matter integrity, intracortical glutamate levels, clinical and cognitive profiles between early- and adult-onset patients', *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 114, p. 110493.

McCutcheon, R.A., Reis Marques, T. and Howes, O.D. (2020) 'Schizophrenia—An Overview', *JAMA Psychiatry*, 77(2), pp. 201–210.

McDonald, C. *et al.* (2006) 'Regional brain morphometry in patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives', *The American Journal of Psychiatry*, 163(3), pp. 478–487.

McDonell, K.E. *et al.* (2018) 'Taq1A polymorphism and medication effects on inhibitory action control in Parkinson disease', *Brain and Behavior*, 8(7), p. e01008.

McEvoy, J.P. *et al.* (2005) 'Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III', *Schizophrenia Research*, 80(1), pp. 19–32.

Merino, D. *et al.* (2022) 'Adverse Drug Reactions of Olanzapine, Clozapine and Loxapine in Children and Youth: A Systematic Pharmacogenetic Review', *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 15(6), p. 749.

Michalczyk, A. *et al.* (2020) 'Association between DRD2 and ANKK1 polymorphisms with the deficit syndrome in schizophrenia', *Annals of General Psychiatry*, 19, p. 39.

Molero, P. *et al.* (2007) 'Clinical involvement of catechol-O-methyltransferase polymorphisms in schizophrenia spectrum disorders: influence on the severity of

psychotic symptoms and on the response to neuroleptic treatment', *The Pharmacogenomics Journal*, 7(6), pp. 418–426.

Mondelli, V. *et al.* (2010) 'Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment', *Schizophrenia Research*, 116(2–3), pp. 234–242.

Morgan, C. and Gayer-Anderson, C. (2016) 'Childhood adversities and psychosis: evidence, challenges, implications', *World Psychiatry*, 15(2), pp. 93–102.

Mubarik, A. and Tohid, H. (2016) 'Frontal lobe alterations in schizophrenia: a review', *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 38, pp. 198–206.

Naleid, A.M. *et al.* (2005) 'Ghrelin induces feeding in the mesolimbic reward pathway between the ventral tegmental area and the nucleus accumbens', *Peptides*, 26(11), pp. 2274–2279.

Neves, M. *et al.* (2022) 'Influence of dopamine receptor d2 and dopamine transporter polymorphisms in angiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus', in *Endocrine Abstracts. ECE 2022, 24th European Congress of Endocrinology*, Bioscientifica.

Niewczas, M. *et al.* (2021) 'Association between Polymorphism rs1799732 of DRD2 Dopamine Receptor Gene and Personality Traits among MMA Athletes', *Genes*, 12(8), p. 1217.

Nikolac Perkovic, M. *et al.* (2020) 'Catechol-O-methyltransferase rs4680 and rs4818 haplotype association with treatment response to olanzapine in patients with schizophrenia', *Scientific Reports*, 10(1), p. 10049.

Oda, Y., Kanahara, N. and Iyo, M. (2015) 'Alterations of Dopamine D2 Receptors and Related Receptor-Interacting Proteins in Schizophrenia: The Pivotal Position of Dopamine Supersensitivity Psychosis in Treatment-Resistant Schizophrenia', *International Journal of Molecular Sciences*, 16(12), pp. 30144–30163.

- Ohara, Koichi *et al.* (1998) 'Functional polymorphism of- 141C Ins/Del in the dopamine D2 receptor gene promoter and schizophrenia', *Psychiatry research*, 81(2), pp. 117–123.
- Oishi, K. *et al.* (2018) 'Vulnerable combinations of functional dopaminergic polymorphisms to late-onset treatment resistant schizophrenia', *PLoS ONE*, 13(11), p. e0207133.
- Oishi, K. *et al.* (2021) 'Genetic risks of schizophrenia identified in a matched case-control study', *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 271(4), pp. 775–781.
- Orrico-Sánchez, A. *et al.* (2020) 'Epidemiology of schizophrenia and its management over 8-years period using real-world data in Spain', *BMC Psychiatry*, 20(1), p. 149.
- P, O. *et al.* (1997) 'Developmental insanity or dementia praecox: was the wrong concept adopted?', *Schizophrenia research*, 23(2).
- Pardiñas, A.F. *et al.* (2022) 'Interaction Testing and Polygenic Risk Scoring to Estimate the Association of Common Genetic Variants With Treatment Resistance in Schizophrenia', *JAMA Psychiatry*, 79(3), pp. 260–269.
- Pedersen, B.S. and Quinlan, A.R. (2017) 'Who's Who? Detecting and Resolving Sample Anomalies in Human DNA Sequencing Studies with Peddy', *The American Journal of Human Genetics*, 100(3), pp. 406–413.
- Peluso, M.J. *et al.* (2012) 'Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs', *The British Journal of Psychiatry*, 200(5), pp. 387–392.
- Pennebaker, J.W. and Susman, J.R. (1988) 'Disclosure of traumas and psychosomatic processes', *Social Science & Medicine (1982)*, 26(3), pp. 327–332.



- Pierzchlińska, A. *et al.* (2018) 'The impact of Apolipoprotein E alleles on cognitive performance in patients with Parkinson's disease', *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 52(4), pp. 477–482.
- Pillinger, T. *et al.* (2017) 'Cholesterol and triglyceride levels in first-episode psychosis: systematic review and meta-analysis', *The British Journal of Psychiatry*, 211(6), pp. 339–349.
- Pinto, J.A.F. *et al.* (2018) 'Prevalence of polymorphisms in the ANKK1, DRD2, DRD3 genes and metabolic syndrome in refractory schizophrenia', *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 26.
- Polese, D. *et al.* (2019) 'Treatment-Resistant to Antipsychotics: A Resistance to Everything? Psychotherapy in Treatment-Resistant Schizophrenia and Nonaffective Psychosis: A 25-Year Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis', *Frontiers in Psychiatry*, 10.
- Pompili, M. *et al.* (2007) 'Suicide risk in schizophrenia: learning from the past to change the future', *Annals of General Psychiatry*, 6(1), p. 10.
- Popovic, D. *et al.* (2014) 'Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations', *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), pp. 418–426.
- Potkin, S.G. *et al.* (2020) 'The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research', *NPJ Schizophrenia*, 6, p. 1.
- Powell, S.B. (2010) 'Models of Neurodevelopmental Abnormalities in Schizophrenia', *Current topics in behavioral neurosciences*, 4, pp. 435–481.
- Purohith, A.N. *et al.* (2022) 'Efficacy and safety of maintenance electroconvulsive therapy (M-ECT) in treatment-resistant schizophrenia: A case series', *Asian Journal of Psychiatry*, 73, p. 103132.

- Qi, R. *et al.* (2020) 'Effects of COMT rs4680 and BDNF rs6265 polymorphisms on brain degree centrality in Han Chinese adults who lost their only child', *Translational Psychiatry*, 10(1), pp. 1–12.
- Radley, J., Barlow, J. and Johns, L.C. (2022) 'Sociodemographic characteristics associated with parenthood amongst patients with a psychotic diagnosis: a cross-sectional study using patient clinical records', *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*.
- Rajkumar, R.P. (2014) 'Prolactin and Psychopathology in Schizophrenia: A Literature Review and Reappraisal', *Schizophrenia Research and Treatment*, 2014, p. 175360.
- Rampino, A. *et al.* (2019) 'Antipsychotic Drug Responsiveness and Dopamine Receptor Signaling; Old Players and New Prospects', *Frontiers in Psychiatry*, 9.
- Ramsey, J.M. *et al.* (2013) 'Distinct molecular phenotypes in male and female schizophrenia patients', *PloS One*, 8(11), p. e78729.
- Ran, M.-S. *et al.* (2020) 'Mortality and suicide in schizophrenia: 21-year follow-up in rural China', *BJPsych Open*, 6(6), p. e121.
- Rao, W. *et al.* (2021a) 'Association between clinical symptoms and apolipoprotein A1 or apolipoprotein B levels is regulated by apolipoprotein E variant rs429358 in patients with chronic schizophrenia', *Annals of General Psychiatry*, 20(1), p. 56.
- Rao, W. *et al.* (2021b) 'Association between clinical symptoms and apolipoprotein A1 or apolipoprotein B levels is regulated by apolipoprotein E variant rs429358 in patients with chronic schizophrenia', *Annals of General Psychiatry*, 20(1), p. 56.
- Rapoport, J., Giedd, J. and Gogtay, N. (2012) 'Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012', *Molecular psychiatry*, 17(12), pp. 1228–1238.
- del Re, E.C. *et al.* (2016) 'Enlarged Lateral Ventricles Inversely Correlate with Reduced Corpus Callosum Central Volume in First Episode Schizophrenia:

Association with Functional Measures’, *Brain imaging and behavior*, 10(4), pp. 1264–1273.

Rhoades, R., Jackson, F. and Teng, S. (2019) ‘Discovery of rare variants implicated in schizophrenia using next-generation sequencing’, *Journal of Translational Genetics and Genomics*, 3(1), pp. 1–20.

Richetto, J. and Meyer, U. (2021) ‘Epigenetic Modifications in Schizophrenia and Related Disorders: Molecular Scars of Environmental Exposures and Source of Phenotypic Variability’, *Biological Psychiatry*, 89(3), pp. 215–226.

Riecher-Rössler, A. (2017) ‘Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses’, *The Lancet Psychiatry*, 4(1), pp. 63–72.

Ripke, S. *et al.* (2014) ‘Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci’, *Nature*, 511(7510), pp. 421–427.

Rosenbloom, M. (2002) ‘Chlorpromazine and the Psychopharmacologic Revolution’, *JAMA*, 287(14), pp. 1860–1861.

Rossa-Roccor, V., Schmid, P. and Steinert, T. (2020) ‘Victimization of People With Severe Mental Illness Outside and Within the Mental Health Care System: Results on Prevalence and Risk Factors From a Multicenter Study’, *Frontiers in Psychiatry*, 11.

Sagud, M. *et al.* (2018) ‘Haplotypic and genotypic association of catechol-O-methyltransferase rs4680 and rs4818 polymorphisms and treatment resistance in schizophrenia’, *Frontiers in Pharmacology*, 9, p. 705.

Samuel, R., Thomas, E. and Jacob, K.S. (2018) ‘Instrumental Activities of Daily Living Dysfunction among People with Schizophrenia’, *Indian Journal of Psychological Medicine*, 40(2), pp. 134–138.

- Sankaranarayanan, A. *et al.* (2021) 'Serum lipids and suicidal risk among patients with schizophrenia spectrum disorders: Systematic review and meta-analysis', *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 144(2), pp. 125–152.
- Seeman, P. (2011) 'All Roads to Schizophrenia Lead to Dopamine Supersensitivity and Elevated Dopamine D2High Receptors', *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 17(2), pp. 118–132.
- Sekiguchi, H., Pavey, G. and Dean, B. (2019) 'Altered levels of dopamine transporter in the frontal pole and dorsal striatum in schizophrenia', *npj Schizophrenia*, 5(1), pp. 1–8.
- Serretti, A. *et al.* (2004) 'New antipsychotics and schizophrenia: a review on efficacy and side effects', *Current Medicinal Chemistry*, 11(3), pp. 343–358.
- Shafee, R. *et al.* (2018) 'Polygenic risk for schizophrenia and measured domains of cognition in individuals with psychosis and controls', *Translational Psychiatry*, 8(1), pp. 1–9.
- Sheehan, D.V. *et al.* (1998) 'The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10', *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59(suppl 20), p. 11980.
- Sheu, J.-R. *et al.* (2019) 'A Critical Period for the Development of Schizophrenia-Like Pathology by Aberrant Postnatal Neurogenesis', *Frontiers in Neuroscience*, 13.
- Shi, Y. *et al.* (2017) 'Combined study of genetic and epigenetic biomarker risperidone treatment efficacy in Chinese Han schizophrenia patients', *Translational psychiatry*, 7(7), pp. e1170–e1170.
- Shrivastava, A. *et al.* (2017) 'Serum cholesterol and Suicide in first episode psychosis: A preliminary study', *Indian Journal of Psychiatry*, 59(4), pp. 478–482.

- Simon, G.E. *et al.* (2018) 'Mortality Rates After the First Diagnosis of Psychotic Disorder in Adolescents and Young Adults', *JAMA Psychiatry*, 75(3), pp. 254–260.
- Simon, J.J. *et al.* (2015) 'Reward System Dysfunction as a Neural Substrate of Symptom Expression Across the General Population and Patients With Schizophrenia', *Schizophrenia Bulletin*, 41(6), pp. 1370–1378.
- Simonen, R.L. *et al.* (2003) 'A dopamine D2 receptor gene polymorphism and physical activity in two family studies', *Physiology & Behavior*, 78(4–5), pp. 751–757.
- Slifstein, M. *et al.* (2015) 'Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in schizophrenia: a positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging study', *JAMA psychiatry*, 72(4), pp. 316–324.
- Solberg, D.K. *et al.* (2016) 'Lipid profiles in schizophrenia associated with clinical traits: a five year follow-up study', *BMC Psychiatry*, 16(1), p. 299.
- Sonnenschein, S.F., Gomes, F.V. and Grace, A.A. (2020) 'Dysregulation of Midbrain Dopamine System and the Pathophysiology of Schizophrenia', *Frontiers in Psychiatry*, 11.
- Soria-Chacartegui, P. *et al.* (2021) 'Genetic Polymorphisms Associated With the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Adverse Effects of Olanzapine, Aripiprazole and Risperidone', *Frontiers in Pharmacology*, 12, p. 711940.
- Srivastava, K. *et al.* (2021) 'Effect of Catechol-O-Methyltransferase Genotype Polymorphism on Neurological and Psychiatric Disorders: Progressing Towards Personalized Medicine', *Cureus*, 13(9).
- Staal, W.G. *et al.* (1998) 'Partial volume decrease of the thalamus in relatives of patients with schizophrenia', *The American Journal of Psychiatry*, 155(12), pp. 1784–1786.

Stahl, S.M. (2016) 'Mechanism of action of cariprazine', *CNS Spectrums*, 21(2), pp. 123–127.

Stahl, S.M. (2018) 'Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate', *CNS Spectrums*, 23(3), pp. 187–191.

Stevovic, L.I. and Vodopic, S. (2017) 'Attempted suicide in Podgorica, Montenegro: higher rates in females and unemployed males', *Annals of General Psychiatry*, 16, p. 27.

Storvestre, G.B. *et al.* (2020) 'Childhood Trauma in Persons With Schizophrenia and a History of Interpersonal Violence', *Frontiers in Psychiatry*, 11, p. 383.

Supekar, K. *et al.* (2018) 'Deficits in mesolimbic reward pathway underlie social interaction impairments in children with autism', *Brain*, 141(9), pp. 2795–2805.

Suzuki, T. *et al.* (2011) 'Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review', *Schizophrenia research*, 133(1–3), pp. 54–62.

Suzuki, T. *et al.* (2012) 'Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review and recommendation', *Psychiatry Research*, 197(1), pp. 1–6.

Suzuki, T. *et al.* (2015) 'Dopamine supersensitivity psychosis as a pivotal factor in treatment-resistant schizophrenia', *Psychiatry Research*, 227(2–3), pp. 278–282.

Świtała, K. *et al.* (2022) 'Impact of the DRD2 Polymorphisms on the Effectiveness of the Training Program', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(9), p. 4942.

Teslovich, T.M. *et al.* (2010) 'Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids', *Nature*, 466(7307), pp. 707–713.

- Thakore, J.H. (2004) 'Metabolic disturbance in first-episode schizophrenia', *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 47, pp. S76-79.
- Tienari, P. *et al.* (2004) 'Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. Long-term follow-up study of Finnish adoptees', *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 184, pp. 216–222.
- Toll, A. *et al.* (2022) 'Multidimensional predictors of negative symptoms in antipsychotic-naïve first-episode psychosis', *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 47(1), pp. E21–E31.
- Tomasik, J. *et al.* (2019) 'Association of Insulin Resistance With Schizophrenia Polygenic Risk Score and Response to Antipsychotic Treatment', *JAMA Psychiatry*, 76(8), pp. 864–867.
- Trépanier, M.O. *et al.* (2016) 'Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review', *Molecular Psychiatry*, 21(8), pp. 1009–1026.
- Tsai, J. and Rosenheck, R.A. (2013) 'Psychiatric comorbidity among adults with schizophrenia: A latent class analysis', *Psychiatry research*, 210(1), pp. 16–20.
- Tsuang, M.T., Stone, W.S. and Faraone, S.V. (2000) 'Schizophrenia: family studies and treatment of spectrum disorders', *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2(4), pp. 381–391.
- Uffelmann, E. *et al.* (2021) 'Genome-wide association studies', *Nature Reviews Methods Primers*, 1(1), pp. 1–21.
- Uranova, N.A. *et al.* (2004) 'Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium', *Schizophrenia Research*, 67(2–3), pp. 269–275.
- Valle, R. (2020) 'Schizophrenia in ICD-11: Comparison of ICD-10 and DSM-5', *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*, 13(2), pp. 95–104.

Vallejos-Vidal, E. *et al.* (2020) 'Single-Nucleotide Polymorphisms (SNP) Mining and Their Effect on the Tridimensional Protein Structure Prediction in a Set of Immunity-Related Expressed Sequence Tags (EST) in Atlantic Salmon (*Salmo salar*)', *Frontiers in Genetics*, 10.

Vardanyan, R. and Hruby, V. (2016) 'Chapter 6 - Antipsychotics', in R. Vardanyan and V. Hruby (eds) *Synthesis of Best-Seller Drugs*. Boston: Academic Press, pp. 87–110.

Ventriglio, A. *et al.* (2016) 'Suicide in the Early Stage of Schizophrenia', *Frontiers in Psychiatry*, 7.

Verma, M., Grover, S. and Chakrabarti, S. (2021) 'Effectiveness of clozapine on quality of life and functioning in patients with treatment-resistant schizophrenia', *Nordic Journal of Psychiatry*, 75(2), pp. 135–144.

Voisey, J. *et al.* (2009) 'The DRD2 gene 957C>T polymorphism is associated with Posttraumatic Stress Disorder in war veterans', *Depression and Anxiety*, 26(1), pp. 28–33.

Vos, T. *et al.* (2020) 'Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019', *The Lancet*, 396(10258), pp. 1204–1222.

de Vries, B. *et al.* (2019) 'Prevalence Rate and Risk Factors of Victimization in Adult Patients With a Psychotic Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis', *Schizophrenia Bulletin*, 45(1), pp. 114–126.

Wada, M. *et al.* (2022) 'Dopaminergic dysfunction and excitatory/inhibitory imbalance in treatment-resistant schizophrenia and novel neuromodulatory treatment', *Molecular Psychiatry*, 27(7), pp. 2950–2967.



- Wang, H. *et al.* (2021) 'Genome-wide epistasis analysis for Alzheimer's disease and implications for genetic risk prediction', *Alzheimer's Research & Therapy*, 13(1), p. 55.
- Wang, M. *et al.* (2010) 'Schizophrenia, amphetamine-induced sensitized state and acute amphetamine exposure all show a common alteration: increased dopamine D2 receptor dimerization', *Molecular Brain*, 3, p. 25.
- Ward, K.M. *et al.* (2017) 'Cardiovascular Pharmacogenomics and Cognitive Function in Patients with Schizophrenia', *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 37(9), pp. 1122–1130.
- Whiting, D., Lennox, B.R. and Fazel, S. (2019) 'Violent outcomes in first-episode psychosis: A clinical cohort study', *Early intervention in psychiatry*, 14(3), pp. 379–382.
- Willer, C.J. *et al.* (2013) 'Discovery and refinement of loci associated with lipid levels', *Nature Genetics*, 45(11), pp. 1274–1283.
- Winkler, P. *et al.* (2017) 'A blind spot on the global mental health map: a scoping review of 25 years' development of mental health care for people with severe mental illnesses in central and eastern Europe', *The Lancet. Psychiatry*, 4(8), pp. 634–642.
- Woods, S.W. (2003) 'Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics', *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(6), pp. 663–667.
- Xu, Q. *et al.* (2016) 'Association studies of genomic variants with treatment response to risperidone, clozapine, quetiapine and chlorpromazine in the Chinese Han population', *The Pharmacogenomics Journal*, 16(4), pp. 357–365.
- Yao, J. *et al.* (2015) 'Association between DRD2 (rs1799732 and rs1801028) and ANKK1 (rs1800497) polymorphisms and schizophrenia: A meta-analysis',

*American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 168(1), pp. 1–13.

Young, C.B., Reddy, V. and Sonne, J. (2021) *Neuroanatomy, Basal Ganglia, StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

Young, R.M. *et al.* (2004) ‘Prolactin levels in antipsychotic treatment of patients with schizophrenia carrying the DRD2\*A1 allele’, *The British Journal of Psychiatry*, 185(2), pp. 147–151.

Yu, T. *et al.* (2022) ‘The Prediction and Influential Factors of Violence in Male Schizophrenia Patients With Machine Learning Algorithms’, *Frontiers in Psychiatry*, 13.

Zaheer, J. *et al.* (2020) ‘Predictors of suicide at time of diagnosis in schizophrenia spectrum disorder: A 20-year total population study in Ontario, Canada’, *Schizophrenia Research*, 222, pp. 382–388.

Zhang, C. *et al.* (2014) ‘Identification of ANKK1 rs1800497 variant in schizophrenia: New data and meta-analysis’, *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 165(7), pp. 564–571.

Zhang, J.-P. *et al.* (2019) ‘Schizophrenia Polygenic Risk Score as a Predictor of Antipsychotic Efficacy in First-Episode Psychosis’, *American Journal of Psychiatry*, 176(1), pp. 21–28.

Zhang, J.-P., Lencz, T. and Malhotra, A.K. (2010) ‘D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis’, *The American Journal of Psychiatry*, 167(7), pp. 763–772.

Zhen, J. *et al.* (2017) ‘ApoE rs429358 and rs7412 Polymorphism and Gender Differences of Serum Lipid Profile and Cognition in Aging Chinese Population’, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, p. 248.

Zipursky, R.B. (2014) 'Why Are the Outcomes in Patients With Schizophrenia So Poor?', *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(suppl 2), p. 22442.

Zivkovic, M. *et al.* (2019) 'The lack of association between COMT rs4680 polymorphism and symptomatic remission to olanzapine monotherapy in male schizophrenic patients: A longitudinal study', *Psychiatry Research*, 279, pp. 389–390.

Zivkovic, M. *et al.* (2020) 'Remission Is not Associated with DRD2 rs1800497 and DAT1 rs28363170 Genetic Variants in Male Schizophrenic Patients after 6-months Monotherapy with Olanzapine', *Psychiatria Danubina*, 32(1), pp. 84–91.

Zubiaur, P. *et al.* (2021) 'Impact of polymorphisms in transporter and metabolizing enzyme genes on olanzapine pharmacokinetics and safety in healthy volunteers', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133, p. 111087.

Zumárraga, M. *et al.* (2016) 'COMT haplotypes, catecholamine metabolites in plasma and clinical response in schizophrenic and bipolar patients', *Pharmacogenomics*, 17(8), pp. 837–851.


## VIII PRILOZI

### Prilog 1

#### MMSE skala

*Instrumenti kliničke procene u psihijatriji*

**MINI – MENTAL STATE SKALA PROCENE**

		Ocena	Poeni
<b>Orijentacija</b>	Godina?	—	1
1. Koja je ovo	Godišnja doba?	—	1
	Datum?	—	1
	Dan (u nedelji)?	—	1
	Mesec?	—	1
2. Gde smo sada?	Država?	—	1
	Republika?	—	1
	Grad?	—	1
	Bolnica?	—	1
	Sopral?	—	1
<b>Upamćivanje</b>			
3. Navedite tri objekta, izgovarajući reči lagano (po sekundu za svaki). Zatražite od pacijenta da ih ponovi. Dajte po jedan poen za svaki ispravan odgovor. Ponavljajte odgovore dok pacijent ne upamti sva tri.		—	3
<b>Fažnja i računanje</b>			
4. Sadržite u seriji (7, 14, 21, 28, 35). Dajte po jedan poen za svaki tačan odgovor. Ukupno pet odgovora. <i>Alternativa:</i> izgovorili unazad reč DIRVEN.		—	5
<b>Reprodukcija upamćenog</b>			
5. Zatražite od pacijenta da imenuje tri objekta upamćena u zadatku br. 3. Za svaki tačan odgovor dajte jedan poen.		—	3
<b>Jezik</b>			
6. Pokažite olovku i soč. Tražite od pacijenta da imenuje objekte redom kojim pokazuje.		—	2
7. Tražite da pacijent ponovi: "nema ovaj, onaj premda".		—	1
8. Zatražite da pacijent izvrši zadatak koji sadrži tri faze: "Uzmite papir u vašu desnu ruku. Presavijte papir na dva. Stavite papir na pod".		—	3
9. Neka pacijent pročita i izvrši nalog: "ZATVORITE OČI" (napisati nalog krupnim slovima).		—	1
10. Neka pacijent napiše rečenicu po svom izboru. (Rečenica treba da sadrži subjekat i predikat da bude logična. Zanimati pravopisne greške).		—	1
11. Neka pacijent precrti crtež. (Dati jedan poen ako su prikazane sva strana i uglovi i ako preklopljeni deo čini četvorostran).		—	1
<b>UKUPNO:</b>			30

## ***Prilog 2***

### **UBACC Kratka procjena za sposobnost davanja saglasnosti:**

1. Koja je svrha istraživanja koje Vam je prethodno opisano?

Odgovor (2=Ispitivanje terapijskog odgovora u odnosu na genetske i biohemijske parametre, ispitivanje kliničke slike oboljenja) Bodovi: 0.....1.....2

2. Zašto želite da učestvujete u istraživanju?

Odgovor (2= Zbog unapređenja znanja o terapijskom odgovoru na lijekove, zbog unapređenja naučnih znanja, zbog procjena skalama od strane ljekara) Bodovi: 0.....1.....2

3. Da li vjerujete da je ovo prvenstveno istraživanje ili liječenje?

Odgovor (2=Istraživanje) Bodovi: 0.....1.....2

4. Da li morate da učestvujete u ovom istraživanju ako to ne želite?

Odgovor (2=Ne) Bodovi: 0.....1.....2

5. Ako se povučete iz ovog istraživanja, da li ćete i dalje moći da uzimate Vašu terapiju?

Odgovor (2=Da) Bodovi: 0.....1.....2

6. Ako budete učestvovali u ovom istraživanju, koje stvari će se od Vas tražiti da uradite?

Odgovor (2=Odgovaranje na pitanja, davanje uzorka krvi) Bodovi: 0.....1.....2

7. Molim Vas opišite neke rizike ili neprijatnosti koje ljudi mogu da iskuse ako budu učestvovali u ovom istraživanju (Molimo Vas opišite rizike vezane za istraživanje)

Odgovor (2=Nastanak modrica ili lokalnih infekcija) Bodovi: 0.....1.....2

8. Molimo Vas opišite moguće benefite od ovog istraživanja.

Odgovor (2=Kontakt sa ljekarom, procjena skalama, unapređenje opšteg znanja o oboljenju) Bodovi: 0.....1.....2

9. Postoji li mogućnost da Vam ovo istraživanje neće donijeti nikakvih benefita?

Odgovor (2=Da) Bodovi: 0.....1.....2

10. Ko će pokriti troškove vašeg liječenja u slučaju povrede koje direktno proizilazi iz ovog istraživanja?

Odgovor (2=Ne postoje ozbiljne povrede koje se očekuju prilikom ovog istraživanja; ovim istraživanjem nije predviđeno osiguranje) Bodovi: 0.....1.....2

## Prilog 3

### MINI 6

#### MINI MEDUNARODNI NEUROPSIHIJATRIJSKO INTERVJU (MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW)

Prevod na srpskom jeziku 6.0.0.

DSM-IV

USA: D. Sheehan, J. Janney, R. Baker, K. Harnett Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan  
University of South Florida College of Medicine - Tampa, USA

FRANCE: Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L. L. Bonora, J. P. Lépine  
Hôpital de la Salpêtrière - Paris, France

©Copyright 1992 - 2008 Sheehan DV & Lecrubier Y

Sva prava zadržana. Nijedan deo ovog dokumenta ne sme se umnožavati niti prenositi u bilo kojem obliku ili na bilo koji način: elektronski ili mehanički, fotokopiranjem, ili čuvanjem podataka ili sistemom ispravljanja bez pismenog dopuštenja Dr. Sheehana ili Dr. Lecrubiera. Istraživači i kliničari koji rade u neprofitnim ili javnim organizacijama (uključujući univerzitet, neprofitne bolnice i državne institucije) mogu umnožavati MINI instrument za sopstvenu kliničku ili istraživačku upotrebu.

#### UPOZORENJE

Ovim instrumentom smo želeli da olakšamo preciznu i tačnu procenu i praćenje pacijenata. Pre nego što se na osnovu ovim upitnikom sakupljenih i obradenih podataka, započne bilo kakva aktivnost sa pacijentom, sve podatke mora pregledati i interpretirati stručnjak u kliničkom radu. Ovaj instrument nije konstruisan sa namenom da nadomesti sveobuhvatno medicinsko i psihijatrijsko vrednovanje koje radi kvalifikovan lekar-psihijatar. Jedina nam je namena bila da konstruišemo „alat“ koji će osposobljenom osobi olakšati tačno prikupljanje podataka i obradu simptoma.

Ime ispitanika: _____	Broj ispitanika: _____
Datum rođenja: _____	Vreme početka intervjua: _____
Ime ispitivača: _____	Vreme završetka intervjua: _____
Datum intervjua: _____	Ukupno vreme: _____

MODULI		ICD-	PRIMARNA	VREMENSKI OKVIR	ZADO-	
DSM-IV-TR					VOLJAVA 10 KRITERIJUMI	DIJAGNOZA
A	VELIKA DEPRESIVNA EPIZODA			Sadašnja (prethodne 2 nedelje)	-	296.20-
296.26	Jedna	F32.x				
296.36	Rekurentna	F33.x	-	Rekurentna		296.30-
Jedna		F32.x		Prešla		296.20-296.26
B	SUICIDALNOST			Sadašnja (prethodnog meseca)	-	
				Rizik: Nizak / Srednji / Visok		

## ***Prilog 4***

### **Upitnik za kliničku procjenu**

#### **I Socio-demografski podaci**

1. Šifra učesnika:
2. Datum intervjua:
4. Pol: Muški/ Ženski
5. Broj godina:
6. Bračni status: Slobodan/na; U braku; Udovac/ica; Razveden/na
7. Prebivalište: seosko/ urbano
8. Smještaj: svoj/iznajmljen
9. Obrazovanje: neformalno / osnovno/ srednje/ visoko/ magistarsko/ doktorsko
10. Edukacija (broj godina):
11. Zaposlenje: nezaposlen; učenik/ca; student/kinja; zaposlen/na; penzionisan/na; ostalo: \_\_\_\_\_
12. Ukupan broj članova porodice:
13. Prosječan broj ispijenih šolja kafe u jednom danu:
14. Prosječan broj ispijenih šolja čaja u jednom danu:
15. Prosječan broj ispijenih časa soka od grožđa u jednom danu:
16. Istorija migracije: DA/ NE Ako je odgovor da, navedi detalje:
17. Istorija o komplikacijama prilikom poraćaja: DA/ NE
18. Istorija smetnji u razvoju tokom djetinjstva: DA / NE

#### **II Klinički profil**

19. Broj hospitalizacija:
  20. Šifra dijagnoze:
  21. Istorija porodičnih oboljenja: demencija/ psihoza/ poremećaji raspoloženja/ epi-napadi/ bez oboljenja ili druga neuropshijatrijska oboljenja, specifično \_\_\_\_\_
  22. Rizik od suicida: Prisutan/ Odsutan
  23. Istorija katatoničkih simptoma: Prisutni/ Odsutni
  24. Trajanje trenutnih epizoda:
  25. Trajanje bolesti:
  26. Broj godina u vrijeme pojave bolesti:
  27. Trajanje neliječene psihoze:
  28. Tok bolesti: Kontinuiran/ Epizodičan
  29. Ako je epizodičan, navedi broj prethodnih epizoda:
  30. I osa komorbidnosti: Prisutna/Odsutna. Ako je prisutna, navedi koja: \_\_\_\_\_
  31. II osa dijagnoze: Prisutna/ Odsutna. Ako je prisutna, navedi koja: \_\_\_\_\_
  32. III osa dijagnoze: Prisutna/ Odsutna. Ako je prisutna, navedi koja: \_\_\_\_\_
  33. Visina:
  34. Težina:
  35. Pušački status: Trenutni pušač/ Bivši pušač/ Nepušač
- U slučaju prisustva prethodna dva statusa, navedi broj godina njihovog trajanja: \_\_\_\_\_
- U slučaju prisustva prethodna dva statusa, navedi prosječan broj konzumiranih cigareta dnevno: \_\_\_\_\_

#### **III Terapijski status:**

Ljekovi:	Trajanje uzimanja terapije:	Doza:	Neželjeni efekti:
Tipični antipsihotici (Naziv) _____			
Atipični antipsihotici (Naziv) _____			
Depo antipsihotici: (Naziv) _____			
Klozapin:			
Anti-konvulzivna terapija (Nivo)____ (Naziv) _____			
Antidepresanti: (Naziv) _____			
Antiholinergik: (Naziv) _____			
Benzodiazepimi: (Naziv) _____			
Litijum (trenutni nivo)____			
Ostali: (Naziv) _____			

36. Ukupno trajanje uzimanja terapije:

37. Psihoterapija: Prisutna/ Odsutna; Ako je prisutna, navedi koja: Regularna/ Iregularna

38. Okupaciona terapija: Prisutna/ Odsutna: Ako je prisutna, navedi koja: \_\_\_\_\_

39. Oralni kontraceptivi: Da / Ne

#### IV Terapijski status u prošlosti:

Datum:



## Prilog 5

### BPRS

#### Šifra ispitanika:

Ocijenite stavke 1 do 14 na osnovu samoprocjene pacijenta tokom intervjua. Označiti sa „NA“ za simptome koji nijesu ispitivani. Zapamtiti da se stavke 7, 12 i 13 takođe ocjenjuju na osnovu opservacije tokom intervjua. **Pružiti primjere.**

	Nije ocijenjeno	Nije prisutno	Vrlo blago	Blago	Umjereno	Umjereno ozbiljno	Ozbiljno	Ekstremn o ozbiljno
1. Zabrinutost za fizičko zdravlje	NA	1	2	3	4	5	6	7
2. Anksioznost	NA	1	2	3	4	5	6	7
3. Depresija	NA	1	2	3	4	5	6	7
4. Suicidalnost	NA	1	2	3	4	5	6	7
5. Osjećanje krivice	NA	1	2	3	4	5	6	7
6. Hostilnost	NA	1	2	3	4	5	6	7
7. Povišeno raspoloženje	NA	1	2	3	4	5	6	7
8. Grandioznost	NA	1	2	3	4	5	6	7
9. Sumnjičavost	NA	1	2	3	4	5	6	7
10. Halucinacije	NA	1	2	3	4	5	6	7
11. Neobičan sadržaj mišljenja	NA	1	2	3	4	5	6	7
12. Bizarno ponašanje	NA	1	2	3	4	5	6	7
13. Samozanemarivanje	NA	1	2	3	4	5	6	7
14. Dezorijentacija	NA	1	2	3	4	5	6	7

Ocijenite stavke 15 do 24 na osnovu opserviranog ponašanja ili govora pacijenta tokom intervjua.

15. Konceptualna dezorganizacija	NA	1	2	3	4	5	6	7
16. Zaravnjen afekt	NA	1	2	3	4	5	6	7
17. Emocionalno povlačenje	NA	1	2	3	4	5	6	7
18. Motorna retardacija	NA	1	2	3	4	5	6	7
19. Napetost	NA	1	2	3	4	5	6	7
20. Nesaradljivost	NA	1	2	3	4	5	6	7
21. Uzbuđenost	NA	1	2	3	4	5	6	7
22. Distraktibilnost	NA	1	2	3	4	5	6	7
23. Motorna hiperaktivnost	NA	1	2	3	4	5	6	7
24. Maniri i držanje	NA	1	2	3	4	5	6	7

## Prilog 6

CAINS (v1.0)

Identifikacioni broj: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_ Procjenjivač: \_\_\_\_\_

**Generalni uvod:** U ovom intervjuu, postaviću Vam nekoliko pitanja u vezi sa stvarima koje ste radili tokom prošle sedmice. U prvom dijelu, postaviću Vam neka pitanja o Vašoj porodici, partneru i prijateljima i o tome koliko ste bili motivisani da provodite vrijeme sa njima i kako ste se osjećali kada ste bili u njihovom društvu.

### I. SOCIJALNI ODNOSI (MOTIVACIJA I ZADOVOLJSTVO)

#### STAVKA 1: MOTIVACIJA ZA BLISKE PORODIČNE/BRAČNE/PARTNERSKE ODNOSI

(NAPOMENA: Romantična veza može biti procijenjena ili u okviru stavke 1 ili u okviru stavke 2 ali NIKAKO u obje. Bračna/partnerska veza u kojoj par živi zajedno treba biti procijenjena u stavci 1. Mladalačka veza u kojoj par ne živi zajedno treba biti procijenjena u stavci 2)

*Naredna pitanja se odnose na Vašu porodicu, koja podrazumijeva roditelje, braću, sestre i druge rođake, kao i Vašeg supruga/u ukoliko ste vjenčani ili momka/djevojku ukoliko niste. Da li ste prethodne sedmice bili u kontaktu ili u posjeti nekom od članova Vaše porodice (lično, telefonski ili putem maila)? Da li je bilo nekog kontakta sa suprugom ili momkom/djevojkom?*

#### **AKO JE BILO KONTAKTA:**

- Sa kim ste tačno bili u kontaktu? Da li sa još nekim?
- Kakve aktivnosti ste imali sa Vašom porodicom?
- AKO JE RELEVANTNO, koje aktivnosti ste imali sa partnerom ili momkom/djevojkom?
- Koliko ste vremena proveli zajedno?

#### Ponašanje

- Na koji način ste uspostavili kontakt sa Vašom porodicom tokom prethodne sedmice?
- Kada ste bili sa svojom porodicom, ko je odlučivao o tome šta ćete raditi?
- Ko je započeo razgovor? Da li ste Vi? Da li je neko od članova Vaše porodice? Da li ste bili uključeni u razgovor?
- Da li Vam se ikada učinilo da želite brzo prekinuti komunikaciju sa članovima porodice/partnerom ili momkom/djevojkom? Da li ste poželjeli da komunikacija potraje?

#### Motivacija i interesovanje za uspostavljanje bliskih veza

- Da li ste bili motivisani da budete u blizini ili u kontaktu sa članovima Vaše porodice/ partnerom/ momkom ili djevojkom tokom prethodne sedmice? (Zašto je to tako?)
- O čemu ste razgovarali? Osjećate li se slobodno da pričate o dobrim i lošim trenucima sa članovima Vaše porodice/partnerom/momkom ili djevojkom?
- Koliko ste bliski sa Vašom porodicom/partnerom/momkom ili djevojkom? Šta za Vas predstavlja bliskost?
- Da li je bilo momenata tokom prethodne sedmice kada niste željeli biti u blizini ili u kontaktu sa Vašom porodicom/partnerom/momkom ili djevojkom?
- Koliko Vam je važno da budete dio porodice?
- Šta u vezi sa tim Vam je najvažnije? Jeste li se tako osjećali prošle sedmice?

#### **AKO NIJE BILO KONTAKTA:**

(NAPOMENA: Ovaj odjeljak primjenjuje se kada osoba nema užu porodicu ili kada su bliski rođaci dostupni, ali osoba bira da ih ne kontaktira. Ako osoba trenutno nije u vezi sa bračnim partnerom, interesovanje za mladalačku vezu se procjenjuje u okviru stavke 2).

- Da li je Vaša porodica pokušala da Vas kontaktira ili posjeti tokom prethodne sedmice?
- Da li Vas je nešto spriječilo ili zaustavilo da stupite u kontakt sa Vašom porodicom?
- Želite li da ste bliži Vašoj porodici? ILI Da li želite da ste dio uže porodice?
- Da li Vam je nedostajalo druženje sa Vašom porodicom tokom prethodne sedmice?
- Da li su Vam porodične veze važne? Šta Vam je u vezi sa njima važno?
- Da li više volite provoditi vrijeme sami ili sa svojom porodicom?

#### **STAVKA 1 – Motivacija za uspostavljanje bliskih porodičnih, bračnih i partnerskih veza**

**0 = Bez deficita:** VEOMA ZAINTERESOVAN/A i visoko vrednuje veze u užoj porodici kao jedan od najvažnijih aspekata života. Jako želi i visoko je motivisan/a da bude u kontaktu sa porodicom. Redovno inicira druženje i istrajava u interakciji sa porodicom i aktivno je angažovan/a u ovim odnosima: otvoreno razgovara i raspravlja o dobrim i lošim trenucima. U granicama normale.

**1 = Blagi deficit:** GENERALNO ZAINTERESOVAN/A i vrednuje veze u užoj porodici, premda odgovori sugerisu neznatne poteškoće. Generalno gledano, želi i motivisan/a je održati kontakt sa porodicom. Ima bliske veze sa porodicom u kojoj se diskutuje i o dobrim i lošim trenucima. Blagi deficit u inicijaciji i istraivanju u regularnim odnosima sa porodicom – aktivno uključen/a kada dođe do interakcije.

**2 = Umjereni deficit:** DONEKLE ZAINTERESOVAN/A za porodične veze i smatra ih donekle bitnim. S vremena na vrijeme, nedostaju mu/joj bliskost sa porodicom, ali je samo donekle motivisan/a da se upusti u porodične odnose. Primjetan deficit u inicijaciji i istrajnosti u interakcijama, rasprava o dobrim i lošim trenucima ograničena. Kada dođe do interakcije sa članovima porodice, ona je umnogome površna i učešće je najbolje opisano kao "po automatizmu", interakcije su češće inicirane od strane porodice, pri čemu osoba najčešće pasivno učestvuje.

**3 = Umjereno ozbiljan deficit:** MALA ZAINTERESOVANOST za porodične odnose i ne opisuje porodične veze kao važne. Teško da pokazuje ikakvu motivaciju za uspostavljanje bliskih porodičnih veza. Rijetko diskutuje dobre i loše trenutke sa članovima porodice. Kontakti i angažovanost sa porodicom su površni i pasivni, pri čemu sva inicijativa i naponi da se angažuje dolaze od drugih.

**4 = Značajan deficit:** NEMA INTERESOVANJA za porodične veze i ne smatra ih važnim. Radije bira da bude sam/a i nije motivisan/a da bude s porodicom. Ukoliko se osoba zaista vidi sa porodicom, to je obično uz negodovanje, pasivno i bez interesovanja.

## **STAVKA 2: MOTIVACIJA ZA BLISKA PRIJATELJSTVA I ROMANTIČNE VEZE**

*Hajde da sada pričamo o prijateljima (i romantičnim vezama). Kada kažem prijatelji, mislim na ljude koje poznajete i sa kojima provodite vrijeme, na bilo koga koga doživljavate kao prijatelja ili na ljude na koje možete računati. Da li ste bili u kontaktu sa prijateljima tokom prethodne sedmice (uživo, telefonski ili putem e-maila)? AKO JE RELEVANTNO: Da li ste bili u kontaktu sa momkom/djevojkom tokom prethodne sedmice?*

### **AKO JE BILO KONTAKTA:**

- Šta ste radili sa Vašim prijateljima/momkom/djevojkom tokom prethodne sedmice?
- Recite mi detaljnije o tome šta ste radili ili o čemu ste pričali tokom te aktivnosti/posjete/razgovora?
- Koliko ste vremena proveli sa Vašim prijateljicama/momkom/djevojkom?

### **Ponašanje**

- Koje korake ste preduzeli kako biste vidjeli Vaše prijatelje/momka/djevojku tokom prethodne sedmice?
- Ko je odlučivao o tome šta ćete raditi kada ste bili zajedno?
- Ko bi započinjao razgovor kada ste bili zajedno? Da li ste to bili Vi?
- Da li Vam se ikada učinilo da želite brzo prekinuti druženje sa Vašim prijateljima/momkom/ djevojkom? Da li ste željeli da to druženje traje duže?

### **Motivacija i interesovanje za uspostavljanje bliskih veza**

- Da li ste bili motivisani da budete u blizini ili u kontaktu sa Vašim prijateljima/momkom/djevojkom tokom prethodne sedmice? (Zašto je to tako?)
- Osjećate li se slobodno da pričate o dobrim i lošim trenucima sa Vašim prijateljima/momkom/ djevojkom?
- Da li je bilo momenata tokom prethodne sedmice kada niste željeli biti u blizini ili kontaktu sa Vašim prijateljima/momkom/djevojkom?
- Koliko Vam je važno da imate prijatelje (momka/djevojku)? Šta u vezi sa tim Vam je najvažnije?
- Koliko ste bliski sa Vašim prijateljima/momkom/djevojkom? Šta za Vas predstavlja bliskost?

### **AKO NIJE BILO KONTAKTA SA PRIJATELJIMA ILI MOMKOM/DJEVOJKOM:**

- Da li Vas interesuje da imate prijatelje ili momka/djevojku?
- Da li su Vam prijateljstva (romantične veze) važna? Šta u vezi sa tim Vam je važno?
- Da li su Vam ovakve veze nedostajale tokom prethodne sedmice?
- Da li biste voljeli da imate prijatelje (romantičnog partnera) sa kojima možete da pričate o dobrim i lošim trenucima?
- (U slučaju naznaka interesovanja) Da li ste preduzeli neke korake da upoznate nekoga ko bi Vam mogao biti prijatelj ili momak/djevojka?
- Da li Vas je nešto spriječilo ili zaustavilo da budete u kontaktu sa svojim prijateljima?
- Da li više volite da imate prijatelje (romantičnu vezu) ili da budete sami?

## **STAVKA 2 – Motivacija za uspostavljanje bliskih prijateljskih i romantičnih veza**

**0 = Bez deficita:** VEOMA ZAINTERESOVAN/A i visoko vrednuje prijateljstva/romantične veze kao jedan od najvažnijih aspekata života.

Jako želi i visoko je motivisan/a da bude u kontaktu sa prijateljima. Redovno inicira druženje i istrajava u druženju sa prijateljima/momkom/djevojkom i aktivno je angažovan/a u ovim odnosima: otvoreno razgovara i raspravlja o dobrim i lošim trenucima. U granicama normale.

**1 = Blagi deficit:** GENERALNO ZAINTERESOVAN/A i vrednuje prijateljske/romantične veze, premda odgovori sugerišu neznatne poteškoće. Generalno gledano, želi i motivisan je održati kontakt sa prijateljima. Ima bliske veze sa prijateljima i partnerom u kojima se diskutuje i o dobrim i lošim trenucima. Blagi deficit u inicijaciji i istraivanju u regularnim odnosima sa prijateljima/partnerom – aktivno uključen/a kada dođe do interakcije. Ako nema prijatelja ili partnera, nedostaju mu/joj takve veze i motivisan/a je da ih uspostavi.

**2 = Umjereni deficit:** DONEKLE ZAINTERESOVAN/A za prijateljske/romantične veze i smatra ih donekle bitnim. S vremena na vrijeme, nedostaju mu/joj bliskost sa prijateljima/partnerom ali je samo donekle motivisan/a da ima prijatelje/partnera. Primjetan deficit u inicijaciji i istrajnosti u interakcijama, rasprava o dobrim i lošim trenucima ograničena. Kada dođe do interakcije sa prijateljima/partnerom, ona je umnogome površna i učešće je najbolje opisano kao "po automatizmu", interakcije su češće inicirane od strane drugih, pri čemu osoba najčešće pasivno učestvuje u njima. Ako nema prijatelja ili nije u romantičnoj vezi, osoba je samo donekle motivisana da uspostavlja ovakve veze.

**3 = Umjereno ozbiljan deficit:** MALA ZAINTERESOVANOST za prijateljske/romantične odnose i ne smatra prijatelje/partnera važnim. Teško da pokazuje ikakvu motivaciju za uspostavljanje prijateljstava. Radije ostaje sam/a. Kontakti i angažovanost sa drugima su površni i pasivni, pri čemu sva inicijativa i napori da se angažuje dolaze od drugih.

**4 = Značajan deficit:** NEMA INTERESOVANJA za prijateljske/romantične veze i ne smatra ih važnim. Radije bira da bude sam/a i nije motivisan/a da ima prijatelje/partnera.

### STAVKA 3: UČESTALOST UGODNIH SOCIJALNIH AKTIVNOSTI – PRETHODNA SEDMICA

(NAPOMENA: Procjene se odnose na **BROJ DANA U SEDMICI** kada je osoba uživala u prijatnim aktivnostima s drugima. Kada se navode neke druge aktivnosti, pojasnite da li su se odvijale istog ili drugim danima)

*Sada želim razgovarati s Vama o tome kako ste se osjećali kada ste provodili vrijeme ili bili sa drugima tokom prošle sedmice. Možete uzeti u obzir trenutke sa onim ljudima o kojima smo razgovarali do sada ili nekim drugim. Da li ste imali ikakvih ugodnih kontakata sa drugima, kao što su:*

- Porodica (PAUZA)
- Romantični partner/momak/djevojka (PAUZA)
- Prijatelji (PAUZA)
- Bilo koje druge ugodne socijalne kontakte ili vrijeme provedeno s ljudima? (PAUZA)
- UKOLIKO JE POTREBNO: Pitati o ljudima koji su pomenuti prethodno, **a koji su bili opisani kao prijatno društvo.**

Nedjelja	Ponedjeljak	Utorak	Srijeda	Četvrtak	Petak	Subota

### UKOLIKO DA:

- Šta je bilo tako prijatno u vezi sa tim?
- Koliko dana ste uživali u ovim kontaktima (vremenu provedenom sa xx osobom/osobama) (za svakoga)?
- (Ukoliko je bilo više takvih dana (npr. pet ili šest) ili ukoliko nije jasno kojim danima su druženja bila prijatna) Da li je bilo nekih dana u kojima niste uživali u druženju sa drugim ljudima?

### STAVKA 3 – Učestalost ugodnih socijalnih aktivnosti – prethodna sedmica

**0 = Bez deficita:** Osjećaj ugodnosti koji se javlja na dnevnoj bazi.

**1 = Blagi deficit:** Osjećaj ugodnosti koji se javlja pet-šest dana u sedmici.

**2 = Umjereni deficit:** Osjećaj ugodnosti koji se javlja tri-četiri dana.

**3 = Umjereno ozbiljan deficit:** Osjećaj ugodnosti koji se javlja jedan do dva dana.

**4 = Značajan deficit:** Nema osjećaja ugodnosti.

#### **STAVKA 4. UČESTALOST OČEKIVANIH UGODNIH SOCIJALNIH AKTIVNOSTI – NAREDNA SEDMICA**

(NAPOMENA: Procjene su bazirane na ukupnom **BROJU OČEKIVANIH UGODNIH AKTIVNOSTI**, bez obzira na dane kada se one tačno očekuju).

*Sada bih htio/la da razmislim o NAREDNOJ sedmici, o tome sa kim ćete provesti vrijeme. To mogu biti ljudi o kojima ste već pričali ili neko drugi. U čemu mislite da ćete uživati NAREDNE sedmice sa drugim ljudima?*

**ZA SVAKI PONUĐENI ODGOVOR:**

- Šta očekujete da će Vam biti prijatno u vezi sa tim?
- Koliko često mislite da ćete uživati u tome naredne sedmice?

**SUMIRANJE**

- Da li postoje još neke aktivnosti sa ljudima u kojima mislite da ćete uživati naredne sedmice?

#### **STAVKA 4 – Učestalost očekivanih ugodnih socijalnih aktivnosti – naredna sedmica**

**0 = Bez deficit:** Očekuje MNOGO (sedam ili više) ugodnih iskustava.

**1 = Blagi deficit:** Očekuje NEKOLIKO (pet-šest) ugodnih iskustava.

**2 = Umjereni deficit:** Očekuje NEKOLICINU (tri-četiri) ugodnih iskustava.

**3 = Umjereno ozbiljan deficit:** Očekuje PAR (jedno do dva) ugodnih iskustava.

**4 = Značajan deficit:** NE očekuje ugodna iskustva.

## **II. POSAO I OBRAZOVANJE (MOTIVACIJA I ZADOVOLJSTVO)**

#### **STAVKA 5: MOTIVACIJA ZA RAD I ŠKOLSKA AKTIVNOSTI**

*Sada ću Vas pitati nekoliko pitanja u vezi sa poslom i školom, uključujući to koliko ste bili motivisani za posao ili školske aktivnosti i kako ste se osjećali u vezi sa tim tokom prethodne sedmice. Da li ste radili ili išli u školu tokom prethodne sedmice? Da li ste obavljali neki volonterski rad? Da li ste bili podvrgnuti nekom vidu rehabilitacije u vezi sa poslom?*

**UKOLIKO JE OSOBA TRENUTNO OKUPIRANA (POSLOM/ŠKOLOM):**

- Recite mi nešto o tome šta radite u/na (poslu/školi, u nastavku teksta: pozicija).
- Koliko ste vremena proveli u ovoj ulozi prethodne sedmice?

**Ponašanje:**

- Da li ste bili u mogućnosti da završite zadatke u/na (pozicija)?
- Da li se neko žalio na Vaš učinak prethodne sedmice?
- Da li ste odsustvovali tokom prethodne sedmice? Zašto?
- Da li neko treba da Vas podsjeća u vezi sa obavezama na datoj poziciji? Zašto je to tako?
- Da li ste imali neke zadatke koje ste planirali ili trebali da uradite, ali na kraju niste? Zašto?

**Motivacija:**

- Kako se osjećate u vezi sa (pozicijom)?
- Da li ste bili motivisani da se bavite (pozicijom)?
- Šta Vas motiviše da se bavite (pozicijom)?
- Da li je bilo dana tokom prethodne sedmice kada prosto niste imali volje za (poziciju)?
- Koliko je važna Vaša (pozicija) za Vas? Šta je važno u vezi sa tim?

**AKO OSOBA TRENUTNO NIJE OKUPIRANA (POSLOM/ŠKOLOM):**

- Da li postoji razlog zbog kojeg se trenutno ne bavite (poslom/školom/volonterskim poslom)?
- Da li Vas je nešto sprečavalo da potražite (posao/školu/volonterski posao)?
- Kako se osjećate povodom ideje da se bavite nekim poslom/školom/volontiranjem?
- Da li ste zainteresovani da radite/imate u školu/volontirate (recite mi više o tome)?
- Da li je posao važan za Vas? Šta Vam je važno u vezi sa poslom/školom/volontiranjem?
- Da li Vam nedostaje da radite/imate u školu/volontirate?

- *Da li ste pokušali da preduzmete neke korake kako biste počeli da radite/ide u školu/volontirate? Šta ste preduzeli? Koliko ste često tražili posao/informacije o upisu u školu/volonterski rad?*

#### STAVKA 5 - Motivacija za rad i školske aktivnosti

**0 = Bez deficita:** Osoba je VEOMA MOTIVISANA da traži zaposlenje ili upis u školu ili nove prilike u poslu i obrazovanju; preuzima inicijativu i istrajna je u poslu, obrazovanju ili traženju posla na dnevnoj bazi. U granicama normale.

**1 = Blagi deficit:** Osoba je GENERALNO MOTIVISANA da traži zaposlenje ili upis u školu ili nove prilike u poslu i obrazovanju; neznatni problemi u preuzimanju inicijative i istrajnosti; može navesti primjere preuzimanja inicijative ali sa umjerenom istrajnošću.

**2 = Umjereni deficit:** Osoba je DONEKLE MOTIVISANA da traži zaposlenje ili upis u školu ili nove prilike u poslu i obrazovanju; primjetne teškoće pri preuzimanju inicijative; moguće preuzimanje inicijative ali uz podsjetnike u više prilika, i/ili bez preuzimanja inicijative za nove aktivnosti; i/ili bez dugoročne istrajnosti.

**3 = Umjereno ozbiljan deficit:** Osoba je NEZNATNO MOTIVISANA da traži zaposlenje ili upis u školu ili nove prilike u poslu i obrazovanju; pokazuje značajan deficit pri preuzimanju inicijative; moguća potreba za konstantnim podsjećanjem; ili inicira mali broj aktivnosti ili ne istraje na dugoročnom planu.

**4 = Značajan deficit:** Osoba NIJE UOPŠTE MOTIVISANA da traži zaposlenje ili upis u školu ili nove prilike u poslu i obrazovanju; skoro potpuno odsustvo preuzimanja inicijative i istrajnosti na poslu, u školi ili traženju posla.

#### STAVKA 6: UČESTALOST OČEKIVANIH UGODNIH AKTIVNOSTI NA POSLU I U ŠKOLI – NAREDNA SEDMICA

(NAPOMENA: Procjene su bazirane na UKUPNOM BROJU OČEKIVANIH UGODNIH AKTIVNOSTI, bez obzira na dane kada se one tačno očekuju).

*Sada bih htio/la da razmislite o poslu, volonterskom radu i školi u NAREDNOJ sedmici.*

**AKO JE OSOBA TRENUTNO OKUPIRANA POSLOM, ŠKOLOM ILI VOLONTIRANJEM:**

- *U čemu mislite da ćete uživati NAREDNE sedmice na poslu/tokom volontiranja/u školi?*

**AKO OSOBA TRENUTNO NIJE OKUPIRANA POSLOM, ŠKOLOM ILI VOLONTIRANJEM:**

- *Da li mislite da biste uživali u bilo čemu u vezi sa traženjem plaćenog ili volonterskog rada?*

**ZA SVAKI PONUĐENI ODGOVOR:**

- *Šta očekujete da Vam bude ugodno u vezi sa tim?*
- *Koliko često mislite da ćete uživati u tome naredne sedmice?*

**SUMIRANJE:**

- *Da li postoje neke druge poslovne/školske aktivnosti u kojima mislite da ćete uživati naredne sedmice?*

#### STAVKA 6 – Učeastalost očekivanih ugodnih socijalnih aktivnosti – naredna sedmica

**0 = Bez deficita:** Očekuje MNOGO (sedam ili više) ugodnih iskustava.

**1 = Blagi deficit:** Očekuje NEKOLIKO (pet-šest) ugodnih iskustava.

**2 = Umjereni deficit:** Očekuje NEKOLICINU (tri-četiri) ugodnih iskustava.

**3 = Umjereno ozbiljan deficit:** Očekuje PAR (jedno do dva) ugodnih iskustava.

**4 = Značajan deficit:** NE očekuje ugodna iskustva.

### III. REKREACIJA (MOTIVACIJA I ZADOVOLJSTVO)

#### STAVKA 7: MOTIVACIJA ZA REKREATIVNE AKTIVNOSTI

*U narednom dijelu razgovora ću Vam postaviti nekoliko pitanjau vezi sa tim šta radite u svoje slobodno vrijeme – da imate neki hobi ili se bavite nekom rekreativnom aktivnošću. Pitaću Vas da li ste bili motivisani i kako ste se osjećali dok ste se bavili ovim aktivnostima tokom prethodne sedmice.*

- Čime ste se bavili u svoje slobodno vrijeme tokom prethodne sedmice?
- Da li ste se tokom prethodne sedmice bavili nekim hobijima ili rekreativnim aktivnostima, kao što su sport ili igre, odlazak u crkvu, gledanje TV-a, slušanje muzike, čitanje, korišćenje interneta, šetnja i slično?

#### **UKOLIKO DA:**

##### Ponašanje:

- Recite mi nešto o tome. Koliko ste vremena proveli toj aktivnosti tokom prethodne sedmice? Da li ste željeli da provedete više vremena u tome? Da li je trajalo duže nego što ste se nadali? Zašto je trajalo samo toliko?
- Da li Vas je nešto spriječilo da se bavite ovim aktivnostima tokom prethodne sedmice? Šta je to bilo?
- Ko je inicirao ove aktivnosti? Da li je bilo neophodno da Vas neko podsjeti da se bavite ovim aktivnostima?

##### Motivacija:

- Kakva je bila Vaša motivacija da se bavite ovim aktivnostima tokom prethodne sedmice?
- Da li ste ijednom osjetili da jednostavno niste zainteresovani za ove aktivnosti?
- Da li su Vam ove aktivnosti važne? Zašto? Da li ste bili zainteresovani za ove aktivnosti?
- Da li ste ijednom osjetili da radije ništa ne biste radili nego učestvovali u ovim aktivnostima?

#### **AKO NE:**

- Da li postoji razlog zašto niste bili uključeni u hobije i rekreativne aktivnosti tokom prethodne sedmice?
- Da li ste tokom prethodne sedmice željeli ili bili motivisani da radite nešto drugo u svoje slobodno vrijeme?
- Da li Vas je nešto spriječilo da se bavite ovim aktivnostima tokom prethodne sedmice? Šta je to bilo?

#### **STAVKA 7 - Motivacija za rekreativne aktivnosti**

**0 = Bez deficita:** Osoba je VEOMA MOTIVISANA da se bavi hobijima i rekreativnim aktivnostima; preuzima inicijativu i istrajna je u hobijima ili rekreativnim aktivnostima na dnevnoj bazi. U granicama normale.

**1 = Blagi deficit:** Osoba je GENERALNO MOTIVISANA da se bavi hobijima i rekreativnim aktivnostima; neznatni problemi u preuzimanju inicijative i istrajnosti; može navesti primjere preuzimanja inicijative ali sa umjerenom istajnošću.

**2 = Umjereni deficit:** Osoba je DONEKLE MOTIVISANA da se bavi hobijima i rekreativnim aktivnostima; primjetne teškoće pri preuzimanju inicijative; moguće preuzimanje inicijative za neke aktivnosti, premda bez dugoročne istrajnosti; vjerovatnije je da su drugi preuzimali inicijativu za bavljenje hobijima i aktivnostima.

**3 = Umjereno ozbiljan deficit:** Osoba je NEZNATNO MOTIVISANA da se bavi hobijima i rekreativnim aktivnostima; pokazuje značajan deficit pri preuzimanju inicijative i istrajnosti; moguće preuzimanje inicijative za nekoliko aktivnosti, premda bez dugoročne istrajnosti, vjerovatnije je da su drugi preuzimali inicijativu za bavljenje hobijima i aktivnostima.

**4 = Značajan deficit:** Osoba NIJE UOPŠTE MOTIVISANA da se bavi hobijima i rekreativnim aktivnostima; skoro potpuno odsustvo preuzimanja inicijative i istrajnosti u hobijima i rekreativnim aktivnostima.

#### **STAVKA 8: UČESTALOST UGODNIH REKREATIVNIH AKTIVNOSTI – PRETHODNA SEDMICA**

(NAPOMENA: Procjene su bazirane na **RAZNOVRSNOSTI** ugodnih aktivnosti i njihovoj **DNEVNOJ UČESTALOSTI**. Kada se izvještava o nekoliko različitih aktivnosti, potrebno je razjasniti da li su se desile u istom ili različitim danima.

*Da li ste se tokom prethodne sedmice osjećali prijatno tokom aktivnosti kojima ste se bavili u svoje slobodno vrijeme? To mogu biti neke aktivnosti o kojima smo već pričali ili bilo koje druge kao što su gledanje TV-a, sport, igre, odlazak u crkvu, slušanje muzike, čitanje, korišćenje interneta, šetanje i slično.*

- Šta je u vezi sa tim bilo prijatno?
- Koliko dana ste se osjećali ugodno usljed ovih aktivnosti?
- UKOLIKO JE POTREBNO: Pitati o aktivnostima iz prethodnog dijela *koje su bile opisane kao prijatne.*

#### **SUMIRANJE**

*Da li je bilo još nekih prijatnih iskustava u vezi sa onim što ste radili u svoje slobodno vrijeme?*

Aktivnost	Nedjelja	Ponedjeljak	Utorak	Srijeda	Četvrtak	Petak	Subota

**STAVKA 8 – Učestalost ugodnih rekreativnih aktivnosti – prethodna sedmica**

**0 = Bez deficita:** Barem NEKOLIKO (tri) različite vrste ugodnih aktivnosti, na dnevnoj bazi.

**1 = Blagi deficit:** Barem NEKOLIKO (tri) različite vrste ugodnih aktivnosti, tokom većeg broj dana.

**2 = Umjereni deficit:** Jedna ili dvije vrste ugodnih aktivnosti, tokom manjeg broj dana.

**3 = Umjereno ozbiljan deficit:** Jedna vrsta ugodne aktivnosti, svega par dana.

**4 = Značajan deficit:** Ne navodi nijednu ugodnu aktivnost.

**STAVKA 9: UČESTALOST OČEKIVANIH UGODNIH REKREATIVNIH AKTIVNOSTI – NAREDNA SEDMICA**

(NAPOMENA: Procjene su bazirane na ukupnom **BROJU OČEKIVANIH UGODNIH AKTIVNOSTI**, bez obzira na dane kada se one tačno očekuju).

*Sada bih htio/la da razmislite o NAREDNOJ sedmici, o svom slobodnom vremenu, hobijima i rekreaciji. To mogu biti aktivnosti o kojima ste već pričali ili neke druge. Šta mislite, u kojim slobodnim aktivnostima ćete uživati NAREDNE SEDMICE sa drugim ljudima?*

**ZA SVAKI PONUĐENI ODGOVOR:**

- Šta očekujete da će Vam biti prijatno u vezi sa tim?
- Koliko često mislite da ćete uživati u tome naredne sedmice?

**SUMIRANJE**

- Da li postoje još neke druge rekreativne aktivnosti u kojima mislite da ćete uživati naredne sedmice?

**STAVKA 9 – Učestalost očekivanih ugodnih socijalnih aktivnosti – naredna sedmica**

**0 = Bez deficita:** Očekuje MNOGO (sedam ili više) ugodnih iskustava.

**1 = Blagi deficit:** Očekuje NEKOLIKO (pet-šest) ugodnih iskustava.

**2 = Umjereni deficit:** Očekuje NEKOLICINU (tri-četiri) ugodnih iskustava.

**3 = Umjereno ozbiljan deficit:** Očekuje PAR (jedno do dva) ugodnih iskustava.

**4 = Značajan deficit:** NE očekuje ugodna iskustva.

**IV. EKSPRESIJA**

**STAVKA 10: FACIJALNA EKSPRESIJA**

Pri procjeni facijalne ekspresije, uzeti u obzir pokrete svih mišića lica, uključujući pokrete mišića oko očiju (npr. podignuta obrva kao izraz iznenađenja), oko usta (smijanje ili grimase) i sredine lica (npr. naboran nos kao izraz gađenja).



#### **STAVKA 10 – Facijalna ekspresija**

**0 = Bez deficita:** U GRANICAMA NORMALE; učestale facijalne ekspresije tokom intervjua.

**1 = Blagi deficit:** BLAGI PAD učestalosti facijalnih ekspresija, uz ograničene facijalne ekspresije u par navrata tokom intervjua.

**2 = Umjereni deficit:** PRIMJETAN PAD učestalosti facijalnih ekspresija, uz umanjene facijalne ekspresije u nekoliko navrata tokom intervjua.

**3 = Umjereno ozbiljan deficit:** ZNAČAJAN NEDOSTATAK facijalnih ekspresija uz svega nekoliko promjena u izrazu lica tokom najvećeg dijela intervjua.

**4 = Značajan deficit:** SKORO POTPUNI IZOSTANAK facijalnih ekspresija tokom intervjua.

#### **STAVKA 11: VOKALNA EKSPRESIJA**

Ova stavka se odnosi na prozodičke karakteristike glasa. Ona odražava promjene tona govora. Brzina govora, količina izgovorenog, kao i sadržaj se ne procjenjuju.

#### **STAVKA 11 – Vokalna ekspresija**

**0 = Bez deficita:** U GRANICAMA NORMALE; normalne varijacije u intonaciji glasa tokom intervjua; govor je izražajan i bogat.

**1 = Blagi deficit:** BLAGI PAD u intonaciji glasa; varijacije u intonaciji u okviru ograničene intonacije tokom par dijelova intervjua

**2 = Umjereni deficit:** PRIMJETAN PAD u intonaciji glasa, narušena intonacija tokom nekoliko dijelova intervjua; govoru nedostaje varijabilnost u intonaciji, premda dolazi do prozodičkih promjena u nekoliko dijelova intervjua

**3 = Umjereno ozbiljan deficit:** ZNAČAJAN NEDOSTATAK u intonaciji glasa, uz svega par promjena u intonaciji tokom najvećeg dijela intervjua. Govor je skoro u potpunosti ravan i bez varijabilnosti; uz izolovane primjere prozodičkih promjena.

**4 = Značajan deficit:** SKORO POTPUNI IZOSTANAK promjene u intonaciji glasa, sa karakteristično ravnim i monotonim govorom tokom čitavog intervjua.

#### **STAVKA 12: EKSPRESIJA POKRETA**

Ekspresivni pokreti se koriste kako bi se naglasilo ono što je iskomunicirano verbalno u vidu pokreta rukama, glavom (klimanje), ramenima (slijezanje) i stavom tijela (naginjanje naprijed i nazad).

#### **STAVKA 12 – Ekspresija pokreta**

**0 = Bez deficita:** U GRANICAMA NORMALE; učestalo koristi pokrete tokom intervjua

**1 = Blagi deficit:** BLAGI PAD u učestalosti ekspresije pokreta, sa ograničenim pokretima u nekoliko navrata tokom intervjua.

**2 = Umjereni deficit:** PRIMJETNO SMANJENA učestalost u ekspresiji pokreta, sa nedostatkom pokreta u nekoliko navrata intervjua.

**3 = Umjereno ozbiljan deficit:** ZNAČAJAN NEDOSTATAK ekspresivnih pokreta uz svega nekoliko pokreta tokom najvećeg dijela intervjua.

**4 = Značajan deficit:** SKORO POTPUNI IZOSTANAK ekspresivnih pokreta.

#### **STAVKA 13: KOLIČINA IZGOVORENOG**

Ova stavka se odnosi na količinu izgovorenih riječi. Ostale anomalije u govoru kao što su dezorganizovanost, neologizmi ili psihotični sadržaji se ne procjenjuju. Na primjer, neorganizovana osoba može produkovati veću količinu govora i imati nizak (normalan) rezultat na ovoj stavci.

#### STAVKA 13 – Količina izgovorenog

**0 = Bez deficita:** Normalna količina izgovorenog tokom intervjua, odgovori pružaju dovoljno informacija uz povremena i spontana dodatna objašnjenja.

**1 = Blagi deficit:** BLAGI PAD u količini izgovorenog, sa kratkim odgovorima u nekoliko navrata tokom intervjua.

**2 = Umjereni deficit:** PRIMJETAN PAD govorne produkcije, sa kratkim odgovorima tokom nekoliko dijelova intervjua.

**3 = Umjereno ozbiljan deficit:** ZNAČAJAN NEDOSTATAK govora sa vrlo kratkim odgovorima (svega nekoliko riječi) tokom najvećeg dijela intervjua.

**4 = Značajan deficit:** Svi ili skoro svi odgovori sadrže jednu ili dvije riječi tokom čitavog intervjua.

### *Prilog 7*

#### **(CGI) Skala globalnog kliničkog utiska**

1. Težina bolesti -Uzimajući u obzir Vaše dosadašnje kliničko iskustvo sa populacijom pacijenata oboljelih od ovog poremećaja, koliko je pacijent mentalno bolestan u ovom trenutku?

0= Nije procijenjeno; 1= Mentalno zdrav; 2= Granično mentalno bolestan; 3= Lako bolestan; 4= Umjereno bolestan; 5= Izrazito bolestan; 6= Teško bolestan; 7= Pripada grupi najteže oboljelih pacijenata

2. Globalno poboljšanje stanja:

Ocijenite poboljšanje stanja pacijenta bilo da je ono, po Vašem mišljenju, nastalo u potpunosti kao posledica terapije lijekovima ili ne. Koliko se pacijentovo stanje izmijenilo u odnosu na stanje na početku projekta?

0= Nije procijenjeno; 2= Veoma značajno poboljšano; 3= Značajno poboljšano; 4= Bez promjena; 5= Malo pogoršano  
6= Značajno pogoršano; 7= Veoma značajno pogoršano

## ***Prilog 8***

### **Skala procjene globalnog funkcionisanja (GAF)**

Uzimajući u obzir psihološke, socijalne i radnu funkcionalnost na hipotetičkom kontinuumu mentalnog zdravlja. Isključuje se oštećenje u funkcionisanju koje je posljedica fizičkih ili oklinskih ograničenja.

Ukažite na odgovarajući kod NAJNIŽEG nivoa funkcionisanja u toku NAJMANJE FUNKCIONALNE sedmice u proteklom mjesecu. (Koristite i srednje vrijednosti ukoliko je to potrebno, npr. 45, 68, 72).

90 Izostanak ili prisutnost minimalnih simptoma (npr. Blaga anksioznost prije ispita), dobro funkcionisanje u svim sferama, zainteresovan i uključen u širok spektar aktivnosti, socijalno efektivan, generalno zadovoljan sopstvenim životom, zabrinut samo za svakodnevne probleme i brige

81 (npr.povremene rasporave sa članovima porodice)

80 Ako postoji prisustvo simptoma, oni su prolazni i očekivane reakcije na psihosocijalne stresore (npr.teškoće sa koncentracijom nakon porodične rasprave); lako oštećenje

71 u socijalnom, radnom funkcionisanju ili školskom funkcionisanju (npr. Privremeno popustanje u školi)

70 Pristustvo nekih lakših simptoma (npr.depresivno raspoloženje ili laka insomnija), ILI neke poteškoće u socijalnom, random ili školskom funkcionisanju (npr.povremeni izostanak, ili krađa u domaćinstvu),

61 ali generalno funkcionisanje na dobrom nivou, ima značajne interpersonalne odnosa.

60 Srednji simptomi (npr. zaravijen afekat i eksplicitni govor, povremeno prisustvo paničnih napada) ILI srednje poteškoće u socijalnom, random ili školskom funkcionisanju

51 (npr. malobroji prijatelji, konflikti sa kolegama)

50 Prisustvo ozbiljnih simptoma (npr. Suicidne ideacije, opsesivni rituali, česte krađe) ILI bilo koje ozbiljnije oštećenje u socijalnom, radnom ili školskom funkcionisanju

41(npr. Nema prijatelja, ne može da zadrži posao)

40 Prisustvo određenih poteškoća u procjeni realnosti i komunikaciji (npr. govor je povremeno

nelogičan, obskuran, i irelevantan) ILI značajno oštećenje u više sfera, kao što su škola ili posao,

porodične veze, prosuđivanju, razmišljanju ili raspoloženju (npr. depresivan pacijent izbjegava

31 prijatelje, zapušta porodicu, i nije u stanju da radi; djeca se često tuku sa drugom djecom, prkosno je u kući, popusti u školi)

30 Ponašanje je pod znatnim uticajem deluzionih sadržaja I halucinacija ILI ozbiljnijih oštećenja prilikom komunikacije i prosuđivanja (npr.ponekad nekoherentno, neadekvatno ponašanje, suicidalne preokupacije) ILI nemogućnost funkcionisanja u skoro svim oblastima

21 (npr.ostaje u krevetu u toku cijelog dana, nema posao, dom, prijatelje)

20 Postoji određena opasnost od samopovređivanja ili povređivanja drugih (npr. pokušaji suicida bez jasnog očekivanja da premine, često prisutno nasilno ponašanje, manična uzbuđenost) ILI povremeno ne uspijeva da održi minimum lične higijene (razmazuje feces) ILI narušena komunikacija

11 (nekoherentan ili mutističan)

1 Stalna opasnost od povređivanja sebe ili drugih (npr.učestalo nasilno ponašanje) ILI stalna nemogućnost da održi minimum lične higijene ILI sa ozbiljnim.

## ***Prilog 9***

### **Skala traumatičnih događaja iz djetinjstva**

Skala traumatičnih događaja iz djetinjstva

U narednim pitanjima odgovorite samo na stavke koje su za Vas važeće. Budite iskreni. Svako pitanje se odnosi na potencijalne događaje koje ste iskusili do Vaše 17. godine.

1. Prije Vaše 17.godine, da li ste doživjeli smrt člana porodice ili veoma bliskog prijatelja? \_\_\_\_\_ Ako jeste, koliko ste tada imali godina? \_\_\_\_\_

Ako jeste, koliko Vam je ovo bilo traumatično? (Odgovorite koristeći sedmostepenu skalu, gdje je 1=uopšte mi nije bilo traumatično, 4=donekle traumatično, 7=izuzetno traumatično) \_\_\_\_\_

Ako jeste, koliko ste se povjeravali drugima u vezi ovog traumatičnog događaja? (1=nijesam uopšte, 7=jesam često) \_\_\_\_\_

2. Prije Vaše 17.godine, da li su postojali važni preokreti u odnosu Vaših roditelja? (kao razvod, rastava...) \_\_\_\_\_ Ako jesu, koliko ste imali tada godina? \_\_\_\_\_

Ako jesu, koliko je to bilo traumatično za Vas? (gdje je 7=izuzetno traumatično) \_\_\_\_\_

Ako jesu, koliko ste se povjeravali drugima u vezi toga? (7=jesam često) \_\_\_\_\_

3. Prije 17.godine, da li ste doživjeli neko traumatično seksualno iskustvo? (silovanje, maltretiranje i sl.) \_\_\_\_\_ Ako jeste, koliko ste imali tada godina? \_\_\_\_\_

Ako jeste, koliko je to bilo traumatično za Vas? (gdje je 7=izuzetno traumatično) \_\_\_\_\_

Ako jeste, koliko ste se povjeravali drugima u vezi toga? (7=jesam često) \_\_\_\_\_

4. Prije Vaše 17.godine, da li ste bili žrtva nasilja (dječije zlostavljanje, pljačkanje ili vrijeđanje – osim seksualnog)? \_\_\_\_\_ Ako jeste, koliko ste tada imali godina? \_\_\_\_\_

Ako jeste, koliko je to bilo traumatično za Vas? (gdje je 7=izuzetno traumatično) \_\_\_\_\_

Ako jeste, koliko ste se povjeravali drugima u vezi toga? (7=jesam često) \_\_\_\_\_

5. Prije Vaše 17.godine, da li ste bilo teško bolesni ili povrijeđeni? \_\_\_\_\_ Ako jeste, koliko ste tada imali godina? \_\_\_\_\_

Ako jesu, koliko je to bilo traumatično za Vas? (gdje je 7=izuzetno traumatično) \_\_\_\_\_

Ako jesu, koliko ste se povjeravali drugima u vezi toga? (7=jesam često) \_\_\_\_\_

6. Prije Vaše 17. godine, da li ste doživjeli neki drugi veliki preokret koji je možda na neki način značajno oblikovao Vaš život ili ličnost? \_\_\_\_\_ Ako jeste, koliko ste tada imali godina? \_\_\_\_\_

Ako jeste, koji je to bio događaj? \_\_\_\_\_

Ako jeste, koliko je to bilo traumatično za Vas? (gdje je 7=izuzetno traumatično) \_\_\_\_\_

Ako jeste, koliko ste se povjeravali drugima u vezi toga? (7=jesam često) \_\_\_\_\_

## **BIOGRAFIJA AUTORKE**

Dr Milena Petrović Zdravković, rođena je 1991. godine na Cetinju, u Crnoj Gori. Osnovnu i srednju školu završila je na Cetinju, sa odličnim uspjehom i kao nosilac diplome Luča I.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 2010.godine, a diplomirala je 2016.godine i stekla zvanje doktora medicine.

Nakon kratkotrajnog zaposlenja u Zavodu za Hitnu medicinsku pomoć PJ Kolašin, upisuje specijalističke studije za oblast psihijatrije, za potrebe Klinike za psihijatriju Kliničkog centra Crne Gore. Iste, 2018.godine, upisuje i postdiplomske studije na Medicinskom fakultetu Univerziteta Crne Gore.

Dobitnica je stipendije za doktorska istraživanja Ministarstva nauke Crne Gore i od 2019.godine do kraja 2021.godine sprovela je doktorsko istraživanje.

Kao kliničar učestvovala je u projektu IMPULS H2020, kao i u COST akciji CA17130.

U toku sprovođenja dokorskog istraživanja usavršavala se u oblasti psihijatrijske genetike u Institutu za psihijatriju i neuronauke u Parizu (INSERM), kao i na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta Beograd.

Autor je i koautor više naučnih radova objavljenih u časopisima koji se nalaze u međunarodnim i domaćim bazama podataka.

## **Izjava o autorstvu**

Potpisana Milena Petrović Zdravković

Broj indeka/upisa: 3/2018

## **Izjavljujem**

Da je doktorska disertacija pod naslovom

**„Ispitivanje uticaja polimorfizama u genima COMT, DRD2 i APOE na terapijski odgovor na antipsihotike kod pacijenata oboljelih od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije”**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija ni u cjelini ni u djelovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih ustanova visokog obrazovanja, da su rezultati korektno navedeni, i
- da nijesam povrijedila autorska i druga prava intelektualne svojine koja pripadaju trećim licima.

### **Izjava o istovjetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada**

Ime i prezime autora: Milena Petrović Zdravković

Broj indeksa/upisa: 3/2018

Studijski program: Medicinski fakultet UCG, program Medicina

Naslov rada: „Ispitivanje uticaja polimorfizama u genima COMT, DRD2 i APOE na terapijski odgovor na antipsihotike kod pacijenata oboljelih od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije”

Mentor: prof. dr Lidija Injac Stevović

Potpisana mentor: \_\_\_\_\_

**Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovjetna elektronskoj verziji koju sam predala za objavljivanje u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore.**

**Istovremeno izjavljujem da dozvoljavam objavljivanje mojih ličnih podataka u vezi sa dobijanjem akademskog naziva doktora nauka, odnosno zvanja doktora umjetnosti, kao što su ime i prezime, godina i mjesto rođenja, naziv disertacije i datum odbrane rada.**

**Potpis doktoranda**

M. P. Z.

**U Podgorici, 5.4.2023.godine**

**Milena Petrović Zdravković**

## IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku da u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore pohrani moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**„ Ispitivanje uticaja polimorfizama u genima COMT, DRD2 i APOE na terapijski odgovor na antipsihotike kod pacijenata oboljelih od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije,,**

koja je moje autorsko djelo.

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

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

1. Autorstvo

**2. Autorstvo – nekomercijalno**

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – dijeliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – dijeliti pod istim uslovima

U Podgorici 5.4.2023. godine

Potpis doktoranda

M.P.3.

Milena Petrović Zdravković