

MedF

By Milena Petrovic

WORD COUNT

54946

TIME SUBMITTED

09-SEP-2022 03:39PM

PAPER ID

90349036

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET PODGORICA

Milena Petrović

⁷
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, 2022.

UNIVERSITY OF MONTENEGRO
FACULTY OF MEDICINE

Milena Petrović

EXAMINING THE EFFECT OF¹⁶⁵
POLYMORPHISMS IN COMT, DRD2 AND
APOE GENES ON THERAPEUTIC
RESPONSE TO ANTIPSYCHOTICS
AMONG PATIENTS SUFFERING FROM
PSYCHOTIC DISORDER IN THE
SCHIZOPHRENIA SPECTRUM

⁷
DOCTORAL DISSERTATION

Podgorica, 2022.

PODACI I INFORMACIJE O DOKTORANDU

Ime i prezime: Milena Petrović

Datum i mjesto rođenja: 23.7.1991. Cetinje, Crna Gora

7 Naziv završenog postdiplomskog programa i godina završetka: Postdiplomske studije iz oblasti Psihijatrije, 2022, Medicinski fakultet UCG

Mentor: prof. dr Lidija Injac Stevović

Komentor: prof. dr Snežana Pantović

7 Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

INFORMACIJE O DOKTORSKOJ DISERTACIJI

Naziv doktorskih studija: Doktorske studije – smjer medicina

7 Naziv teze: Ispitivanje uticaja polimorfizama u genima COMT, DRD2 i APOE na terapijski odgovor na antipsihotike kod pacijenata oboljelih od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije

7 Fakultet na kome je disertacija odbranjena: Medicinski fakultet UCG

UDK, OCJENA I ODBRANA DOKTORSKE DISERTACIJE

Datum prijave doktorske disertacije:

Datum sjednice Senata Univerziteta ma kojoj je prihvaćena teza:

Komisija za ocjenu doktorske disertacije:

Komisija za odbranu doktorske disertacije:

Datum odbrane: _____ Datum promocije: _____

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 daju doprinos razvoju crnogorske nauke. Njihova hrabrost je nešto što ću pamtiti još dugo i o čemu ću rado govoriti.

¹⁹⁷ 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 putu ovog istraživanja bila više od mentora. Bila je prijatelj i temelj kom sam se uvijek 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 ²²⁹ 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 Chaumettu i Qin He, iz INSERM instituta, koji su prepoznali potencijal našeg istraživanja i dali nesebičnu podršku, kao i dragim kolegama sa Farmaceutskog fakulteta u Beogradu, prof. dr Marinu Jukiću i Aleksandri Jeremić, bez kojih ovo istraživanje ne bi izgledalo onako kakvo je danas.

Zahvaljujem se svojim prijateljima Mileni Sjekloći i Marcu Casanovasu 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

IZVOD TEZE

7 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%). U prvoj grupi (pacijenti) bilo je 122 ispitanika (65.95%), a u drugoj (zdrava populacija) 63 ispitanika (34.05%).

Pacijenti su podijeljeni u grupe prema prisustvu terapijske rezistencije koristeći Suzukijeve kriterijume iz 2012.godine. Fenotipske karakteristike pacijenata procjenjivane su korišćenjem standardizovanih skala: MINI, 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 (S-holesterol, S-trigliceridi, S-HDL-holesterol, R-LDL-holesterol i R-non-HDL-holesterol) kao 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 poligenskog 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 grupe pacijenata i kontrolne grupe. Statistička značajnost dobijena je analizom polimorfizama COMT i APOE gena i negativne simptomatologije pacijenata. Postoji statistički značajna povezanost između polimorfizama rs4680 za COMT gen, rs1799732 za DRD2 gen i rs7412 za APOE gen i nivoa lipida (S-holesterol, S-trigliceridi, S-HDL-holesterol, R-LDL-holesterol i R-non-HDL-holesterol), kao i polimorfizama rs1799732 za DRD2 gen i rs7412 za APOE gen i nivo 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 praktičnu primjenu u sprovođenju strategija prevencije kod osoba sa visokim rizikom za nastanak shizofrenije, kao i primjene 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.

ABSTRACT

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 first group (patients) and 63 subjects (34.05%) in the second (healthy population).

Patients were divided into groups according to the presence of therapeutic resistance using Suzuki's criteria from 2012. Phenotypic characteristics of patients were assessed using standardized scales: MINI, 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 (S-cholesterol, S-triglycerides, S-HDL-cholesterol, R-LDL-cholesterol and R-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 ²¹⁴ statistically significant difference between the patient group and the control group. Statistical significance was obtained by analyzing COMT and APOE gene polymorphisms 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 (S-cholesterol, S-triglycerides, S-HDL-cholesterol, R-LDL-cholesterol and R-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 ²¹¹ 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

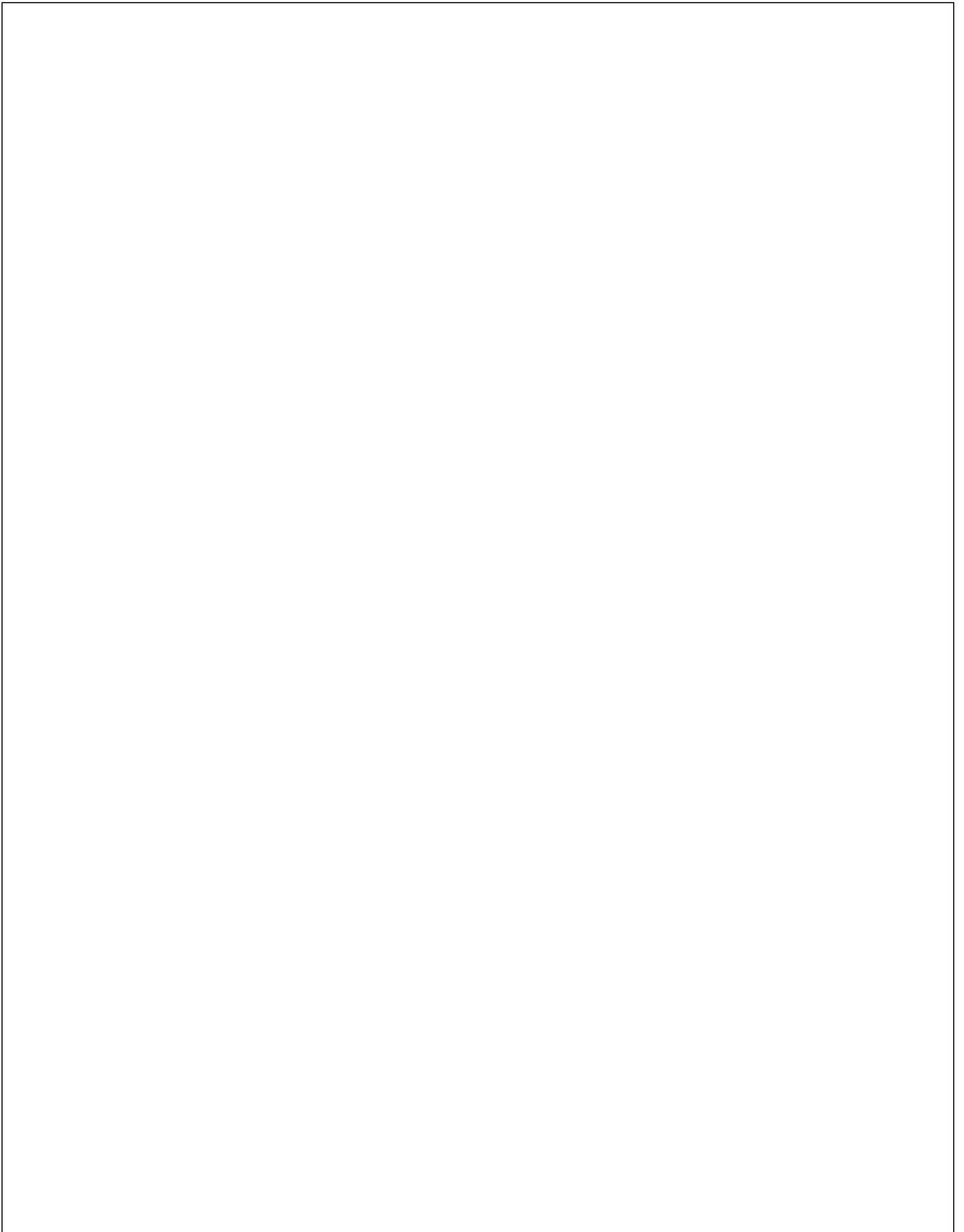
SADRŽAJ

I UVOD	1
1. Shizofrenija i drugi psihotični poremećaji	1
1.1 Istorijski razvoj shizofrenije	2
1.2 Dijagnoza shizofrenije	3
1.2.1 DSM-5	3
1.2.2 MKB-10	4
1.2.3 Svrha dijagnostičkih sistema klasifikacije	5
1.3 Klinička slika	5
1.4 Epidemiologija	8
1.4.1 Krivična djela i viktimizacija	10
1.4.2 Socijalni i ekonomski troškovi	11
1.5 Modeli razvoja bolesti	11
1.5.1 Neurorazvojni model shizofrenije	11
1.5.2 Integrativni model shizofrenije	12
1.5.3 Epigenetska hipoteza	12
1.6 Patofiziologija shizofrenije	13
1.6.1 Neurotransmitterski 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 SchPS.....	21
2. Genetska osnova oboljenja iz SchPS	23
2. 1. 1 Porodične studije	23
2. 1. 2 Blizanačke studije	24
2. 1. 3 Studije usvajanja	24
2.2 Primjena molekularne genetike u izučavanju SchPS.....	25
2. 2. 1 Genome-wide association studies (GWAS).....	25

2. 2. 2 Studije o SNP-ovima	26
2. 3 Geni kandidati od značaja za nastanak oboljenja iz SchPS	27
2.3.1 Gen za enzim Katechol-O-Metiltransferazu (<i>Catechol-O-methyltransferase</i> – <i>COMT</i>)	27
2.3.1.1 Polimorfizam rs4818 COMT gena	28
2.3.1.2 Polimorfizam rs4680 COMT gena	29
2.3.2 Gen za Dopaminski D2 receptor (DRD2)	31
2.3.2.1 Polimorfizam rs1800497 DRD2 gena	31
2.3.2.2 Polimorfizam rs1799732 DRD2 gena	33
2.3.3 Gen za Apolipoprotein E (APOE)	34
2.3.3.1 Polimorfizam rs7412 APOE	34
3. Biohemijski faktori od značaja za metabolizam i bezbjednost primjene antipsihotika	36
3. 1 Lipidni status kod pacijenata sa dijagnozom SchPS	36
3. 2 Hormoni insulin, kortizol i prolaktin kod pacijenata sa dijagnozom SchPS.....	37
II CILJEVI I HIPOTEZE.....	38
III MATERIJAL I METODE	39
1. Pacijenti u studiji i etički aspekt studije	39
1.1 Potvrđivanje dijagnoze	41
1.2 Kriterijumi za isključenje i uključanje u studiju	41
1.3 Kriterijumi za TR	42
1.4 Kontrolna grupa	43
1.5 Ostale grupe u uzorku pacijenata	43
2. Uzorkovanje krvi	44
3. Biohemijske analize	44
4. Genetske analize	45
4.1 DNK izolacija	45
4.2 Genotipizacija	46
4. 3 Genome-wide association studies - GWAS	48

5. Skale za procjenu fenotipskih karakteristika pacijenata	49
5.1 Skala za brzu procjenu mentalnog stanja pacijenta (Mini-Mental State Examination -MMSE)	49
5.2 San Diego skala za brzu procjenu kapaciteta za davanje saglasnosti Univerziteta Kalifornija (University of California - San Diego Brief Assessment of Capacity to Capacity - UBACC)	49
5.3 Mini međunarodni neuropsihijatrijski intervju (The Mini International Neuropsychiatric Interview - MINI)	50
5.4 Upitnik za kliničku procjenu	50
5.5 Skala za brzu psihijatrijsku ocjenu pacijenta (The Brief Psychiatric Rating Scale - BPRS)	50
5.6 Intervju za kliničku procjenu negativnih simptoma (The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms – CAINS)	51
5.7 Skala globalnog kliničkog utiska o pacijentu (The Clinical Global Impressions Scale - CGI)	51
5.8 Skala za procjenu globalnog funkcionisanja (The Global Assessment of Functioning – GAF)	52
5.9 Skala traumatičnih događaja iz djetinjstva (The Childhood Trauma Questionnaire - CTQ)	52
6. Statističke metode obrade podataka	52
IV REZULTATI	55
1. Ispitanici	55
1.1 Instrumenti	61
2. Komparacija distribucije polimorfizama kod pacijenata i zdrave populacije	62
2.1 Polygenic risk score (PRS)	67
3. Razlike u rezultatima na CAINS-u, BPRS-u i GAF-u s obzirom na polimorfizme i terapijsku rezistenciju	68
4. Distribucija polimorfizama s obzirom na terapijsku rezistenciju pacijenata	75
4.1 Poređenje pacijenata koji su izvršili teška krivična sa ostalim pacijentima iz uzorka u odnosu na polimorfizme i terapijsku rezistenciju	78
4.2 Haplotipovi i terapijska rezistencija	80
5. Distribucija polimorfizama s obzirom na pol	83

5.1 Distribucija polimorfizama s obzirom na pol – muškarci	83
5.2 Distribucija polimorfizama s obzirom na pol – žene	86
5.3 Polimorfizmi, pol i bezbjednost primjene antipsihotika	89
6. Polimorfizmi, pol i biohemijski parametric	92
6.1 Lipidi	92
6.1.1 S-Holesterol	92
6.1.2 S-Trigliceridi	93
6.1.3 S-HDL-holesterol	94
6.1.4 R-LDL-holesterol (računski, Martin Hopkins)	94
6.1.5 R-non-HDL-holesterol	96
6.2 Hormoni	97
6.2.1 Prolaktin	97
6.2.2 Kortizol	98
6.2.3 Insulin	99
7. Skala traumatičnih događaja iz djetinjstva	102
7.1 Traumatični događaji iz djetinjstva, težina kliničke slike i bezbjednost primjene antipsihotika	102
7.2 Traumatični događaji iz djetinjstva i težina kliničke slike	104
V DISKUSIJA	109
1. Genetske analize	109
2. Traumatični događaji iz djetinjstva i težina kliničke slike - diskusija	134
3. Limitacije	137
VI ZAKLJUČCI	138
VII LITERATURA	142
VII PRILOZI	172



I UVOD

1. Shizofrenija i drugi psihotični poremećaji

Shizofrenija predstavlja ozbiljno psihijatrijsko oboljenje, koje dovodi do onesposobljenosti oboljele osobe, a karakteriše se teškim i upornim psihotičnim manifestacijama praćenim promenljivom kognitivnom disfunkcijom i dubokim oštećenjem u psihosocijalnom funkcionisanju. Početak bolesti, tačnije njenih psihotičnih manifestacija, javlja se u kasnoj adolescenciji i ranom odraslom dobu (McCutcheon, Reis Marques and Howes, 2020; Kaplan & Sadock, 2017). Ovo oboljenje izaziva veliku patnju i poteškoće u svakodnevnom funkcionisanju oboljele osobe (Provencher and Mueser, 1997) i zahtijeva ozbiljan pristup liječenju (Cloutier *et al.*, 2016). Procijenjena prevalencija shizofrenije je od 0,4-0,88%, a kako ova bolest predstavlja dugotrajno, teško mentalno oboljenje, povezana je sa nastankom ozbiljne invalidnosti i potencijalno krećeg životnog vijeka (Rao *et al.*, 2021).

Ozbiljniji napredak u razumijevanju i liječenju shizofrenije započeo je otkrivanjem neuronskih mehanizama koji dovode do ove bolesti. Ovakvo shvatanje je neophodno za razvoj odgovarajućeg, ciljanog liječenja, kao i razvoja novih terapija zasnovanih na biološkoj osnovi ove 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 dosledno 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” (P *et al.*, 1997), a Heler opisuje hebefreniju (Shmukler and Борисович, 2021). 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; Shmukler and Борисович, 2021). 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). Blojler 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 povlačenje (Maina *et al.*, 1995; Jablensky, 2010).

Koncept kontinuuma ili spektra fenotipova povezanih sa shizofrenjom 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 je dopaminergička disfunkcija u osnovi, dok su pacijenti sa Tipom II, negativnom simptomatologijom shizofrenije pokazivali gubitak volje (hipobulia), zaravljen afekat, siromaštvo govora (alogia), socijalno povlačenje, za koje se pretpostavlja da je povezano sa

strukturalnim abnormalnostima mozga (Andreasen and Olsen, 1982; Maina *et al.*, 1995; Jablensky, 2010).

Razvoj standardizovanih dijagnostičkih kriterijuma i njihovo uključivanje u treće izdanje Dijagnostičkog i statističkog priručnika Američkog udruženja psihijatara - 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 (MKB-10) Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) (American Psychiatric Association and American Psychiatric Association, 2013).

1.2 Dijagnoza shizofrenije

Klasifikacije mentalnih poremećaja

Aktuelne klasifikacije mentalnih poremećaja su Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja – peta revizija (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013) i Međunarodna klasifikacija bolesti – 10. revizija (MKB-10, odnosno ICD-10;) (World Health Organization, 1993).

1.2.1 DSM-5

DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) uključuje sljedeće kategorije mentalnih poremećaja:

1. neurorazvojne poremećaje,
2. poremećaje iz shizofrenog spektra i druge psihotične poremećaje,
3. bipolarni i s njim povezane poremećaje,
4. depresivne poremećaje,
5. anksiozne poremećaje,
6. opsesivno-kompulsivni i povezane poremećaje,
7. poremećaje povezane sa traumom i stresom,
8. disocijativne poremećaje,
9. poremećaje sa somatskim simptomima i povezane poremećaje,
10. poremećaje hranjenja i jedenja,
11. poremećaje eliminacije,

12. poremećaje budnosti-spavanja,
13. seksualne disfunkcije,
14. seksualnu (polnu) disforiju,
15. disruptivni poremećaj i poremećaje kontrole impulsa i ponašanja,
16. poremećaje povezane sa (zlo)upotrebom psihoaktivnih susptanci i zavisnošću,
17. neurokognitivne poremećaje,
18. poremećaje ličnosti,
19. parafilije,
20. druge mentalne poremećaje,
21. poremećaje pokreta i druge nuspojave usljed uzimanja medikamentozne terapije, te
22. druga stanja koja mogu biti u fokusu pažnje kliničara.

1.2.2 MKB-10

MKB-10 (World Health Organization, 1993) obuhvata, pored drugih medicinskih poremećaja i stanja, *F*-kategoriju koja uključuje mentalne, ponašajne i neurorazvojne poremećaje.

U ovoj kategoriji nalaze se:

1. mentalni poremećaji koji su posljedica poznatih fizioloških stanja (F01-F09);
2. mentalni i poremećaji ponašanja usljed upotrebe psihoaktivnih supstanci (F10-F19);
3. shizofrenija, shizotipni, deluzioni i drugi psihotični poremećaji koji ne spadaju u poremećaje raspoloženja (F20-F29);
4. afektivni poremećaji, odnosno poremećaji raspoloženja (F30-F39);
5. anksiozni, disocijativni, sa stresom povezani, somatoformni i drugi nepsihotični mentalni poremećaji (F40-F48);
6. bihevioralni sindromi povezani sa fiziološkim poteškoćama i fizičkim faktorima (F50-F59); poremećaji ličnosti i ponašanja kod odraslih (F60-F69); intelektualni deficiti (F70-F79); pervazivni i specifični razvojni poremećaji (F80-F89);
7. bihevioralni i emocionalni poremećaji sa početkom obično tokom djetinjstva i adolescencije (F90-F98) i
8. nespecifikovani mentalni poremećaji (F99-F99).

1.2.3 Svrha dijagnostičkih sistema klasifikacije

Dijagnoza svakog poremećaja zahtijeva ispunjavanje tačno određenih kriterijuma, kako bi se subjektivnost ljekara svela na što manju mjeru, a ujedno standardizovao i uniformisao proces dijagnostike mentalnih poremećaja u svijetu (Keeley and Gaebel, no date).

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 zaravnjen afekat, nedostatak volje (hipobulija), motivacije, nedostatak zadovoljstva (anhedonija) i siromaštvo govora (alogija) (World Health Organization, 1993).

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 tačno određenim kriterijumima (Kaplan & Sadock, 2017, p. 3673-3674).

Prema MKB – 10 klasifikacionom sistemu, psihotični poremećaji iz spektra shizofrenije kategorisani su u grupi F i obuhvataju spektar dijagnoza od F20 do F29, i tu spadaju shizofrenija, shizotipni, 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 (World Health Organization, 1993):

- **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 zaravljenost, 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 – Shizotipni 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 manje od nekoliko mjeseci, ili pak privremeno, treba koristiti šifru F23.-

- **F23 Akutna i prolazna duševna oboljenja**

1 Akutna i prolazna duševna oboljenja su heterogena grupa poremećaja, koju 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.

1 Potpuni oporavak, obično, nastaje u toku nekoliko mjeseci, a često i za nekoliko nedjelja ili čak dana. Ako poremećaj perzistira, promjena klasifikacije biće nužna.

Poremećaj može, a ne mora, biti udružen sa akutnim stresom, stresogenim događajima koji prethode početku jednu ili dve nedelje.

- **F25 Shizoafektivna duševna oboljenja**

1 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 koezistiraju ili se smjenjuju sa drugim stalnim oblicima sumanutih poremećaja druge vrste, klasifikuju se u podgrupu F20-F29.

Neodgovarajući psihotični simptomi za afektivne poremećaje ne opravdavaju dijagnozu shizoafektivnog poremećaja.

- **F28 Drugo neorgansko duševno oboljenje**

¹ Drugo neorgansko duševno oboljenje predstavlja kategoriju koja se koristi kada sumanuti i halucinatorni poremećaji ne opravdavaju dijagnozu shizofrenije (F20.-), perzistentne sumanute poremećaje (F22.-), akutne i prolazne psihoze (F23.-), psihotičnu manijsku epizodu (F30.2) ili tešku depresivnu epizodu (F32.3).

- **F29 Neorgansko duševno oboljenje, neoznačeno**

Uključuje: Psychosis NOS

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
- Ostali primarni psihotični poremećaji
- Nespecifični primarni psihotični poremećaji

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 dvadesetog 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. Za bilo koju bolest, DALY sumiraju godine života izgubljene u smrtnosti i godine zdravog života izgubljene zbog invalidnosti (*WHO | About the Global Burden of Disease (GBD) project*, 2008). Iznenađujući rezultati 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 u starosnim grupama od 15 do 44 godine za oba pola od ukupno 135 vrsta bolesti ili zdravstvenih stanja (Kaplan & Sadock, 2017). Na globalnom nivou incidenca i DALY za shizofreniju su se povećavali od 1990. do 2017. godine, kada su dostigli 1,13 miliona za incidencu, odnosno 12,66 miliona za DALY, što predstavlja povećanje za 36,69, odnosno 62,46% (He *et al.*, 2020).

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. Zaključci o shizofreniji koji su proizašli iz DALY studije teret morbiditeta i invaliditeta koji ovaj poremećaj nanosi oboljelima, njihovim porodicama i zajednicama širom svijeta (Rössler *et al.*, 2005; 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. Ovo svakako 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, u kojoj razlike među populacijama nisu neuobičajene i mogu se kretati u rasponu od 10 do 30 puta (Kaplan & Sadock, 2017).

I u zemljama u razvoju i u razvijenim zemljama, shizofrenija je povezana sa povišenim mortalitetom, što je dobro dokumentovano 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: mlađja životna dob, muški pol, višestruki relapsi i remisije, zloupotreba supstanci, svijest o pogoršanju stanja i osjećaj beznadežnosti sa gubitkom vjere u ishod liječenja (Sher and Kahn, 2019; Zaheer *et al.*, 2020).

U Crnoj Gori nijesu dostupni podaci o morbiditetu i mortalitetu osoba oboljelih od shizofrenije i nijesu rađene epidemiološke studije koje bi dale podatke o pogođenosti crnogorske populacije ovom grupom oboljenja. Ovakva situacija sprječava izradu i primjenu strategije za prevenciju suicida, koja bi obuhvatala intervenciju prema specifičnim faktorima rizika karakterističnim za ovo demografsko područje.

Osim suicida kao uzroka smrti, i u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju, shizofrenija je povezana sa višom stopom mortaliteta od uobičajenih bolesti, 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 značaj 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 ukazale su na to da je značajan broj pacijenata koji počine krivično djelo to uradio u toku prve psihotične dekompenzacije i 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 prevalenca bilo koje viktimizacije bila 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 troškovi

Troškovi shizofrenije su visoki, a najveći dio tih troškova su posledice 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.

I pozitivni i negativni simptomi bolesti ozbiljno ometaju sposobnost osobe da se nosi sa potrebama svakodnevnog života. 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 a to su stigma i društvena isključenost (Samuel, Thomas and Jacob, 2018; Granholm *et al.*, 2020).

Sistematski pregled je pokazao da je ekonomski teret shizofrenije bio između 0,02 i 1,65% (to jest, 94 miliona USD–102 milijarde USD) bruto domaćeg proizvoda (BDP). Studija Globalnog tereta bolesti 2016. (GBD 2016) procjenjuje da teret shizofrenije čini 1,7% ukupnih godina života sa invaliditetom (ILD) širom svijeta (Rao *et al.*, 2021a).

1.5 Modeli razvoja bolesti

1.5.1 Neurorazvojni model shizofrenije

Neurorazvojna hipoteza pretpostavlja da je shizofrenija rezultat suptilnih devijacija u ranom razvoju mozga, čiji se puni efekat ne manifestuje sve do adolescencije ili ranog djetinjstva (Powell, 2010). Studije su konzistentno ukazale da se kod pacijenata koji boluju od shizofrenije nalazi smanjena veličina neurona, smanjena dendrijska arborizacija, kao i gustina spina u korteksu i hipokampusu (Powell, 2010; Rapoport, Giedd and Gogtay, 2012).

S obzirom da se sada zna da faktori okoline značajno utiču na oblikovanje sinapsi u mozgu, te da neuroplastičnost stoji u osnovi učenja i razvoja novih vještina, navedeni

nalaz koji ukazuje da pacijenti imaju smanjenu arborizaciju i gustinu spina, te stoga smanjen neuroplasticitet, podržava neurorazvojni model nastanka shizofrenije (Zhao, Deng and Gage, 2008; Sheu *et al.*, 2019).

1.5.2 Integrativni model shizofrenije

Kod integrativnog modela, neurorazvojni model je proširen i kombinovan sa sociorazvojnim, kognitivnim, neurobiološkim, genetskim u interakciji sa faktorima okoline 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, uticajem na kogniciju, kao i na neurobiološke mehanizme tokom života (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 njega. Kada se ova situacija dešava kod osobe je genetski predisponirana, 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 može vidjeti godinama prije početka shizofrenije i kasnijeg ispoljavanja potpunog poremećaja. Štaviše, ovo bi moglo biti objašnjenje za velike varijacije u životnoj dobi kada počinje shizofrenija ('Identifying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: Contemporary Challenges for Integrated, Large-scale Investigations', 2014; Morgan and Gayer-Anderson, 2016).

1.5.3 Epigenetska hipoteza

Epigenetska hipoteza sugerira 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 fenotipskih razlika kod monozigotnih blizanaca 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 naslednim, 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. Studije sugerišu da bi ovo mogao biti koristan model za bolje razumijevanje razvojnih aspekata shizofrenije (Grayson *et al.*, 2009; Gavin and Sharma, 2010; Akbarian, 2014).

Studija slučaja dva para monozigotnih blizanaca (od kojih je po jedan blizanac iz para imao dijagnozu shizofrenije) otkrila je viši stepen metilacije DRD2 u limfocitima oboljelih u poređenju sa blizancima koji nijesu oboljeli. Oboljeli blizanci iz ova dva blizanačka para bili su epigenetski sličniji 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 kortikalni regioni (PFC), talamus i limbičke strukture u mozgu (Mubarik and Tohid, 2016; Sonnenschein, Gomes and Grace, 2020; Benoit *et al.*, 2022).

Tokom protekle tri decenije postmortem studije moždanog tkiva počele su da ukazuju na anatomske i histološke korelacije patologije shizofrenije. U skladu sa ovim nalazom, studije strukturalnih imidžinga pokazale su da je zapremina mozga manje u prodromu, u vrijeme prve psihotične epizode kao i kod hronično bolesnog pacijenta (Cahn *et al.*, 2002; DeLisi *et al.*, 2006; Boos *et al.*, 2007; Haijma *et al.*, 2013).

Takođe je ukazano na smanjen 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). Regionalne postmortem studije su identifikovale dokaze o suptilnim promjenama u

ćelijskoj morfologiji sa regionima koji su najčešće u PFC, talamusu i medijalnom temporalnom režnju (Dorph-Petersen and Lewis, 2017).

Istraživanja ukazuju i da različite vrste glije mogu igrati ulogu u patofiziologiji shizofrenije. Odsustvo klasičnih atributa neurodegenerativnih bolesti, kao što je očigledan gubitak ćelija, dovelo do uvjerenja da shizofrenija nije degenerativna bolest u tradicionalnom smislu, jer prijavljene promene vezane za gliju 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 se ista pojava može javiti 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, fenomen koji je naširoko dokazan u funkcionalnim studijama imidžinga, što je dovelo do veće pažnje posvećene 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. Jedna od najdoslednijih promjena primijećenih u postmortem studijama ekspresije gena korišćenjem ljudskog postmortem moždanog tkiva kod oboljelih od shizofrenije je smanjenje gena povezanih sa oligodendrocitnim putem (Uranova *et al.*, 2004; Haroutunian *et al.*, 2014; Giotakos, 2019).

1.6.1 Neurotransmiterski sistem

Šezdesetih godina XX vijeka je predloženo da hiperdopaminergična aktivnost može biti odgovorna za nastanak pozitivne simptomatologije kod shizofrenije. Ova tvrdnja je zasnovana na farmakološkom zapažanju da blokada dopaminskog receptora podtipa 2 (DRD2) smanjuje psihotične simptome. Drugo zapažanje bilo je da visoke doze amfetamina, za koje se zna da djeluju preko stimulacije dopaminskog transportera,

izazivaju psihozu (Laruelle *et al.*, 1999; Wang *et al.*, 2010; Oda, Kanahara and Iyo, 2015).

Sudije 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 da ako ne dolazi do gubitka ćelija, ipak je smanjen volumen sive mase, kao i veličina neurona, smanjena dendritska arborizacija i spine. 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 nivou, sinaptičkom nivou ili nivou neuronskih puteva (Rajkowska, Selemon and Goldman-Rakic, 1998; 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 prefrontalnom korteksu kao i stanje hiperdopaminergije u strijatumu, kod pacijenata oboljelih od SchPS (Sekiguchi, Pavey and Dean, 2019).

Svi poznati antipsihotici koji liječe pozitivne simptome predstavljaju blokatore D2 receptora (Seeman, 2011).

Precizniji izraz za ovu hipotezu je „mezolimbicka 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 kod drugog oboljenja sa pozitivnom psihotičnom simptomatologijom (psihoza indukovana lijekovima, 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 posledica disfunkcije u prefrontalnom korteksu i aktivnosti hipokampalnog glutamata (Meltzer and Stahl, 1976; Lodge and Grace, 2011; 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. Dopaminergicka hipoteza shizofrenije predlaže da negativni simptomi proizlaze iz hipodopaminergije u frontalnom režnju i mezolimbickim strukturama. Međutim, nedavne studije imidžinga sugerišu da abnormalna funkcija dopamina kod shizofrenije može biti u dorzalnom, a ne u limbickom dijelu strijatuma (Eisenstein *et al.*, 2017; McCutcheon, Abi-Dargham and Howes, 2019; Christoph U. Correll and Schooler, 2020). Ova ideja je podržana zapažanjima da liječenje pacijenata antipsihoticima, posebno prvom generacijom, može dovesti do pogoršanja negativnih simptoma i neuroleptizacije. Prefrontalni korteks kod oboljeih od shizofrenije nema visoku gustinu D2 receptora (Pickar *et al.*, 1990; 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 (Gold *et al.*, 2008; 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 (Green *et al.*, 1999; AhnAllen *et al.*, 2012).

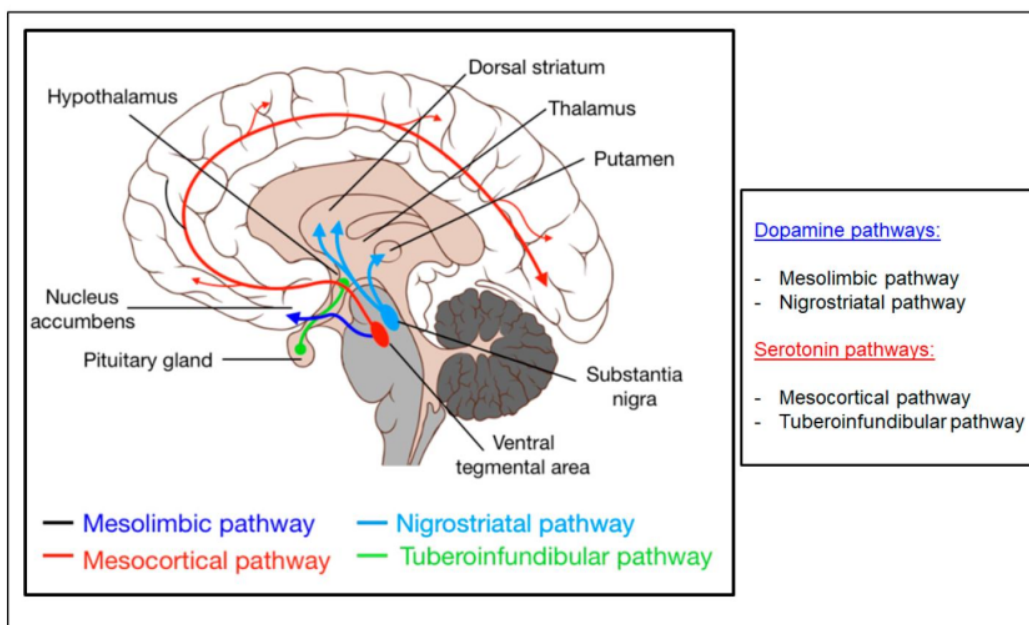
Nigrostrijatni dopaminski put, predstavlja još jedan važan dopaminski put, koji se projektuje iz tijela dopaminergičkih ćelija iz supstance nigre moždanog stabla, preko aksona, koji se završavaju u bazalnim ganglijima ili strijatumu (Young, Reddy and Sonne, 2021). Ovaj put je dio ekstrapiramidnog nervnog sistema i kontroliše motoričke pokrete (Bourdy *et al.*, 2014). 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; Patel and Marwaha, 2022). Ovi poremećaji pokreta mogu se dobiti lijekovima koji blokiraju D2 receptore 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 D2 receptora 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 dopaminske D2 receptore (Rampino *et al.*, 2019; *Antipsychotic Drugs - ClinicalKey*, no date). Ova osobina odgovorna je za njihovo antipsihotično dejstvo, ali i za većinu njihovih neželjenih efekata. Terapijska dejstva antipsihotika prve generacije posledica su blokade D2 receptora specifično u mezolimbickom dopaminskom putu (Kim and Stahl, 2010). Smanjenjem hiperaktivnosti dopamina na ovom putu utiče se na povlačenje pozitivnih psihotičnih simptoma (Serretti *et al.*, 2004). Ipak, da bi se blokirao adekvatan broj D2 receptora u mezolimbickom dopaminskom putu i eliminisali pozitivni simptomi, istovremeno će se blokirati isti broj D2 receptora u celom mozgu, što izaziva neželjene efekte (Kim and Stahl, 2010).

Smatra se da receptori neurolepsije D2 u mezolimbickom dopaminskom sistemu posreduju u nastanku pozitivnih simptomima psihoze, ali i u normalnom sistemu nagrađivanja mozga. Nucleus accumbens se smatra „centrom zadovoljstva“ u mozgu (Naleid *et al.*, 2005; Hudepohl and Nasrallah, 2012). 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 usled zloupotrebe supstanci (Naleid *et al.*, 2005; Dichter, Damiano and Allen, 2012).

Dakle, kada se D2 receptori stimulišu u djelovima mezolimbickog puta koji su odgovorni za osjećaj nagrade, dolazi do doživljaja zadovoljstva. Sa druge strane, kada su D2 receptori u mezolimbickom sistemu blokirani, dolazi do redukcije pozitivnih simptoma, ali se i blokiraju mehanizmi nagrade, i 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 D2 receptore 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 D2 receptora 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 vjerovatnoću 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 (Bobes *et al.*, 2009; Carbon and Correll, 2014; Christoph U Correll and Schooler, 2020; Toll *et al.*, 2022). Takođe, stavljanje pozitivnih psihotičnih simptoma pod kontrolu često nije dovoljno za poboljšanje funkcionisanja pacijenta u zajednici i unapređenje kvaliteta života pacijenata sa shizofrenijom (Zipursky, 2014).

1.7.1 Istorijat antipsihotika

Istorijski razvoj terapije u shizofreniji se može podeliti u dvije etape, sa otkrićem hlorpromazina, prvog djelotvornog antipsihotika, kao linije razdvajanja. Prije uvođenja antipsihotika ranih 1950-ih, nekoliko tretmana je primjenjivano kod osoba sa psihotičnom bolešću, sa rezultatima koje je teško protumačiti jer nisu bile razvijene pažljive metode istraživanja u psihijatriji (Ramachandraiah, Subramaniam and Tancer, 2009; Kumbier, 2020). Tokom kasnog 19. i ranog 20. vijeka, na shizofreniju se gledalo kao na bolest koja je bila povezana sa neizbježnim prelaskom u demenciju. Pacijenti su često bili hospitalizovani duži vremenski period. Korišćeni su sedativni lijekovi kao što su barbiturati za smirivanje agitacije, insulinska terapija za indukciju insulinske kome, prefrontalna lobotomija kod pojave najozbiljnije simptomatologije, elektrokonvulzivna terapija (electroconvulsive therapy – ECT), ali i fizički tretmani kao što je hidroterapija. Sve navedene metode, osim ECT u specifičnim slučajevima su napuštene nakon otkrića antipsihotika (Mankad, 2010; Kumbier, 2020).

Otkriće hlorpromazina ranih 1950-ih može biti najvažniji pojedinačni 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 zabrinuti i ubijedio kolege psihijatre da ga primijene u liječenju psihotičnih i agitiranih pacijenata. Hlorpromazin je bio efikasan u smanjenju

halucinacija i deluzija, kao i agitacija. 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 u Parizu i na kraju u ostatak svijeta. Pošto je hlorpromazin bio efikasan i relativno lak za upotrebu, on i drugi antipsihotični lijekovi bili su djelimično odgovorni za značajno smanjenje broja pacijenata u psihijatrijskim bolnicama (Frankenburg, 1994; 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, zaravljen afekat, emotivno povlačenje), ekstrapiramidalni sindrom (parkinsonizam, tardivne diskinezije, akatizije, distonije), hiperprolaktinemija, dok su neka istraživanja pokazala da je dugoročna primjena antipsihotika prve generacije povezana sa kognitivnim propadanjem pacijenata (Blair and Dauner, 1992; Suzuki *et al.*, 2013; D'Souza and Hooten, 2022). Prema hemijskoj strukturi dijele se na fenotiazine (hlorpromazin, levopromazin, tioridazin, flufenazin...), tioksantene (hlorprotiksen, kloptentiksol, flupentiksol i tiotieksen), butirofenoni (haloperidol, trifluoperidol, droperidol, benperidol) i difenilbutilpiperidine (pimozid, fluspirilen). U Crnoj Gori od tipičnih antipsihotika najčešće se koriste haloperidol (Haldol), flufenazin (Moditen, Metoten), levopromazin (Nozinan) i hlorpromazin (Largactil) (Hudepohl and Nasrallah, 2012; Vardanyan and Hruby, 2016).

Nakon prve generacije uslijedilo je otkriće atipičnih antipsihotika. Atipični antipsihotici se razlikuju po svom receptorskom djelovanju i profilima neželjenih efekata. Od razvoja klozapina, najstarijeg atipičnog antipsihotika, atipični antipsihotici se danas smatraju lijekovima prve linije za shizofreniju i zamjenjuju atipične antipsihotike (Abi-Dargham and Laruelle, 2005; Vardanyan and Hruby, 2016). Zbog farmakološkog dejstva 5-HT2/D antagonizma, 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. Takođe, značajno je snižena učestalost pojave ekstrapiramidalnog sindroma kao i hiperprolaktinemije (Leucht *et al.*, 2009; Peluso *et al.*, 2012). Klase atipičnih antipsihotika hemijski su veoma bliske jedna drugoj i dijele se na: dibenzodiazepine, dibenzoksazepine, dibenzotiazepine, benzotienodiazepine čiji su predstavnici klopazin, olanzapin, kvetiapin; piperidinilindole (sertindol); piperidinil benzioksazole (risperidon, paliperidon); piperazinil benzoizotiazole (ziprasidon, perospiron i lurazidon); kao i sulfamoilbenzamide: sulpirid, amisulprid, remokspirid ili piperazinilbutoksihinolinon aripiprazol i ciklooptapiridin-blonserin (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 5HT1A serotoninске receptore. Predstavnici ove generacije (aripiprazol i cariprazin) 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).

Prema komparativnim studijama pokazano je da su svi dostupni antipsihotici podjednako efikasni na nivou grupe, ali sa značajnim razlikama u neželjenim efektima. Izuzetak je klopazin, za koji se pokazalo da je efikasniji od drugih antipsihotika za TR pacijente kada se daje u adekvatnim dozama (Dutt *et al.*, 2010; Kane and Correll, 2016; Grover *et al.*, 2022).

1.8 Terapijska rezistencija na antipsihotike kod pacijenata sa SchPS

TRS se javlja u približno 30% slučajeva. (Demjaha *et al.*, 2017; de Bartolomeis *et al.*, 2022; Purohith *et al.*, 2022) i može se razviti preko jednog od nekoliko neurobioloških puteva.

TRS karakteriše postojanost simptoma uprkos primjeni dva ili više antipsihotika u adekvatnoj dozi i trajanju, sa dokumentovanom adherencijom. Ona predstavlja ozbiljan klinički problem sa heterogenim prezentacijama 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. klopazin, elektrokonvulzivnu terapiju). Heterogenost TRS ukazuje da se osnovna neurobiologija TRS može razlikovati ne samo kod shizofrenije koja reaguje na liječenje, već i kod pacijenata koji nemaju adekvatan terapijski odgovor. 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 preosjetljivosti na dopamin. Ona 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 na dopamin dovodi do potrebe za povećanjem doza antipsihotika da bi se simptomi bolesti držali pod kontrolom. Smatra se da dopaminergičke promjene nakon kontinuirane blokade receptora antipsihoticima uključuju povećanje gustine DRD2 receptora. 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 strijatnog 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) (Iyo *et al.*, 2013; Gill *et al.*, 2014; 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 i mehanizam na koji je nastala TR kod tog pacijenta. Ovo bi vodilo do bezbjednog i blagovremenog uvođenja klopapina kod pacijenata kod kojih je vjerovatno da će samo on biti efikasan (Lally *et al.*, 2016).

2. Genetska osnova oboljenja iz SchPS

Istraživanje genetskih osnova SchPS nedavno je dostiglo značajnu prekretnicu sa studijom asocijacije na genomu (Genome-wide association studies - GWAS) sa velikim brojem ispitanika u uzorka pacijenata i ispitanika iz zdrave KG (36.989 ispitanika iz grupe pacijenata i 113.075 ispitanika iz KG), koja je identifikovala 108 povezanih genomskih lokusa povezanih sa rizikom od SchPS (Ripke *et al.*, 2014).

Ovim istraživanjem je potvrđena čvrsta povezanost SchPS sa dopaminskim receptorom DRD2, kao i sa molekulima uključenim u glutamatergičku neurotransmisiju, što ukazuje na vjerodostojne patogenetske puteve. Iznenadujuće novo otkriće je bila najjača povezanost rizika od SchPS sa glavnim kompleksom histokompatibilnosti na hromozomu 6, ukazujući na važnu, ali još uvijek nedovoljno razjašnjenu, ulogu imunog sistema u patofiziologiji ovog poremećaja (Ripke *et al.*, 2014).

Ovi rezultati objašnjavaju samo dio naslednog opterećenja SchPS i mogu se smatrati uvodom u studije sekvenciranja čitavog genoma nove generacije.

2.1.1 Porodične studije

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

Podaci iz prvih sistemskih 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. Ovo ukazuje da je genetski rizik značajniji u odnosu na bilo koji drugi do sada prijavljeni rizik. Rizik za nastanak shizofrenije kod djece kod kojih su oba roditelja oboljela od mentalnog oboljenja iznosio je 27,3% (Tsuang, Stone and Faraone, 2000; Anttila, 2004; Gottesman *et al.*, 2010; Chen *et al.*, 2015). Ovaj rizik je

pokazan kao još veći i iznosi 39,2 % kod one djece kod kojih su oba roditelja oboljela od shizofrenije (Gottesman and Shields, 1976; Tsuang, Stone and Faraone, 2000; Faustman, 2003; Henriksen, Nordgaard and Jansson, 2017).

2. 1. 2 Blizanačke studije

Blizanci koji su odgajani zajedno dijele okruženje u kom rastu i razvijaju se. Monozigotni (MZ) blizanci dijele i sve svoje gene, dok dizigotni blizanci (DZ) dijele oko 50% svoje nasledne osnove. Blizanačke studije ispituju procenat parova blizanaca kod kojih su oba blizanca pogođena ispitivanim oboljenjem. Ako se pretpostavi da MZ i DZ blizanci dijele svoje okruženje u približno jednakoj mjeri (poznato kao pretpostavka o zajedničkom okruženju), veća podudarnost kod MZ blizanaca implicira da oboljenje, barem delimično ima genetsku osnovu. Podudarnost manja od 100 % kod MZ blizanaca ukazuje da su faktori životne sredine takođe imali značajnu ulogu. Kada je su u pitanju MZ i SchPS studije su pokazale da procenat nasleđivanja varira između 53 i 90% (Cardno and Gottesman, 2000; Sullivan, Kendler and Neale, 2003; Cardno *et al.*, 2012; Henriksen, Nordgaard and Jansson, 2017).

Prema savremenim teorijama, nedostaci pretpostavke o zajedničkom okruženju mogu se izbjeći proučavanjem MZ blizanaca koji su odgajani odvojeno. U praksi, takvi blizanci su veoma rijetki. Gottesman i Shields opisali su podudarnost od 64% za SchPS, koja je veća kod onih blizanaca koji se odgajaju zajedno (Gottesman and Shields, 1976; Faustman, 2003; 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 vrlo sličnih zaključaka. 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 sugerise da se radi o genetskoj osnovi oboljenja (Gottesman and Shields, 1976; Kety *et al.*, 1994; Tienari *et al.*, 2004).

2.2 Primjena molekularne genetike u izučavanju SchPS

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 broja kopija varijansu (Copy Number Variants - CNV) i sekvenciranje nove generacije (Next Generation Sequencing - NGS) nedavno je rezultirala većim uspjehom i optimizmom za buduća istraživanja (Gershon, Alliey-Rodriguez and Liu, 2011; Bergen and Petryshen, 2012; Schwab and Wildenauer, 2013; Marshall *et al.*, 2017; Rhoades, Jackson and Teng, 2019; Pardiñas *et al.*, 2022).

2.2.1 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 velikoj 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 (Schwab and Wildenauer, 2013; 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 nisu pojedinačno pokazali nivo značajnosti za cijeli 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; Murray *et al.*, 2021; 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 od 1976. godine zna da izaziva ozbiljan urođeni poremećaj koji se opisuje kao DiGeorge, Velo-Cardio-Facial, ili Sprintzenov sindrom (Bassett and Chow, 2008; Lee *et al.*, 2012; Bergen *et al.*, 2019).

2. 2. 2 Studije o SNP-ovima

SNP-ovi su jednonukleotidne zamjene jedne baze drugom koje se javljaju u više od 1% u opštoj populaciji. Svaka SNP lokacija u genomu može imati do četiri verzije - po jednu za svaki nukleotid: A, C, G i T. Ipak, nisu 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 javljaju u cijelom ljudskom genomu, otprilike jedan na svakih 300 parova nukleotidnih baza (Butler, 2012, p. 12; Børsting and Morling, 2013; Brody, 2016, p. 19).

Izazov za naučnike je da identifikuju SNP-ove 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, 2009).

SNP su podijeljeni u dvije glavne kategorije:

- Povezani SNP-ovi (indikativni SNP-ovi) se ne nalaze unutar gena i ne utiču na funkciju proteina. Ipak, oni odgovaraju određenom odgovoru na lijek ili riziku od dobijanja određene bolesti
- Uzročni SNP-ovi utiču na način na koji protein funkcioniše, u korelaciji sa bolešću ili utičući na odgovor na lijekove. Uzročni SNP-ovi 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 (Shastry, 2007; Vallejos-Vidal *et al.*, 2020).

2.3 Geni kandidati od značaja za nastanak oboljenja iz 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, terapijskim odgovorom i neželjenim efektima (He *et al.*, 2016; McDonell *et al.*, 2018; Sagud *et al.*, 2018; Nikolac Perkovic *et al.*, 2020; Rao *et al.*, 2021b). Kao značajni 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, a njihov uticaj može biti specifičan u odnosu na populaciju koja se ispitala (Al-Asmary *et al.*, 2015; He *et al.*, 2016; Zumárraga *et al.*, 2016; Ban *et al.*, 2017; Escamilla *et al.*, 2018; McDonell *et al.*, 2018; Pinto *et al.*, 2018a, p. 2).

2.3.1 Gen za Katehol-O-Metiltransferazu (Catechol-O-methyltransferase – COMT)

COMT je intracelularni enzim koji razgrađuje više od 60% dopamina u prefrontalnom korteksu 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. Kod ljudske vrste, gen koji kodira COMT nalazi se na hromozomu 22, na kraku q11.21 (Zumárraga *et al.*, 2016; Nikolac Perkovic *et al.*, 2020; Srivastava *et al.*, 2021). Smatra se da COMT aktivnost igra ključnu ulogu u regulaciji dopaminske aktivnosti u prefrontalnom korteksu, 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; Srivastava *et al.*, 2021).

U nekim studijama COMT polimorfizmi rs4680 i rs4818, kao i njihovi haplotipovi povezani su sa terapijskim odgovorom, TR kod pacijenata oboljelih SchPS, te se pokazalo da njihova analiza može predstavljati moćan alat za predviđanje terapijskog odgovora kod ovih pacijenata (Zumárraga *et al.*, 2016; Nikolac Perkovic *et al.*, 2020; Srivastava *et al.*, 2021).

2.3.1.1 Polimorfizam rs4818 COMT gena

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 amino kiseline koja se kodira i sintetise (u oba slučaja kodiraju Leucin). Ovaj polimorfizam utiče na prefrontalnu funkciju dopamina. Nosioci COMT rs4818 GG genotipa imaju veću COMT aktivnost od nosilaca CC genotipa, i prisustvo G alela dovodi do smanjene signalizacije dopamina u prefrontalnom korteksu (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 i terapijski odgovor 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, povezana sa nižim rizikom za nastanak TR (Li *et al.*, 2012; 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 nosioci CC genotipa za rs4818, mali nižu aktivnost COMT enzima, imali lošiji terapijski odgovor na antipsihotike u odnosu na nosioce G alela (Xu *et al.*, 2016; Shi *et al.*, 2017).

2.3.1.2 Polimorfizam rs4680 COMT gena

Polimorfizam rs4680 (Val158Met) u COMT genu predstavlja funkcionalni SNP, kod koje supstitucija G>A rezultira izmjenom amino kiseline, 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 od ovog polimorfizma COMT-a su Val/Val, Val/Met i Met/Met pri čemu pokazuju visoku, srednju i nisku sposobnost enzima COMT za razgradnju dopamina (Molero *et al.*, 2007; Nikolac Perkovic *et al.*, 2020; Srivastava *et al.*, 2021). Met varijanta dovodi do stvaranja MB -COMT-a, predominantnu izoformu u mozgu koja dovodi do niže termostabilnosti i uzrokuje nižu aktivnost Met varijante na fiziološkim temperaturama (Molero *et al.*, 2007). Nosioци Met alela imaju povišene sinaptičke nivoe dopamine, 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 nosioци 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 stimulus (Corral-Frías *et al.*, 2016; Nikolac Perkovic *et al.*, 2020; Qi *et al.*, 2020; Srivastava *et al.*, 2021). U istraživanjima je pokazano i da nosioци Met varijante ovog SNP-a imaju povećanu efikasnost procesuiranja informacija u toku kognitivne obrade zadataka (Fiocco *et al.*, 2010; Gaysina *et al.*, 2013).

Polimorfizam rs4680 je izučavan i kao potencijalni genetski marker terapijskog odgovora, TR i simptomatske remisije kod shizofrenije, ali njegova uloga još uvijek nije do kraja jasna. Dobar terapijski odgovor uočen je kod nosilaca AA genotipa, odnosno Met/Met genotipa u meta-analizi, dok su nosioци G alela (Val) imali loš terapijski odgovor. Nekoliko studija nije potvrdilo ove rezultate kada je terapijski odgovor u pitanju (Gupta *et al.*, 2009; Sagud *et al.*, 2018; Zivkovic *et al.*, 2019; Nikolac Perkovic *et al.*, 2020).

Istraživanja ukazuju da je strijatni dopaminski metabolizam izmijenjen kod pacijenata sa TR. SchPS pacijenti pokazuju povišenu sintezu dopamina u strijatumu u poređenju sa ispitanicima iz kontrolne grupe, oni sa TR imaju snižen kapacitet za sintezu dopamina u strijatumu. U prisustvu veće stimulacije dopamina u prefrontalnom korteksu (PFC), kao kod COMTrs4680 AA homozigotnim nosiocima, tj. nosiocima 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 (Dempster ²⁰⁷ *et al.*, 2006; Demjaha *et al.*, 2014; White *et al.*, 2016; 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 prekliničkim 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 posledično do nižeg nivoa dopamina u strijatumu, koji može predisponirati žene za TR (Glover *et al.*, 2013; McDermott *et al.*, 2015; 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 antipsihotike (Sagud *et al.*, 2018).

Istraživanja su ukazala da od genotipa može zavisiti i terapijski odgovor na antipsihotike, te da je za nosioce GG genotipa karakterističan bolji terapijski odgovor prilikom primjene klozapina i risperidon, 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 (Cote, Panagiotopoulos and Devlin, 2015; 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; He *et al.*, 2016; Hussain *et al.*, 2020).

Tretman oboljenja iz SchPS podrazumijeva antagonizaciju DRD2, a efikasnost vezivanja neuroleptika za DRD2 povezana je sa redukcijom psihotične simptomatologije (Yao *et al.*, 2015; Zivkovic *et al.*, 2020). Naprednim tehnikama neuroimaging-a povećan je broj dokaza da izmjena u funkcionisanju D2 receptora ima značajnu ulogu u nastanku SchPS oboljenja (C. Zhang *et al.*, 2014). Smatra se da je gustina DRD2 povećana u moždanom tkivu pacijenata oboljelih od shizofrenije. Kako DRD2 ima važnu ulogu nastanku oboljenja iz SchPS, DRD2 gen se smatra obećavajućim genom kandidatom za procjenu rizika od ovog oboljenja (Yao *et al.*, 2015).

Osim važnih negenetskih faktora koji utiču na terapijski odgovor na antipsihotike, genetske varijante koje kodiraju receptore, transportere i enzime dopaminskog sistema mogu imati važnu ulogu u terapijskom odgovoru, rezistenciji 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 nastankom TR, kliničkom slikom i nastankom 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 DRD2 gena

DRD2 gen se prema dosadašnjim istraživanjima pokazao značajnim za nastanak oboljenja iz SchPS. Njegov značaj se ispoljava na kliničke manifestacije oboljenja, terapijski odgovor i nastanak TR (Lewis *et al.*, 2003; Cordeiro and Vallada, 2014; C. Zhang *et al.*, 2014; Zivkovic *et al.*, 2020). Pogotovo je važan polimorfizam koji se nalazi u blizini ovog gena SNP rs1800497 (Taq1A), u genu pod nazivom Ankyrin repeat and kinase domain containing 1-gene (ANKK1) u egzonu 8. Ovaj polimorfizam dovodi do izmjene u amino kiselini, pri čemu Glutaminska kiselina na poziciji 713 prelazi u Lizin, i smatra se da utiče na izmjenu vezivanja za supstrat i

može imati važnu ulogu u razumijevanju dopaminergičke etiopatogeneze oboljenja iz SchPS (Neville, Johnstone and Walton, 2004; Cordeiro and Vallada, 2014).

Naprednim tehnikama neuroimaging-a povećan je broj dokaza da izmjena u funkcionisanju D2 receptora ima značajnu ulogu u nastanku shizofrenije. Otkrićem rs1800497 na ANKK1 genu (ranije poznat kao DRD2 Taq1A) je ukazano na postojanje izmjene u funkcionisanju D2 receptora 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 (C. 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 terapijskog odgovora (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; Zivkovic *et al.*, 2020; 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 receptora (Oishi *et al.*, 2021).

Istraživanja ukazuju da nosioci A1 alela imaju bolji terapijski odgovor na risperidone i olanzapine 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 DRD2 gena

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 receptora u strijatumu i na taj način utiče na terapijski odgovor, nastanak TR i neželjenih efekata kod oboljenja iz SchPS (Ohara *et al.*, 1998; Lafuente *et al.*, 2008; Sáiz *et al.*, 2010; He *et al.*, 2016; 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; Oishi *et al.*, 2018; Niewczas *et al.*, 2021). Ovo znači da pacijenti iz SchPS, koji su nosioci Del alela, imaju značajno višu koncentraciju DRD2 receptora u strijatumu, da im je potrebna veća doza antipsihotika da bi postigli zadovoljavajući terapijski odgovor. Ovaj alel povezan je i sa lošijim terapijskim odgovorom, kao i sa češćim javljanjem malignog neuroleptičkog sindroma, kao neželjenog efekta primjene antipsihotične terapije (Kishida *et al.*, 2004; Zhang, Lencz and Malhotra, 2010; Litwin *et al.*, 2012). Kod nosilaca Ins alela očekuje se bolji i brži terapijski odgovor prilikom primjene antipsihotika (Wu *et al.*, 2005; 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 osnovnih psihopatoloških simptoma i promjena lipidnog profila kod ove grupe oboljenja 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. Dobro je poznato da gen ApoE igra ključnu ulogu u endocitozi lipoproteina u mozgu posredovanoj 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 (Puglielli, Tanzi and Kovacs, 2003; Pierzchlińska *et al.*, 2018; Rao *et al.*, 2021).

2.3.3.1 Polimorfizam rs7412 APOE

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). ApoE3 je najčešća izoforma, dok se ApoE2 i ApoE4 razlikuju od ApoE3 po supstituciji jedne aminokiseline na poziciji 112 ili 158. Primijećeno je da je alel ApoE4 dominantan među pacijentima obolelim od kasnog početka Alchajmerove bolesti (Pierzchlińska *et al.*, 2018).

Kod rs7412 SNP-a APOE gena dolazi do supstitucije C u T, što se odražava kao promjena amino kisjelina Arginin u aminokisjelinu Cistein na poziciji 176. Prisustvo ove supstitucije označava nastana ApoE2 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 (Egert, Rimbach and Huebbe, 2012). Iako su polimorfizmi ApoE gena prvobitno povezivani sa ulogom u metabolizmu lipida u plazmi (povezani su sa nivoom S-Holesterola, R-LDL-a), danas se prepoznaje da ima veliki uticaj na funkciju neurona. Osim ekspresije ApoE u jetri i makrofagima, ApoE je takođe eksprimiran u mozgu, pretežno astrocitima i mikroglijama. ApoE protein i polimorfizmi APOE gena su identifikovani kao važan ključni faktor u uticaju na patogenezu neuroloških bolesti (Zhen *et al.*, 2017).

Pojedine studije su pokazale povezanost APOE genotipova sa fenotipovima neuropshijatijskih oboljenja (Kecmanović *et al.*, 2010; Al-Asmary *et al.*, 2015). Studija sprovedena od strane Al-Asmaria i saradnika koja je ispitivala povezanost između oboljenja iz SchPS i APOE gena, pokazala je da frekvencija 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 kontrolnu grupu, 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 zdravih ljudi. 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).

U nekim studijama primijećeno je da pol i genetska varijanta ApoE polimorfizma rs7412 se mogu odraziti na jezičku sposobnost. Najveća jezička sposobnost uočena je kod žena sa ApoE rs7412 C/T genotipom; dok je najniža jezička sposobnost uočena kod muških subjekata sa ApoE rs7412 C/T genotipom. Primijećena je statistička značajnost između pola i genotipova ApoE rs7412 i lipidnog statusa. Najveće koncentracije TC, TG i HDL-C u serumu zabilježene su kod žena sa ApoE rs7412 C/T genotipom. Dok je kod ove varijanta ApoE rs7412 značajno snižen nivo LDL-C u serumu i kod muškaraca i kod žena (Zhen *et al.*, 2017).

Istraživanje Warda i saradnika pokazalo je da alel C nije povezan sa poremećajima pamćenja kada je u terapiju uključen aripiprazolu, klozapinu, olanzapinu, kvetiapinu, risperidonu ili ziprasidonu kod ljudi sa psihotičnim poremećajima, shizoafektivnim poremećajem i shizofrenijom u poređenju sa alelom T (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. Povećanje tjelesne težine povezano je sa ovom grupom oboljenja, kao i povećana centralna gojaznost, pojavom dijabetes melitusa tipa 2, dislipidemija, hipertenzija – dakle, pojavom metaboličkog sindroma (Schreurs and Vancampfort, 2009; Centorrino *et al.*, 2012; Malhotra *et al.*, 2013; Y. 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 izmijenjenje vrijednosti lipida prilikom prve psihotične episode, prije nego što je započeto liječenje antipsihoticima (Thakore, 2004; Centorrino *et al.*, 2012).

Pacijenti koji se liječe od SchPS imaju značajno veći broj kardio-metaboličkih komorbiditeta u odnosu na opštu populaciju, što ukazuje i na povećan rizik od prerane smrti. Kako se posledice ovih neželjenih efekata u velikoj mjeri mogu prevenirati, važno je pratiti biohemijske parametre koji mogu ukazati na njihov nastanak, te time smanjiti mortalitet i poboljšati psihofizički kvalitet života. Najznačajniji neželjeni efekti koji ukazuju da je došlo do metaboličkog sindroma su insulinska rezistencija, povećana koncentracija glukoze u krvi, povećan nivo holesterola i triglicerida (Thakore, 2004; Schreurs and Vancampfort, 2009; Y. Zhang *et al.*, 2014; Pinto *et al.*, 2018).

U literaturi je za polimorfizme rs4680 i rs4818 COMT gena, rs1799732 i rs1800497 DRD2 gena i rs7412 APOE gena, osim povezanosti sa nastankom TR kod pacijenata sa dijagnozom iz SchPS, pronađeno da su povezani sa nastankom metaboličkog sindroma prilikom dugotrajnog uzimanja antipsihotika (Ellingrod *et al.*, 2012; Liu *et*

al., 2013; Malhotra *et al.*, 2013; Ban *et al.*, 2017; Pinto *et al.*, 2018a; Aliasghari *et al.*, 2021). Ne postoje podaci o pojavi metaboličkog sindroma u odnosu na navedene polimorfizme kada je crnogorska populacija u pitanju.

3. 2 Hormoni 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 insulinske rezistencije (IR) kod shizofrenije, sa dokazima koji sugerišu da se to ne može u potpunosti objasniti trajanjem bolesti, ozbiljnošću simptoma, efektima lijekova, gojaznošću ili aktivacijom hipotalamo-hipofizne osovine, ili drugim faktorima. Prema saznanjima studije Tomasika i saradnika, direktna veza između genetskog rizika od shizofrenije i insulinske rezistencije nije istraživana (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 gonadnalnu 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 (Pani, Porcella and Gessa, 2000; 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 (Mondelli *et al.*, 2010; Belvederi Murri *et al.*, 2012; Cheng *et al.*, 2020).

Dakle, osim praćenja lipidnog statusa, koji je sa nivoom hormona insulin, glavni indikator nastanka metaboličkog sindroma kod pacijenata sa dijagnozom iz SchPS, vrijedno je pratiti i nivoe hormona kao što su kortizol i prolaktin za koje je u literaturi pokazano da mogu uticati na terapijski odgovor i kliničku sliku kod ove grupe pacijenata (Schreurs and Vancampfort, 2009; 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 prevalencu polimorfizama u genima COMT (rs4680 i rs4818), DRD2 (rs1799732 i rs1800497) i APOE (rs7412) i njihovih kombinacija kod pacijenata oboljelih od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije i kod učesnika 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 pacijenata oboljelih od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije
- Utvrditi da li postoji povezanost navedenih polimorfizama u genima COMT (rs4680 i rs4818), DRD2 (rs1799732 i rs1800497) i APOE (rs7412) i terapijske rezistencije sa težinom kliničke slike kod pacijenata oboljelih od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije
- Utvrditi povezanost polimorfizama u genima COMT (rs4680 i rs4818), DRD2 (rs1799732 i rs1800497) i APOE (rs7412) i njihovih kombinacija i terapijske rezistencije u odnosu na pol ispitanika kod pacijenata 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 nastanak neželjenih efekata kod pacijenata oboljelih od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije
- Utvrditi povezanost biohemijskih faktora od značaja za metabolizam i bezbjednost primjene antipsihotika kod pacijenata oboljelih od psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije

Na osnovu navedenih ciljeva, postavljene su sledeće hipoteze:

- H01: Postoji povezanost polimorfizama u genima COMT (rs4680 i rs4818), DRD2 (rs1799732 i rs1800497) i APOE (rs7412) sa nastankom psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije

- H02: Postoji povezanost polimorfizama u genima COMT (rs4680 i rs4818), DRD2 (rs1799732 i rs1800497) i APOE (rs7412) sa težinom kliničke slike kod psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije
- H03: Postoji povezanost polimorfizama u genima COMT (rs4680 i rs4818), DRD2 (rs1799732 i rs1800497) i APOE (rs7412) sa nastankom terapijske rezistencije kod pacijenata sa postavljenom 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, kod pacijenata sa postavljenom 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 pacijenata sa postavljenom dijagnozom psihotičnog poremećaja iz spektra shizofrenije, koji se liječe antipsihoticima

III MATERIJAL I METODE

1. Pacijenti u studiji i etički aspekt studije

Ovo istraživanje je obuhvatilo pacijente koji se liječe od SchPS. Obuhvatanjem populacije pacijenata iz sjeverne, centralne i južne regije Crne Gore obezbjeđena je heterogenost uzorka.

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 koji broji 122 pacijenta koji su liječeni na Klinici za psihijatriju Kliničkog centra Crne Gore i Specijalnoj psihijatrijskoj bolnici

Dobrota. Kontrolnu grupu za istraživanje SNP-ova u definisanim genima sačinjavalo 63 zdravih dobrovoljnih davalaca krvi.

Veličina uzorka u literaturi prilikom sprovođenja sličnih istraživanja značajno varira i zavisi od različitih faktora, kao što su mogućnost istraživača da regrutuje određeni broj pacijenata koji se liječe od SchPS, s obzirom da je neophodno ispoštovati etičke kriterijume i kriterijume isključenja prilikom regrutovanja (kriterijumi za isključenje iz istraživanja: oduzeta poslovna sposobnost, dekompenzovani somatski komorbiditeti, neposjedovanje kapaciteta za davanje dobrovoljnog pristanka za uključanje u istraživanje). Tako je, na primjer, sprovedeno istraživanje 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 gustinom populacije stanovnika Crne Gore.

Na osnovu medicinske dokumentacije, uvidom u bolničke i ambulantne protokole Klinike za psihijatriju Kliničkog centra Crne Gore i Specijalne psihijatrijske bolnice Dobrota prikupljen je uzorak pacijenata koji su, prema MKB-10 klasifikacionom sistemu, ispunili kriterijume za dijagnozu SchPS. Nakon toga, pacijentima koji su prema dokumentaciji zadovoljavali kriterijume uključanja, 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 uključanje u studiju (korišćene su skale MMSE i UBACC). Potom su u istraživanje uključeni pacijenti koji su imali očuvanu sposobnost za davanje saglasnosti (MMSE >25; UBACC>15), ispunjavali kriterijume uključanja i potpisali Pristanak informisanog ispitanika.

Ispitanici nijesu primali nikakav vid novčane nadoknade za uključanje 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 klasifikacionog sistema i Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) skale. Korišćenjem MINI skale dobijeni su podaci o psihijatrijskim komorbiditetima kod pacijenata.

Nakon potvrđene dijagnoze pristupilo se procjeni stanja pacijenata uz pomoć sledećih skala: Strukturisani upitnik za prikupljanje socio-demografskih podataka i podataka koji se odnose na liječenje pacijenta, Clinical Global Impression Severity scale (CGI-S), Global Assessment of Functioning skalu (GAF), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Intervju za kliničku procjenu negativnih simptoma (CAINS), Childhood Traumatic Events Scale (CTES).

206

1.2 Kriterijumi za isključenje i uključjenje u studiju

Kriterijumima za uključjenje u istraživanje obuhvaćeni su pacijenti starosne dobi od 18-65 godina, sa dijagnozom psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije, koju je postavio ljekar specijalista psihijatrije prema MKB-10 klasifikacionom sistemu; pacijenti koji na Mini mental state examination testu (MMSE) imaju rezultat >25 i University of California - San Diego Brief Assessment of Capacity to Capacity (UBACC) testu imaju rezultat >15, i koji su dali dobrovoljni pristanak za učešće u istraživanju.

Kriterijumi isključenja su intelektualni i kognitivni deficit, pacijenti koji koriste terapiju antipsihoticima manje od 12 nedjelja, nekomplijantni pacijenti, pacijenti koji zloupotrebljavaju psihoaktivne supstance u prethodna tri mjeseca, pacijenti koji zloupotrebljavaju alkohol, pacijenti sa ozbiljnim somatskim komorbiditetima koji se uz pomoć lijekova ne mogu održavati pod kontrolom, pacijenti sa neurološkim oboljenjima, pacijenti sa autoimunim oboljenjima, pacijenti sa onkološkim oboljenjima, trudnice, pacijenti sa nepotpunom medicinskom psihijatrijskom dokumentacijom, pacijenti kojima je oduzeta poslovna sposobnost, pacijenti koji na Mini mental state examination testu (MMSE) imaju rezultat <25 i University of

California - San Diego Brief Assessment of Capacity to Capacity (UBACC) testu imaju rezultat <15.

1.3 Kriterijumi za TR

Na osnovu kriterijuma za TR predloženih od strane Suzukija 2012 godine (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.

Suzukijevi kriterijumi podrazumijevaju izostanak terapijskog odgovora prilikom korišćenja najmanje dva antipsihotika, koji su dati u dozama ekvivalentnim ≥ 600 mg hlorpromazina, u uzastopnom periodu od 6 nedjelja, što se procjenjivalo retrospektivno. Ovaj kriterijum zahtijeva skor ≥ 4 na Clinical Global Impression Severity skali (CGI) i skor ≤ 49 na Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (FACT-Sz) ili ≤ 50 na Global Assessment of Functioning (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 200-300mg hlorpromazina, a doze iznad 1000mg se smatraju visokim (Woods, 2003).

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

- 2mg haloperidola na dan
- 2mg flufenazina na dan
- 2mg risperidona na dan
- 5mg olanzapina na dan
- 75mg kvetiapina na dan
- 50mg klozapina na dan

- 7,5mg aripiprazola na dan.

1.4 Kontrolna grupa

U kontrolnu grupu (KG) uključeno je 63 zdravih dobrovoljnih davalaca 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 i o svojim pravima, tj. da mogu u bilo kojoj fazi istraživanja odustati 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 koji radi ljekar, 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 grupu pacijenata sa zadovoljavajućim terapijskim odgovorom.

Po fenotipskim karakteristikama izdvojila se grupa pacijenata koji su počinioi krivičnog djela, zbog čega im je izrečena mjera obaveznog liječenja (pacijenti počinioi krivičnog djela - P-pKD). Kako su svi P-pKD bili muškarci, upoređivani su sa ostalim pacijentima muškog pola 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 EDTA antikoagulansom) epruvete od 2 ml.

Uzorkovanje je rađeno je neposredno prije uzimanja doze lijeka, 12 sati od uzimanja poslednjeg obroka.

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 dovoljna je zapremina od 0,5 ml krvi u vakutejneru. 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 obrade biohemijskih analiza.

3. Biohemijske analize

Od biohemijskih analiza obavljeno je mjerenje koncentracije hormona: insulina, kortizola i prolaktina, kao i procjena lipidnog statusa i mjereni su nivoi: S-Holesterol, S-Trigliceridi (S-TGL), R-LDL holesterol, S-HDL holesterol i R-non-HDL holesterol.

Analize nivoa S-Holesterola, S-Triglicerida (S-TGL), R-LDL holesterola, S-HDL holesterola i R-non-HDL holesterola 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 hormona 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 sprovedene su u Institutu za psihijatriju i neuronauke (INSERM) u Parizu.

4.1 DNK izolacija

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

1. Liziranje eritrocita – iz EDTA epruvete odliti 1ml pune krvi, 1ml TKM pufera i 250 μ L Triton deterdženta u mikrotubu od 2ml. 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 μ 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 μ L TKM pufera (koristiti vortex po potrebi). Dodati 15 μ L 10% SDS i 15 μ L Proteinaze K. Vorteksirati 30 sekundi i inkubirati na 55 °C (suvo kupatilo) 5 minuta.

5. Precipitacija proteina - dodati 150 μ l zasićenog rastvora NaCl i vorteksirati intenzivno tokom 30 sekundi. Rastvor treba da postane zamućen. Ako se zamućenje istaloži odmah po prestanku vorteksiranja, dodati još NaCl dok rastvor ne postane konzistentno zamućen.
6. Centrifugirati na maksimalnoj brzini (12 000 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 μ 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 poslednjeg 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 μ l TE rastvora. Rastvor zagrijavati na 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, prisutpa se razblaživanju rastvora DNK do koncentracije 4,5 ng/ μ L TE rastvorom. U svaki od bazena PCR ploče dodaje se zapremina od 4,5 μ L, koja odgovara količini od 20 ng DNK.

Sledeći korak je dodavanje Master Mix-a (komercijalni rastvor koji uključuje DNK polimerazu, dNTP, MgCl₂ i pufer, služi za smanjenje rizika od kontaminacije i smanjuje mogućnost nastanka greške prilikom očitavanja rezultata) u zapremini od 5 µL, i komercijalnih prajmera u zapremini od 0,5 µL.

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[®] Genotyping prajmerima i probama:

1. C__2538750_10 za polimorfizam rs4818;

Context Sequence [VIC/FAM]:

GCCTGCTGTCACCAGGGGCGAGGCT[C/G]ATCACCATCGAGATCAACC
CCGACT

2. C__25746809_50 za polimorfizam rs4680;

Context Sequence [VIC/FAM]:

CCAGCGGATGGTGGATTTCGCTGGC[A/G]TGAAGGACAAGGTGTGCAT
GCCTGA

3. C__7486676_10 za polimorfizam rs1800497;

Context Sequence [VIC/FAM]:

CACAGCCATCCTCAAAGTGCTGGTC[A/G]AGGCAGGCGCCCAGCTGGA
CGTCCA

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]GCCTGGCAGTGTACCAGGC
CGGGGC

U bazene PCR ploče prvo smo dodali 5,5 μ L mješavine prajmera i Master Miksa, a zatim 4,5 μ L 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 korišten je protokol od strane proizvođača.

Univerzalni proces koji se odvijaju RT-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 Genome-wide association studies - GWAS

Genotipizacija DNK za sve ispitanike obavljena je korišćenjem ²⁰⁹ Infinium Global Screening Array 24 v3 (Illumina, San Diego, California, United States). Obavljena je kontrola kvaliteta korišćenjem ¹⁹⁸ PLINK programa (v1.9, 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 obavljeno genotipiranje za više od 5% SNP-ova. Analizirani su samo autozomni SNP-ovi. Program Peddy korišćen je 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 (Mini-Mental State Examination -MMSE)

MMSE je prvi put objavljen 1975. od strane M. F. Folstein et al. 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 korišćen je 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. U naše istraživanje su mogli biti uključeni samo pacijenti čiji je skor na MMSE iznosio >25 poena, na upitniku UBACC>15 i koji su dali saglasnost za učešće u studiju.

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)

Kako postoji kritična potreba za instrumentom koji omogućava skrining i služi za dokumentovanje kapaciteta za odlučivanje kod ljudi koji učestvuju u različitim vrstama kliničkih istraživanja, razvijen je University of California - San Diego Brief Assessment of Capacity to Capacity (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).

UBACC skala 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).

U našem istraživanju pacijent je morao postići skor na UBACC skali koji iznosi >15 poena (uz skor na MMSE >25), kako bi mogao da da saglasnost i postane učesnik istraživanja.

5.3 Mini međunarodni neuropsihijatrijski intervju (The Mini International Neuropsychiatric Interview - MINI)

Mini međunarodni neuropsihijatrijski intervju (MINI) osmišljen je kao kratak strukturirani dijagnostički intervju za glavne psihijatrijske poremećaje u koji se nalaze u MKB -10 klasifikacionom sistemu. Ovaj upitnik procjenjuje postojanje 17 najčešćih stanja koja se srijeću u psihijatriji (Sheehan *et al.*, 1998).

U našem istraživanju MINI 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 su imali pacijenti iz našeg uzorka.

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 (The Brief Psychiatric Rating Scale - 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. 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 (The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms – CAINS)

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

8

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 ocjenom 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
- “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 (The Clinical Global Impressions Scale - CGI)

CGI skala se koristi za brzu procjenu svakodnevnog funkcionisanja pacijenta prije i nakon otpočinjanja uzimanja medikamentozne terapije (Busner and Targum, 2007). Ovom skalom procjenjuju se dvije stavke: težina bolesti i globalno poboljšanje stanja.

U našem istraživanju ova skala je korišćena kako bi prema Suzukijevim kriterijumima mogli da procijenimo terapijski odgovor pacijenta na antipsihotike, kao i da bi odredili da li pripada grupi TRP (Suzuki *et al.*, 2012).

5.8 Skala za procjenu globalnog funkcionisanja (The Global Assessment of Functioning – GAF)

GAF skala se koristi za ocjenu ozbiljnosti kliničke slike kod osoba sa psihijatrijskom dijagnozom. Ova skala ocjenjuje koliko simptomi koje osoba ima utiču na njen 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 medikamentozne terapije, kroz registrovanje poboljšanja sveukupnog funkcionisanja pacijenta (Aas, 2011).

U našem istraživanju ova skala je korišćena kako bi prema Suzukijevim kriterijumima mogli da procijenimo terapijski odgovor pacijenta na antipsihotike, kao i da bi odredili da li pripada grupi TRP (Suzuki *et al.*, 2012).

5.9 Skala traumatičnih događaja iz djetinjstva (The Childhood Trauma Questionnaire - 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 i izračunavanje 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 MINI upitnika, koji je korišćen za potvrđivanje dijagnoza i ispitivanje razlika u komorbiditetima između pacijenata sa TR i bez TR, korišten je hi-kvadrat test. Yatesova korekcija izvršena je prilikom ispitivanja razlika s obzirom na terapijsku rezistenciju u okviru hipomanične epizode, bipolarnog poremećaja I, socijalne fobije, bulimije nervose, 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 grupe pacijenata 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 ispitivanih 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. Nakon toga je za svaku ANOVA analizu urađeno post hoc testiranje statističke značajnosti uočenih razlika koristeći Fisher LSD testom.

T-test za nezavisne uzorke je korišćen za analizu povezanosti haplotipova COMT za rs4680 i rs4818 i težine kliničke slike, kao i za analizu povezanosti haplotipova za DRD2 gen rs1799732 i rs1800497 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 χ^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, provedena 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 odgovorom na terapiju 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 (procijenjene primjenom CAINS-a, BPRS-a i GAF-a), 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 vrednosti 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 podgurpa 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 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 dve grupe ispitanika) i Kruskal-Wallis-ovog test (da se ispita statistička značajnost razlika između tri grupe ispitanika).

Razultati su prikazani tabelarno i grafički.

IV REZULTATI

1. Ispitanici

Cijeli uzorak

Uzorak je činilo 185 ispitanika, od toga 74 muškarca (60.66% uzorka) i 48 žena (39.34%). U prvoj grupi (pacijenti) bilo je 122 ispitanika (65.95%), a u drugoj (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		Total
	Pacijenti	Zdrava populacija	
Muški	74	38	112
Ženski	48	25	73
Total	122	63	185

Dob ispitanika kretala se u rasponu od 19 do 66 godina, uz aritmetičku sredinu $M = 41.43$ i standardnu devijaciju $SD = 11.49$. Dob s obzirom na pol i pripadnost grupi prikazana je u Tabeli 2.

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

Pol		Grupa		Total
		Pacijenti	Zdrava populacija	
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
Total	M	42.84	38.68	41.43
	SD	11.84	10.30	11.49

Grupa pacijenata

U sljedećim tabelama prikazane su sociodemografske i kliničke karakteristike poduzorka koji čine pacijenti.

Tabela 3. Neke sociodemografske karakteristike pacijenata

Sociodemografske varijable	F	%
<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 (po $n = 2$, tj. po 1.64%).

Tabela 4. Neke kliničke karakteristike pacijenata

Kliničke varijable	Deskriptivne vrijednosti
<i>Broj hospitalizacija</i>	M (SD) 4.04 (4.49)
<i>Dijagnoza</i>	f (%)
F20	32 (26.23)
F22	3 (2.46)
F23	22 (18.03)
F25	14 (11.48)
F28	1 (0.82)
F29	50 (40.98)
<i>Istorija porodičnih oboljenja</i>	f (%)
Da	92 (75.41)
Ne	30 (24.59)
<i>Pokušaj suicida</i>	f (%)
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>	f (%)
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 nijedne do 24. Najveći broj pacijenata imao je dijagnozu F29 (n = 50, 40.98%), a samo jedan pacijent (0.82%) dijagnozu F28. Većina pacijenata ima porodičnu istoriju mentalnih poremećaja (n = 92, 75.41%). Kod većine pacijenata bio je prisutan rizik od suicida (n = 71, 58.68%). Najveći broj pacijenata nema istoriju katatonih simptoma (n = 115, 94.26%). 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 kod ove grupe ispitanika, 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 dijagnoza i ispitivanje razlika na MINI-ju u, korišten je χ^2 test, s tim što je u ovom slučaju uvršten broj ispitanika sa i bez terapijske rezistencije. Rezultati

su prikazani u tabeli 5. Yatesova korekcija izvršena je prilikom ispitivanja razlika s obzirom na terapijsku rezistenciju u okviru hipomanične epizode, bipolarnog poremećaja I, socijalne fobije, bulimije nervose, medicinskih/organskih/drogom izazvanih poremećaja i antisocijalnog poremećaja ličnosti. Hi-kvadrat test nije primijenjen kod zavisnosti i zloupotrebe alkohola i droga, anoreksije nervose i anoreksije tipa prejedanje/čišćenje, budući da nijedan ispitanik nije ispunio kriterijume ni za jednu od ovih dijagnoza.

Tabela 5. Dijagnoze (MINI) s obzirom na terapijsku rezistenciju

Dijagnostičke kategorije		Terapijska rezistencija		χ^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	Psihotični poremećaji	Prisutni	61	61	-
		Odsutni	0	0	
	Poremećaj raspoloženja sa psihotičnim obilježjima	Prisutan	9	20	-
		Odsutan	52	41	
L	Anorexia nervosa	Prisutna	0	0	-
		Odsutna	61	61	
M	Bulimia nervosa	Prisutna	1	0	0.000
		Odsutna	60	61	
	Anorexia, 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 četiri rezultata bila statistički značajna. Velika depresivna epizoda bila je statistički značajno zastupljenija kod teraporezistentnih ispitanika ($\chi^2 = 6.028$, $p = .013$), kod 47 od njih 61 (što je 77.05% ovog poduzorka), u odnosu na ispitanike bez terapijske rezistencije (kod 34 od ukupno 61, tj. kod njih 55.74%).

Nadalje, suicidalnost je takođe bila statistički značajno više zastupljena među teraporezistentnim ispitanicima ($\chi^2 = 10.175$, $p = .001$), bila je prisutna kod 47 od 61 ovih ispitanika, (77.05%) u odnosu na one kod kojih nije detektovana terapijska rezistencija (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 teraporezistentnog ispitanika (14.75%), ali samo kod jednog od 61 ispitanika bez terapijske rezistencije (1.64%).

Na kraju, poremećaj raspoloženja sa psihotičnih obilježjima bio je statistički značajno češći među ispitanicima sa terapijskom rezistencijom ($\chi^2 = 5.473$, $p = .019$). Njih 52 od ukupno 61 (85.25%) i 41 ispitanik među 61 ispitanikom bez teraporezistencije (67.21%) zadovoljili su kriterijume za dijagnozu pomenutog poremećaja.

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 pacijenata i zdrave populacije

Tabela 6. Prikaz distribucije polimorfizama u genima (rs4818) kod pacijenata i zdrave populacije

Polimorfizmi	Grupa		Total
	Pacijenti	Zdrava populacija	
Homozigotni aleli 1/1	49	18	67
Homozigotni aleli 2/2	17	15	32
Heterozigotni aleli ½	53	29	82
Total	119	62	181

Hi-kvadrat test, primijenjen za ispitivanje razlika u distribuciji polimorfizama vezanih uz rs4818 (Tabela 6), nije bio statistički značajan ($\chi^2 = 3.932$, $p = .140$), što znači da nije utvrđena drugačija distribucija polimorfizama u grupi pacijenata, u odnosu na zdravu populaciju.

Tabela 7. Prikaz distribucije polimorfizama u genima (rs4680) kod pacijenata i zdrave populacije

Polimorfizmi	Grupa		Total
	Pacijenti	Zdrava populacija	
Homozigotni aleli 1/1	30	14	44
Homozigotni aleli 2/2	26	17	43
Heterozigotni aleli ½	60	32	92
Total	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 nisu dovoljno razlikovale distribucije polimorfizama u ispitivanim grupama, da bi ove razlike bile statistički značajne.

Tabela 8. Prikaz distribucije polimorfizama u genima (rs7412) kod pacijenata i zdrave populacije

Polimorfizmi	Grupa		Total
	Pacijenti	Zdrava populacija	
Homozigotni aleli 1/1	102	55	157
Heterozigotni aleli ½	16	7	23
Total	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 polimorfizama u genima (rs1800497) kod pacijenata i zdrave populacije

Polimorfizmi	Grupa		Total
	Pacijenti	Zdrava populacija	
Homozigotni aleli 1/1	5	3	8
Homozigotni aleli 2/2	81	40	121
Heterozigotni aleli ½	32	18	50
Total	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 polimorfizama u genima (rs1799732) kod pacijenata i zdrave populacije

Polimorfizmi	Grupa		Total
	Pacijenti	Zdrava populacija	
Homozigotni aleli 1/1	64	54	118
Homozigotni aleli 2/2	1	1	2
Heterozigotni aleli 1/2	11	8	19
Total	76	63	139

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

U nastavku su prikazani rezultati hi-kvadrat testa za razlike u učestalosti kombinacija u okviru COMT-a i DRD2 u grupama pacijenata i ispitanika iz zdrave populacije (Tabele 11 i 12). U nekim slučajevima je broj ispitanika kod kojih su detektovane neke kombinacije bio veoma mali, pa hi-kvadrat test nije proveden.

Tabela 11. Razlike u okviru COMT-a između pacijenata (P) i ispitanika iz zdrave populacije (ZP)

rs4680	rs4818		Grupa		χ^2	p
			P	ZP		
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 pacijenata i zdravih ispitanika u učestalosti navedenih kombinacija u okviru COMT. Vrijednosti χ^2 -statistika (za sve slučajeve gdje je proveden 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, dakle, dobijeno da je $p > .05$.

Tabela 12. Razlike u okviru DRD2 između pacijenata (P) i ispitanika iz zdrave populacije (ZP)

rs1800497	rs1799732		Grupa		χ^2	P
			P	ZP		
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		

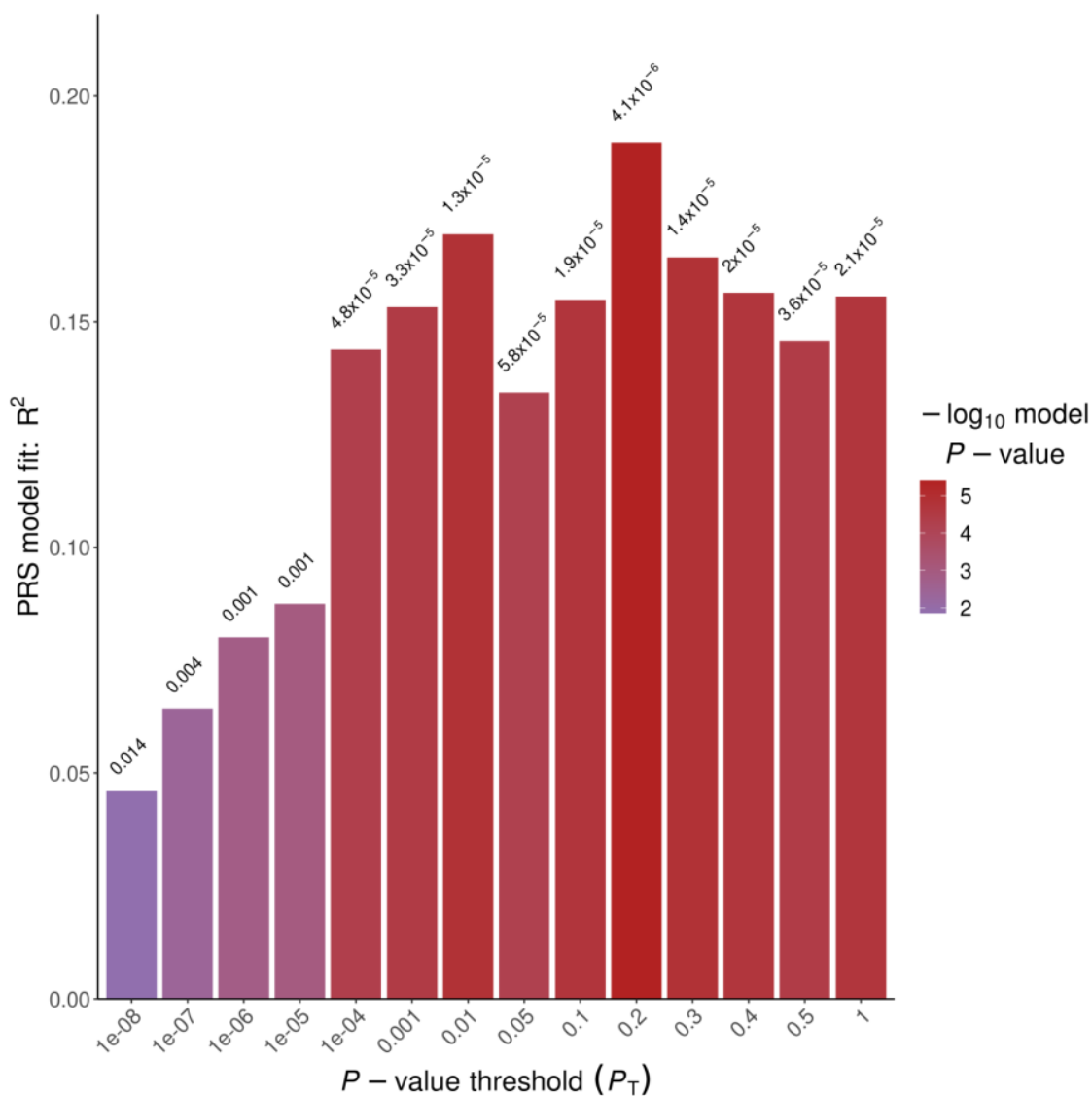
* premda je u tabeli prikazana vrijednost p zaokružena na tri decimale, p je iznosilo .0098 i bilo je manje od .01, kako je navedeno u interpretaciji koja slijedi

Kada je riječ o DRD2 (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). Ovu kombinaciju ima 40 od 122 pacijenta kao i 33 od 63 zdrava ispitanika. Izraženo u procentima, pomenuta kombinacija detektovana je kod 32.79%

pacijenata i 52.38% zdrave populacije. Dakle, ona je statistički značajno učestalija među zdravom populacijom ($\chi^2 = 6.677$, $p < .01$).

U ostalim slučajevima razlike nisu bile statistički značajne. Vrijednost hi-kvadrat statistika 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 aleli 1/2 + Homozigotni aleli 1/1), a u svim slučajevima je, dakle, važno $p > .05$.

2.1 Polygenic risk score (PRS)



Grafikon 1. Na grafikonu su prikazani rezultati analize PRS. PRS je izračunat korišćenjem 14 pragova vrednosti 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).

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

PRS je za svakog ispitanika pojedinca izračunat korišćenjem 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>).¹⁴²

Dakle, ni u jednom od pet slučajeva distribucije polimorfizama, odnosno njihova zastupljenost, nisu se razlikovali u dvije analizirane grupe. 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 s obzirom 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 terapijske rezistencije ispitanika, sproveli smo složenu analizu varijanse. Rezultati po svakom instrumentu prikazani su u Tabeli 13 za CAINS. Na BPRS i GAF-u nijesu pronađene statistički značajne razlike u pogledu polimorfizama i TR.

Tabela 13. Rezultati složene ANOVA-e za CAINS

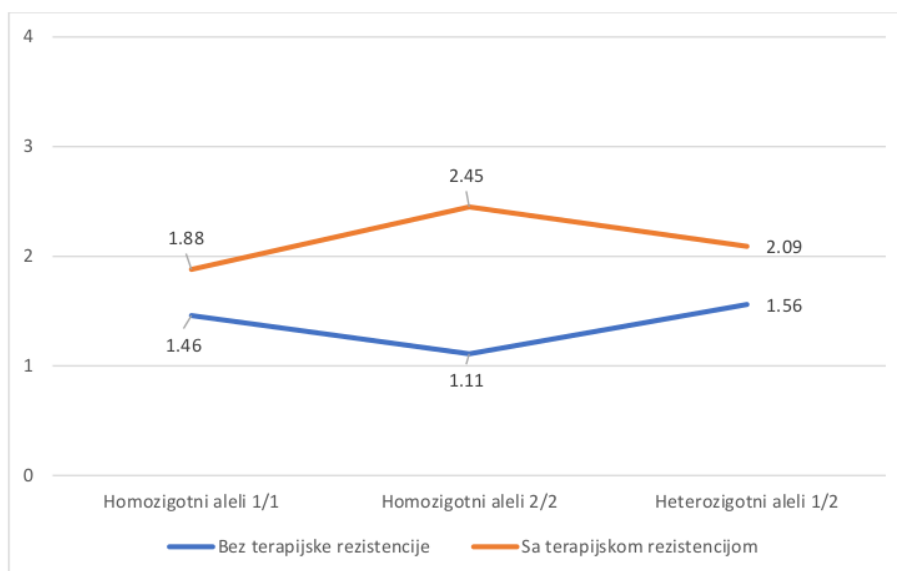
	Nezavisne varijable (faktori)	F
rs4818	Polimorfizmi	0.740
	Terapijska rezistencija	29.729***
	Interakcija (polimorfizmi x terapijska rezistencija)	3.141*
rs4680	Polimorfizmi	3.534*
	Terapijska rezistencija	25.768***
	Interakcija (polimorfizmi x terapijska rezistencija)	2.255
rs7412	Polimorfizmi	0.074
	Terapijska rezistencija	26.749***
	Interakcija (polimorfizmi x terapijska rezistencija)	6.465*
rs1800497	Polimorfizmi	0.514
	Terapijska rezistencija	15.691***
	Interakcija (polimorfizmi x terapijska rezistencija)	1.006
rs1799732	Polimorfizmi	0.501
	Terapijska rezistencija	7.709**
	Interakcija (polimorfizmi x terapijska rezistencija)	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 terapijsku rezistenciju 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, teraporezistentni ispitanici imali su statistički značajno više prosječne rezultate na CAINS-u u odnosu na ispitanike kod kojih nije detektovana terapijska rezistencija (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 teraporezistencijom.

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 Grafikonima 2 i 3.



Grafikon 2. Efekat interakcije rs4818 i terapijske rezistencije na rezultate na CAINS-u

Na Grafikonu 2 može se uočiti da aritmetička sredina rezultata ispitanika sa Homozigotnim alelima 2/2 (u okviru rs4818) iznosi $M = 2.45$ u grupi onih sa terapijskom rezistencijom i da je najviša (druge dvije vrijednosti su $M = 1.88$ i $M = 2.09$), a da iznosi $M = 1.11$ u grupi ispitanika bez terapijske rezistencije (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 ispitanicima sa i bez terapijske rezistencije, u njihovim prosječnim rezultatima na CAINS-u. Dakle, posmatrajući grafikon s lijeva nadesno (od rezultata za Homozigotne alele 1/1 do rezultata za Heterozigotne alele 1/2, primjećuje se da se u grupi ispitanika sa terapijskom rezistencijom aritmetička sredina povećava, pa smanjuje, dok je u grupi bez terapijske rezistencije ovaj trend obrnut.

U Tabeli 14 prikazani su rezultati ²¹⁵ t-testa za nezavisne uzorke, kako bi se ispitala razlike u težini kliničke slike (koja je procjenjivana BPRS-om, CAINS-om i GAF-om), s obzirom na kombinacije u okviru COMT-a koje su bile detektovane kod najvećeg broja ispitanika (v. tabelu 74).

Tabela 14. Težina kliničke slike (BPRS, CAINS i GAF) s obzirom na dvije kombinacije u okviru COMT-a

Skale	COMT (rs4680 + rs4818)	M	SD	T
BPRS	Homozigotni aleli 1/1 + homozigotni 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 + homozigotni 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 + homozigotni aleli 1/1	52.77	12.75	0.972
	Heterozigotni aleli 1/2 + heterozigotni aleli 1/2	50.24	9.35	

* $p < .05$

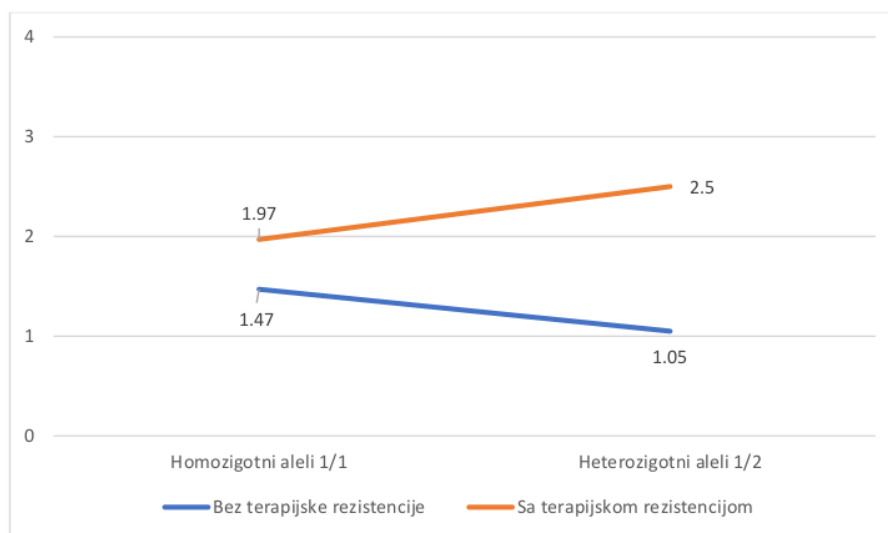
Iz Tabele 14 vidi se da u slučaju BPRS-a nije bilo statistički značajnih razlika između grupa sa kod kojih su utvrđene pomenute kombinacijama ($t = 0.026$, $p > .05$), kao ni u slučaju GAF-a ($t = 0.972$, $p > .05$). S druge strane, na CAINS-u je dobijena viša aritmetička sredina rezultata u grupi osoba sa heterozigotnim alelima 1/2 i rs4680 i rs4818 ($M = 2.00$), u odnosu na grupu osoba sa homozigotnim alelima 1/1 u oba slučaja ($M = 1.61$). Razlika između navedenih aritmetičkih sredina bila je i statistički značajna ($t = -2.470$, $p = .016$). Viši rezultat na CAINS-u ukazuje na težđu kliničku sliku u pogledu negativnih simptoma, tako da grupa ispitanika sa heterozigotnim alelima 1/2 rs4680 i rs4818 ima težđu 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 u okviru DRD2, tj. rs1800497 + rs1799732 (v. tabelu 75). 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 dvije kombinacije u okviru DRD2

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

Pregledom Tabele 15 može se konstatovati da ni u jednom slučaju razlike nisu 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.



Grafikon 3. Efekat interakcije rs7412 i terapijske rezistencije na rezultate na CAINS-u

Na Grafikonu 3 (rs7412 i terapijska rezistencija) možemo uočiti da je razlika među aritmetičkim sredinama $M = 1.97$ (ispitanici sa Homozigotnim alelima 1/1 i

terapijskom rezistencijom) i $M = 1.47$ (ispitanici sa Homozigotnim alelima 1/1, ali bez terapijske rezistencije) gotovo tri puta manja od razlike između $M = 2.50$ (ispitanici sa Heterozigotnim alelima 1/2 i terapijskom rezistencijom) i $M = 1.05$ (ispitanici sa Heterozigotnim alelima 1/2, bez terapijske rezistencije). Ovdje treba napomenuti da nije bilo ispitanika sa Homozigotnim alelima 2/2 u okviru rs7412, stoga su na grafikonu prikazane dvije umjesto tri kategorije alela.

U slučaju većine polimorfizama, nisu dobijeni statistički značajni efekti. Izuzetak su analize provedene 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 polimorfizama i pola.

Tabela 16. Rezultati složene ANOVA-e za BPRS

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

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

Iz Tabele 16 vidi se da je efekat terapijske rezistencije 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 ispitanika sa terapijskom rezistencijom postizala je statistički značajno više rezultate na BPRS-u u odnosu na grupu ispitanika bez terapijske rezistencije (npr. $M = 2.95$ vs. $M = 2.27$ za rs4680 i $M = 2.93$ vs. $M = 2.30$ za rs1799732). Dakle, osobe sa terapijskom rezistencijom imale su težu psihopatologiju.

S druge strane, efekti polimorfizama i interakcije polimorfizama sa terapijskom intervencijom ni u jednom slučaju nisu bili statistički značajni.

Tabela 17. Rezultati složene ANOVA-e za GAF

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

* $p < .001$

Slični rezultati dobijeni su za razlike na GAF-u (Tabela 17). Naime, u svim slučajevima je efekat terapijske intervencije bio statistički značajan, počev od $F = 57.219$, $p = .000$ (za rs1799732) pa sve do $F = 222.609$, $p = .000$ (za rs4680). Grupa ispitanika kod kojih nije detektovana terapijska rezistencija postizala je statistički značajno veće rezultate od grupe sa terapijskom rezistencijom (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 osoba bez terapijske rezistencije bilo je, generalno gledano, prisutno bolje funkcionisanje u odnosu na osobe sa terapijskom rezistencijom. Dobijeni rezultati ukazuju na to da je druga hipoteza potvrđena.

4. Distribucija polimorfizama s obzirom na terapijsku rezistenciju pacijenata

Tabela 18. Prikaz distribucije polimorfizama u genima (rs4818) kod pacijenata sa i bez teraporezistencije

Polimorfizmi	Terapijska rezistencija		Total
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	28	20	48
Homozigotni aleli 2/2	10	7	17
Heterozigotni aleli ½	21	32	53
Total	59	59	118

Referirajući se na Tabelu 18, ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti pojedinih polimorfizama kod pacijenata sa i bez terapijske rezistencije ($\chi^2 = 4.146$, $p = .126$). Ovdje treba napomenuti (na osnovu posljednjeg reda Tabele 18) i da je u uzorku pacijenata utvrđen podjednak broj osoba čije je stanje rezistentno na terapiju i onih kod kojih to nije slučaj.

Tabela 19. Prikaz distribucije polimorfizama u genima (rs4680) kod pacijenata sa i bez teraporezistencije

Polimorfizmi	Terapijska rezistencija		Total
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	17	13	30
Homozigotni aleli 2/2	13	13	26
Heterozigotni aleli ½	27	32	59
Total	57	58	115

Na osnovu podataka u Tabeli 19, ²¹⁹ utvrđeno je da ni ovdje ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti datih polimorfizama, a s obzirom na (ne)postojanje terapijske rezistencije ($\chi^2 = 0.948$, $p = .622$).

Tabela 20. Prikaz distribucije polimorfizama u genima (rs7412) kod pacijenata sa i bez teraporezistencije

Polimorfizmi	Terapijska rezistencija		Total
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	54	47	101
Heterozigotni aleli ½	5	11	16
Total	59	58	117

Analizom frekvencija prikazanih u Tabeli 20, nisu utvrđene statistički značajne razlike u njihovoj distribuciji ($\chi^2 = 2.727$, $p = .099$).

Tabela 21. Prikaz distribucije polimorfizama u genima (rs1800497) kod pacijenata sa i bez teraporezistencije

Polimorfizmi	Terapijska rezistencija		Total
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	3	2	5
Homozigotni aleli 2/2	40	41	81
Heterozigotni aleli ½	16	16	32
Total	59	59	118

Distribucije polimorfizama nisu se statistički značajno razlikovale u grupi pacijenata sa i bez terapijske rezistencije ni u slučaju podataka prikazanih u Tabeli 21 ($\chi^2 = 0.212$, $p = .899$).

Tabela 22. Prikaz distribucije polimorfizama u genima (rs1799732) kod pacijenata sa i bez teraporezistencije

Polimorfizmi	Terapijska rezistencija		Total
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	35	29	64
Homozigotni aleli 2/2	0	1	1
Heterozigotni aleli ½	5	6	11
Total	40	36	76

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

4.1 Poređenje pacijenata koji su izvršili teška krivična sa ostalim pacijentima iz uzorka u odnosu na 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 počinioi krivičnih djela (P-pKD) i ostalih pacijenata iz našeg uzorka (Tabele 23-27).

Tabela 23. Prikaz zastupljenosti polimorfizama u genima (rs4818) kod P-pKD i ostalih pacijenata

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

Ispitivanjem razlika vezanih uz zastupljenost polimorfizama rs4818 (Tabela 23), nije dobijen statistički značajan rezultat ($\chi^2 = 1.619$, $p = .445$). Drugim riječima, nije dobijena različita distribucija polimorfizama u grupi P-pKD koji su upoređeni sa ostalim pacijentima.

Tabela 24. Prikaz zastupljenosti polimorfizama u genima (rs4680) kod P-pKD i ostalih pacijenata

Polimorfizmi	Grupa pacijenata		Total
	P-pKD	Ostali	
Homozigotni aleli 1/1	4	26	30
Homozigotni aleli 2/2	5	21	26
Heterozigotni aleli ½	11	48	59
Total	20	95	115

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

Tabela 25. Prikaz zastupljenosti polimorfizama u genima (rs7412) kod P-pKD i ostalih pacijenata

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

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

Tabela 26. Prikaz zastupljenosti polimorfizama u genima (rs1800497) kod P-pKD i ostalih pacijenata

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

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

Tabela 27. Prikaz zastupljenosti polimorfizama u genima (rs1799732) kod P-pKD i ostalih pacijenata

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

Na kraju, razlike u zastupljenosti polimorfizama rs1799732 (Tabela 27) nisu 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 terapijske rezistencije s obzirom na kombinacije rs4680 i rs4818 (COMT; Tabela 28), kao i rs1800497 i rs1799732 (DRD2; Tabela 29).

Tabela 28. COMT i terapijska rezistencija

rs4680	rs4818	f	Teraporezistencija		χ^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 ($f = 42$) 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. Ondje gdje je proveden hi-kvadrat test, nisu dobijene statistički značajne razlike s obzirom na terapijsku rezistenciju: χ^2 -statistik se kretao od 0.250 za kombinaciju homozigotni aleli 2/2 u oba slučaja, do 1.524 za heterozigotne alele 1/2 u oba slučaja (za sve slučajeve dobijeno je $p > .05$).

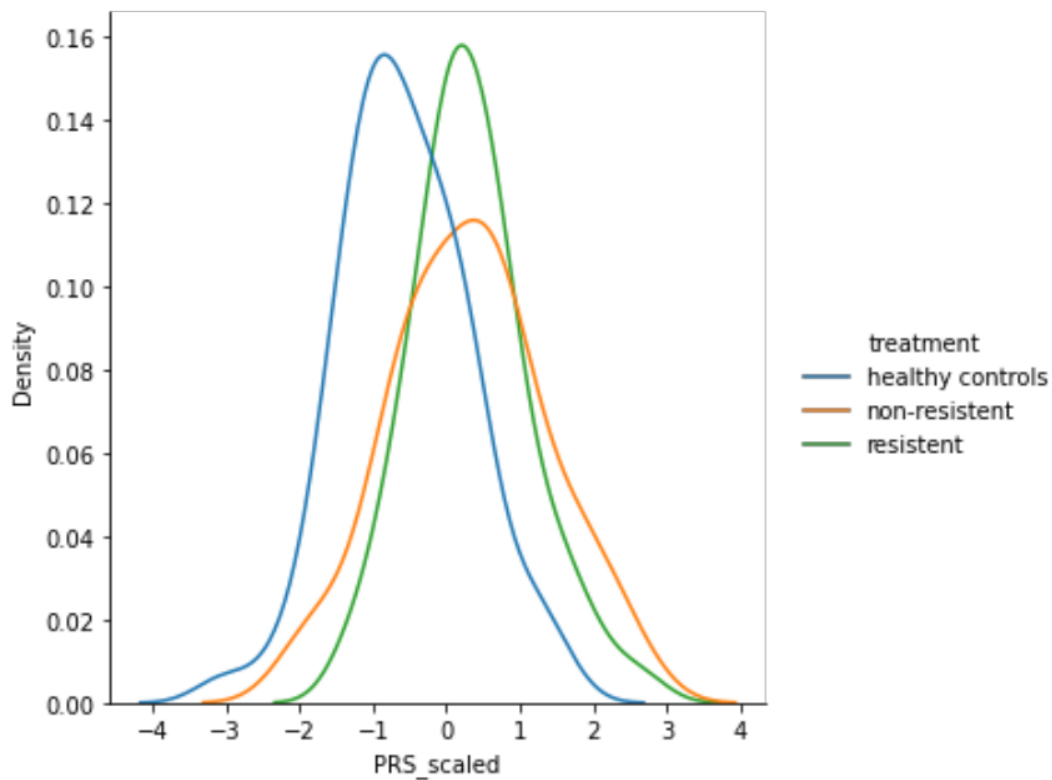
Tabela 29. DRD2 i terapijska rezistencija

rs1800497	rs1799732	f	Teraporezistencija		χ^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	-	-	-	-

Najčešća kombinacija u okviru DRD2 bila je homozigotni aleli 2/2 (rs1800497) + homozigotni aleli 1/1 (rs1799732) i registrovana je kod 40 ispitanika (Tabela 29).

Urađena su dva hi-kvadrat testa koja nisu rezultirala statistički značajnom razlikom u pogledu postojanja terapijske rezistencije: $\chi^2 = 0.400$ (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 $p > .05$.

U ostalim slučajevima, ili je mali broj ispitanika imao određenu kombinaciju (npr. drugu kombinaciju prikazanu u datoj tabeli), ili je broj ispitanika sa nekom kombinacijom bio podjednak s obzirom na postojanje odnosno nepostojanje terapijske rezistencije (npr. sedmu kombinaciju iz pomenute tabele).



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 zdrave kontrole) u odnosu na PRS. Rezultati analize nijesu pokazali statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa, ali se na grafikonu može zapaziti da TRP imaju veći trend genetskog opterećenja u odnosu na NTRP i kontrolnu grupu.

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 nisu se razlikovale s obzirom na to da li je pacijentovo stanje ukazuje na postojanje ili odsustvo teraporezistentnosti. Rezultati, dakle, sugerišu odbacivanje treće hipoteze.

5. Distribucija polimorfizama s obzirom na pol

5.1 Distribucija polimorfizama s obzirom na pol – muškarci

Tabela 30. Prikaz distribucije polimorfizama u genima (rs4818) kod pacijenata muškog pola sa i bez teraporezistentije

Polimorfizmi	Terapijska rezistencija		Total
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	16	13	29
Homozigotni aleli 2/2	5	5	10
Heterozigotni aleli ½	13	21	34
Total	34	39	73

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

Tabela 31. Prikaz distribucije polimorfizama u genima (rs4680) kod pacijenata muškog pola sa i bez teraporezistencije

Polimorfizmi	Terapijska rezistencija		Total
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	10	9	19
Homozigotni aleli 2/2	6	9	15
Heterozigotni aleli ½	16	21	37
Total	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 polimorfizama u genima (rs7412) kod pacijenata muškog pola sa i bez teraporezistencije

Polimorfizmi	Terapijska rezistencija		Total
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	30	31	61
Heterozigotni aleli ½	4	8	12
Total	34	39	73

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

Tabela 33. Prikaz distribucije polimorfizama u genima (rs1800497) kod pacijenata muškog pola sa i bez teraporezistencije

Polimorfizmi	Terapijska rezistencija		Total
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	2	1	3
Homozigotni aleli 2/2	26	26	52
Heterozigotni aleli ½	6	12	18
Total	34	39	73

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

Tabela 34. Prikaz distribucije polimorfizama u genima (rs1799732) kod pacijenata muškog pola sa i bez teraporezistencije

Polimorfizmi	Terapijska rezistencija		Total
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	18	18	36
Homozigotni aleli 2/2	0	1	1
Heterozigotni aleli ½	3	4	7
Total	21	23	44

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

5.2 Distribucija polimorfizama s obzirom na pol - žene

Tabela 35. Prikaz distribucije polimorfizama u genima (rs4818) kod pacijenata ženskog pola sa i bez teraporezistencije

Polimorfizmi	Terapijska rezistencija		Total
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	12	7	19
Homozigotni aleli 2/2	5	2	7
Heterozigotni aleli ½	8	11	19
Total	25	20	45

Na poduzorku pacijenata ženskog pola, nije dobijena statistički značajna razlika u distribuciji polimorfizama rs4818 (Tabela 35), u odnosu na terapijsku rezistenciju ($\chi^2 = 2.551$, $p = .279$).

Tabela 36. Prikaz distribucije polimorfizama u genima (rs4680) kod pacijenata ženskog pola sa i bez teraporezistencije

Polimorfizmi	Terapijska rezistencija		Total
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	7	4	11
Homozigotni aleli 2/2	7	4	11
Heterozigotni aleli ½	11	11	22
Total	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 polimorfizama u genima (rs7412) kod pacijenata ženskog pola sa i bez teraporezistencije

Polimorfizmi	Terapijska rezistencija		Total
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	24	16	40
Heterozigotni aleli ½	1	3	4
Total	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 polimorfizama u genima (rs1800497) kod pacijenata ženskog pola sa i bez teraporezistencije

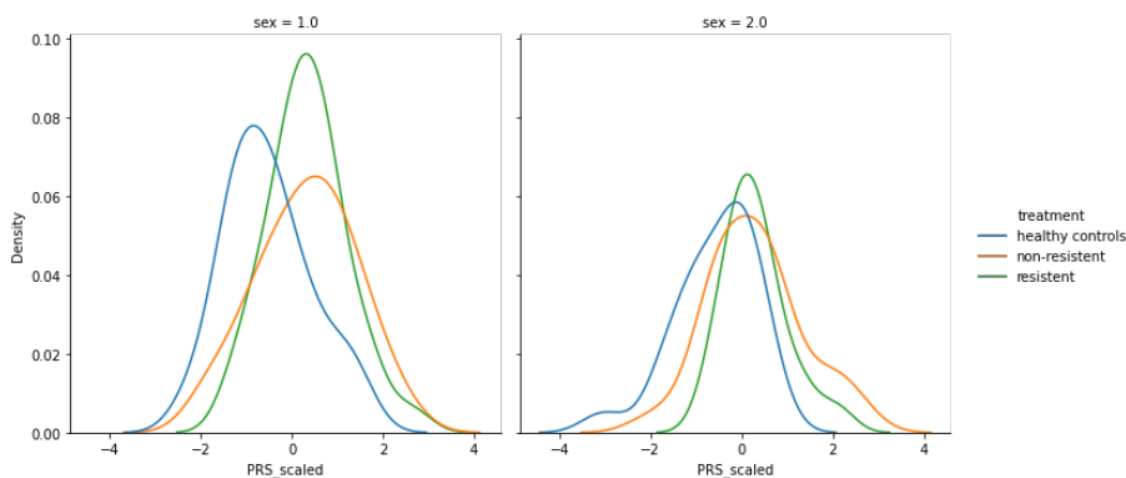
Polimorfizmi	Terapijska rezistencija		Total
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	1	1	2
Homozigotni aleli 2/2	14	15	29
Heterozigotni aleli ½	10	4	14
Total	25	20	45

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

Tabela 39. Prikaz distribucije polimorfizama u genima (rs1799732) kod pacijenata ženskog pola sa i bez teraporezistencije

Polimorfizmi	Terapijska rezistencija		Total
	Ne	Da	
Homozigotni aleli 1/1	17	11	28
Heterozigotni aleli ½	2	2	4
Total	19	13	32

Na kraju, ni u analizi podataka u vezi sa polimorfizmima 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 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 terapijski odgovor i više neželjenih dejstava lijekova, odnosno nižu bezbjednost primjene antipsihotika. I u ovom slučaju je provedena serija složenih analiza varijanse.

Tabela 40. Indeks efikasnosti lijekova u odnosu na polimorfizme 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 ½	Muški	6.59	2.68
	Ženski	4.26	2.13
Total	Muški	6.01	2.69
	Ženski	4.29	2.37

Kada je riječ o indeksu efikasnosti lijekova, efekat polimorfizama rs4818 nije bio statistički značajan ($F = 0.813$, $p = .446$), kao ni interakcija polimorfizama i pola ($F = 1.056$, $p = .351$). Međutim, 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 terapijski odgovor i više neželjenih efekata lijekova.

Tabela 41. Indeks efikasnosti lijekova u odnosu na polimorfizme 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
Total	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 odgovor na terapiju i izraženije neželjene efekte.

Tabela 42. Indeks efikasnosti lijekova u odnosu na polimorfizme 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
Total	Muški	6.01	2.69
	Ženski	4.23	2.36

ANOVA provedena na podacima iz tabele 42 nije rezultirala statistički značajnim efektima polimorfizama 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 polimorfizme 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
Total	Muški	6.01	2.69
	Ženski	4.38	2.32

Iz Tabele 43 možemo očitati da efekat polimorfizama 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, odnosno da je efikasnost lijekova bila slabija u poduzorku muškaraca.

Tabela 44. Indeks efikasnosti lijekova u odnosu na polimorfizme 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 1/2	Muški	6.14	1.77
	Ženski	4.75	1.89
Total	Muški	5.95	2.64
	Ženski	4.22	2.18

U analizu varijanse su ovdje, osim pola, uključeni prvi i treći polimorfizam rs1799732 (Tabela 44). Rezultati ukazuju na statistički neznačajne efekte polimorfizama ($F = 0.242$, $p = .624$), pola ($F = 3.500$, $p = .065$) i interakcije polimorfizama i pola ($F = 0.051$, $p = .823$). Može se primijetiti i da je značajnost efekta pola bila blizu granične vrijednosti .05.

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

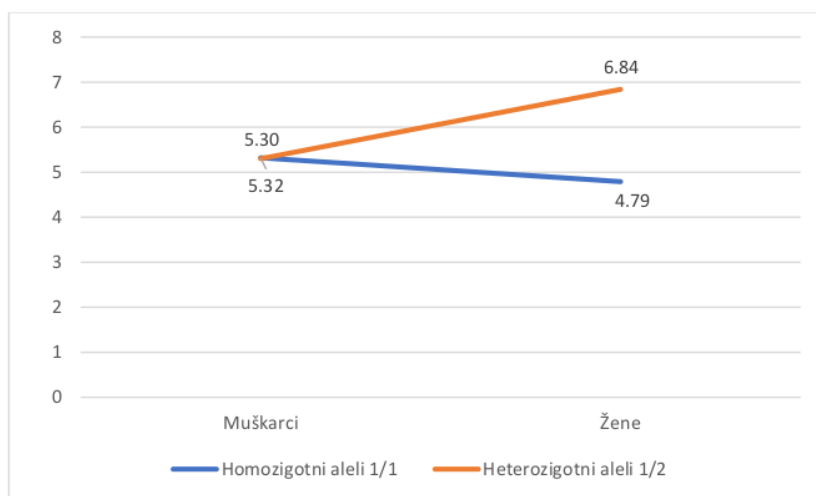
6. Polimorfizmi, pol i biohemijski parametri

I za potrebe ovog dijela rezultata provedeno 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 S-Holesterol

Rezultati složene analize varijanse nisu bili statistički značajni (u zagradama su, redom, F-testovi i značajnost efekata polimorfizama, pola i njihove interakcije) u slučaju: (1) 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 ($F = 2.130$, $p = .147$; $F = 0.934$, $p = .336$; $F = 0.112$, $p = .739$). Kada je riječ o rs1800497, nisu dobijeni statistički značajni efekti polimorfizama ($F = 0.561$, $p = .572$), pola ($F = 0.817$, $p = .368$) niti interakcije pola sa polimorfizmima rs1800497 ($F = 0.055$, $p = .946$). Efekat polimorfizama 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 S-holesterola nego muškarci, $M = 5.50$ vs. $M = 5.24$) i efekat interakcije polimorfizama i pola ($F = 7.003$, $p = .010$). Grafikon 6 predstavlja prikaz ove interakcije.



Grafikon 6. Efekat interakcije polimorfizama rs1799732 i pola na nivo S-holesterola

Sa Grafikonu 6 se očitava da su muškarci i žene sa Homozigotnim alelima 1/1, u prosjeku, imali gotovo jednak nivo S-holesterola, $M = 5.32$ (muškarci) vs. $M = 5.30$ (žene). Međutim, u grupi ispitanika sa Heterozigotnim alelima 1/2 žene su imale više nivoe S-holesterola ($M = 6.84$), u odnosu na muškarce ($M = 4.79$).

6.1.2 S-Trigliceridi

Efekat polimorfizama rs4818 nije bio statistički značajan ($F = 0.666$, $p = .516$), kao što nisu 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 S-triglicerida po svakom polimorfizmu 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 S-triglicerida 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 polimorfizmi rs7412, nisu dobijeni statistički značajni efekti: polimorfizama ($F = 3.702$, $p = .057$), pola ($F = 0.000$, $p = .990$), niti njihove interakcije ($F = 0.222$, $p =$

.638). Ovdje treba napomenuti da je značajnost efekta polimorfizama rs7412 bila blizu granične. Analiza polimorfizama rs1800497 nije rezultirala statistički značajnim efektima: pomenutih polimorfizama ($F = 1.196$, $p = .307$), pola ($F = 2.306$, $p = .132$) ni njihove interakcije ($F = 1.482$, $p = .232$). U slučaju rs1799732, nisu dobijeni statistički značajni efekti: polimorfizama ($F = 0.521$, $p = .473$), pola ($F = 0.519$, $p = .474$), niti njihove interakcije ($F = 0.034$, $p = .855$).

6.1.3 S-HDL-holesterol

Analizom varijanse utvrđeno je da efekat polimorfizama rs4818 na nivo S-HDL-holesterola nije bio statistički značajan ($F = 0.139$, $p = .871$), kao ni interakcija između pola i ovih polimorfizama ($F = 1.487$, $p = .231$). Neznačajni efekti polimorfizama i interakcije dobijeni su i u slučaju rs4680 (za polimorfizme: $F = 1.058$, $p = .351$ i za interakciju: $F = 2.275$, $p = .108$), rs7412 (za polimorfizme: $F = 0.202$, $p = .654$ i za interakciju: $F = 0.189$, $p = .665$), rs1800497 (za polimorfizme: $F = 0.136$, $p = .873$ i za interakciju: $F = 0.623$, $p = .538$), kao i rs1799732 (za polimorfizme: $F = 0.755$, $p = .388$ i za interakciju: $F = 1.002$, $p = .321$).

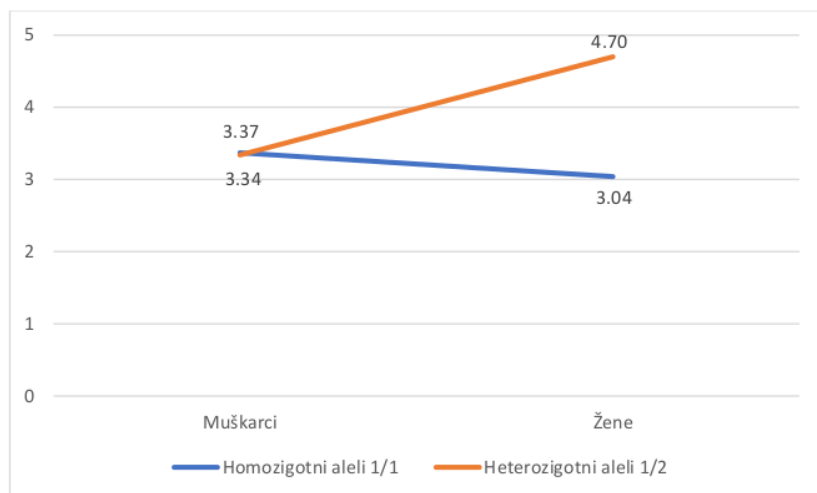
Međutim, u svim slučajevima efekat pola bio je statistički značajan, pri čemu je kod žena, u prosjeku, izmjeren viši nivo S-HDL-holesterola: $M = 1.29$ vs. $M = 1.03$, $F = 25.006$, $p = .000$ (rs4818), $M = 1.28$ vs. $M = 1.03$, $F = 26.479$, $p = .000$ (rs4680), $M = 1.03$ vs. $M = 1.28$, $F = 10.680$, $p = .001$ (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 R-LDL-holesterol (računski, Martin Hopkins)

Analizom varijanse nisu 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 $F = 2.712$, $p = .071$). Može se primijetiti da je statistička značajnost efekta interakcije pola i polimorfizama rs4680 bila blizu granične vrijednosti. Nadalje, dobijen je statistički značajan efekat polimorfizama rs7412 na nivo R-LDL holesterola ($F = 5.131$, $p = .026$). Aritmetička sredina nivoa R-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 R-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: polimorfizama ($F = 0.580$, $p = .562$), pola ($F = 0.658$, $p = .419$), ni njihove interakcije ($F = 0.129$, $p = .879$). U slučaju rs1799732, nije dobijen statistički značajan efekat polimorfizama ($F = 2.665$, $p = .107$), ali jeste pola ($F = 6.611$, $p = 0.012$) i njihove interakcije ($F = 7.068$, $p = .010$). Žene su, u prosjeku, imale viši nivo R-LDL-holesterola ($M = 3.51$) u odnosu na muškarce ($M = 3.32$). Interakcija je prikazana na Grafikonu 7.

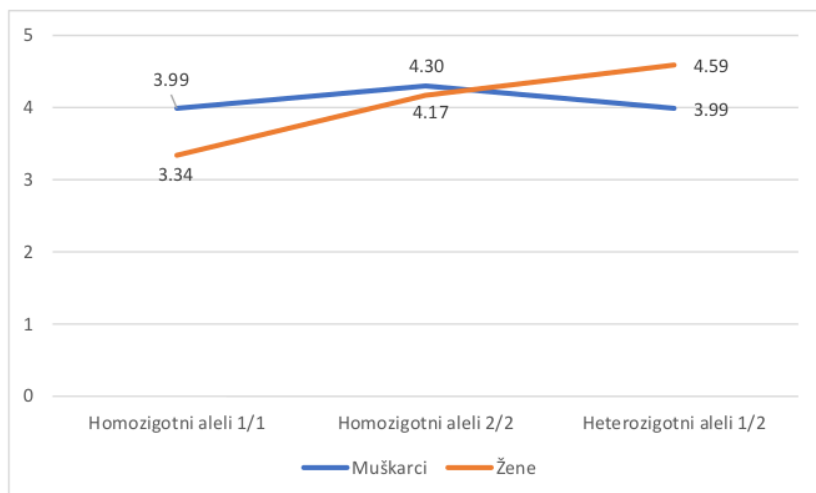
Sa Grafikona 7 primjećuje se da su muškarci i žene sa Homozigotnim alelima 1/1 imali sličan nivo R-LDL-holesterola (muškarci: $M = 3.37$, žene: $M = 3.34$), međutim, u grupi ispitanika sa Heterozigotnim alelima 1/2, žene su imale viši nivo ove vrste holesterola ($M = 4.70$) nego muškarci ($M = 3.04$).



Grafikon 7. Efekat interakcije polimorfizama rs1799732 i pola na nivo R-LDL-holesterola

6.1.5 R-non-HDL-holesterol

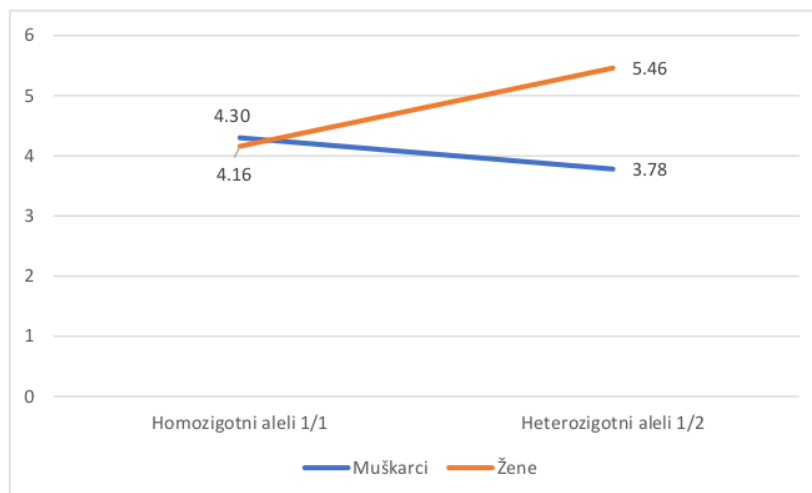
Nije bilo statistički značajnih efekata polimorfizama rs4818 ($F = 1.304$, $p = .276$), pola ($F = 0.192$, $p = .662$) niti njihove interakcije ($F = 0.006$, $p = .994$) na nivo R-non-HDL-holesterola kod ispitanika. Kada se u analizu uključi rs4860, dobija se statistički značajan efekat njegovih polimorfizama ($F = 3.237$, $p = .043$). Aritmetičke sredine nivoa R-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. Efekata pola nije bio statistički značajan ($F = 0.066$, $p = .797$), ali jeste efekat interakcije ($F = 3.283$, $p = .041$). Interakcija polimorfizama rs4680 predstavljena je grafički (Grafikon 8). Na Grafikonu 8 može se primijetiti da je nivo R-non-HDL holesterola, u prosjeku veći 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 R-non-HDL-holesterola ($M = 4.59$) od muškaraca ($M = 3.99$).



Grafikon 8. Efekat interakcije polimorfizama rs4680 i pola na nivo R-non-HDL-holesterola

U slučaju rs7412, nijedan efekat nije bio statistički značajan, za efekat polimorfizma dobijeno je: $F = 2.247$, $p = .137$; za efekat pola: $F = 0.082$, $p = .776$ i za efekat njihove

interakcije: $F = 0.013$, $p = .908$. Ni u slučaju rs1800497 nije bilo statistički značajnih efekata: polimorfizama ($F = 0.281$, $p = .755$), pola ($F = 0.084$, $p = .773$), niti njihove interakcije ($F = 0.000$, $p = 1.000$). Analizom rs1799732, dobijen je statistički neznačajan efekat polimorfizama ($F = 0.999$, $p = .321$), efekat pola čija je značajnost bila veoma blizu granične ($F = 3.869$, $p = .053$) i statistički značajan efekat interakcije ($F = 5.337$, $p = .024$).



Grafikon 9. Efekat interakcije polimorfizama rs1799732 i pola na nivo R-non-HDL holesterola

Na Grafikonu 9 može se vidjeti da su u grupi sa Homozigotnim alelima 1/1 muškarci, u prosjeku, imali nešto viši nivo R-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 Hormoni

6.2.1 Prolaktin

Nisu dobijeni statistički značajni efekti polimorfizama 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 polimorfizme rs4680: $F = 0.373$, $p = .690$ (efekat polimorfizama), $F = 1.309$, $p = .255$ (efekat pola) i $F = 0.782$, $p = .460$ (efekat interakcije).

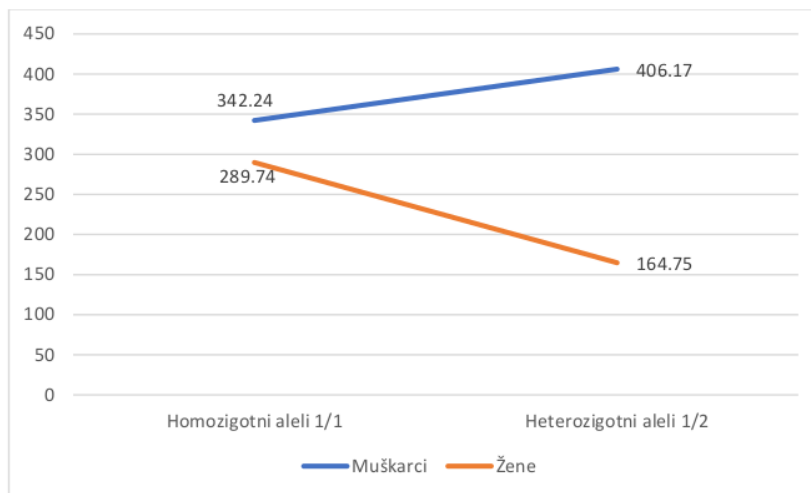
Slični rezultati dobijeni su i za polimorfizme rs7412: $F = 1.451$, $p = .231$ (efekat polimorfizama), $F = 0.189$, $p = .665$ (efekat pola) i $F = 1.223$, $p = .271$ (efekat interakcije polimorfizama i pola), kao i polimorfizme rs1800497: $F = 0.575$, $p = .564$ (efekat polimorfizama), $F = 0.021$, $p = .885$ (efekat pola) i $F = 1.998$, $p = .141$ (efekat interakcije), te polimorfizme 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 polimorfizmi rs4818 i pol, a kao zavisna varijabla nivo kortizola, rezultirala je statistički neznačajnim efektima: polimorfizama ($F = 0.277$, $p = .759$), pola ($F = 3.321$, $p = .071$) i njihove interakcije ($F = 0.006$, $p = .994$). Značajnost efekta pola bila je blizu .05, tj. granične vrijednosti. Nivo kortizola izmjeren u uzorku muškaraca je u prosjeku bio $M = 343.25$, a u uzorku žena $M = 303.41$.

Statistički neznačajni su bili i efekti: (1) polimorfizama rs4680 ($F = 0.925$, $p = .400$), pola ($F = 2.288$, $p = .133$) i njihove interakcije ($F = 0.405$, $p = .668$); (2) polimorfizama rs7412 ($F = 0.575$, $p = .450$), pola ($F = 2.620$, $p = .108$) i njihove interakcije ($F = .097$, $p = .757$) i (3) polimorfizmima 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 polimorfizama 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. Interakcija polimorfizama rs1799732 i pola

Kao što je vidljivo na Grafikonu 10, muškarci i žene kod kojih je detektovan polimorfizam "Homozigotni aleli 1/1" imaju sličnije nivoe kortizola ($M = 342.24$ vs. 289.74), nego muškarci i žene sa polimorfizmom "Heterozigotni aleli 1/2", čiji se prosječni nivoi kortizola znatno razilaze ($M = 406.17$ vs. 164.75).

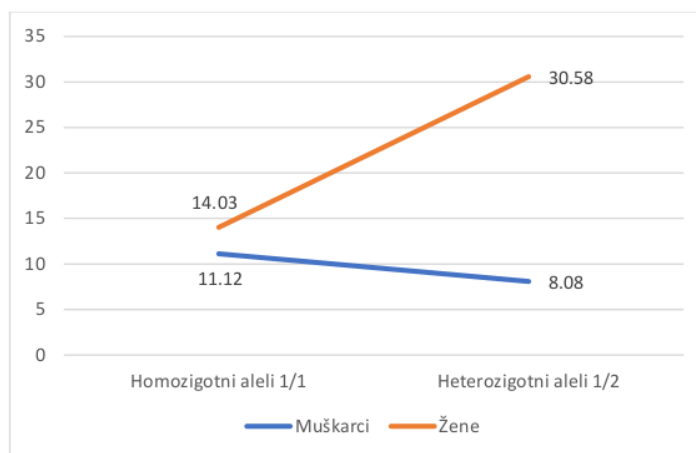
6.2.3 Insulin

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

Kada su u ANOVA-u uvršteni polimorfizmi rs4680, dobijen je njihov statistički značajan efekat ($F = 3.450$, $p = .035$). Prosječan nivo insulina kod osoba kod kojih je detektovan polimorfizam "Homozigotni aleli 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 nisu bili statistički značajni ($F = 1.562, p = .214$; $F = 1.563, p = .214$).

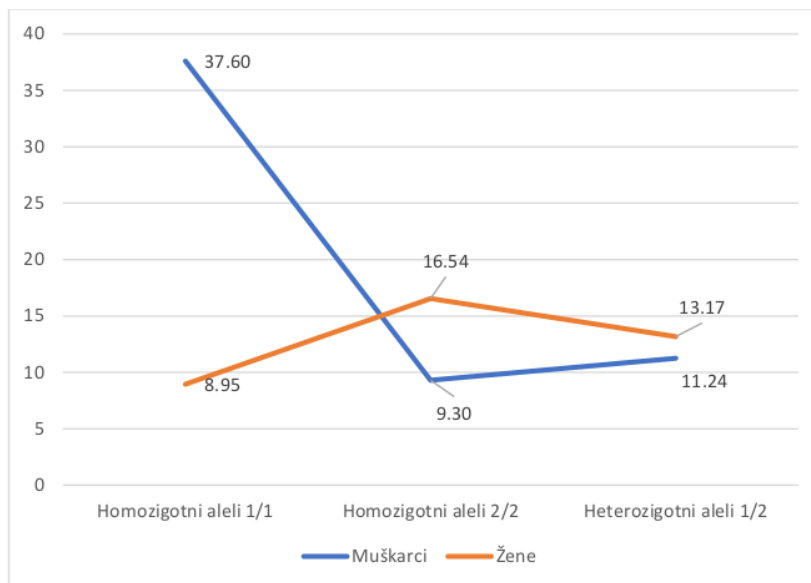
U okviru sljedeće analize (polimorfizmi rs7412), dobijen je statistički neznačajan efekat polimorfizama ($F = 2.388, p = .125$), dok su efekti pola i interakcije bili statistički značajni ($F = 8.446, p = .004$ i $F = 5.020, p = .027$). Prosječan nivo insulina kod žena bio je $M = 15.57$, a muškaraca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



Grafikon 11. Efekat interakcije polimorfizama rs7412 i pola na nivo insulina

Sa Grafikona 11 je vidljivo da se muškarci i žene kod kojih je detektovan polimorfizam "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 koje imaju "Heterozigotne alele 1/2" ($M = 30.58$ vs. $M = 8.08$ u korist žena).

Analizirajući polimorfizme rs1800497, nisu dobijeni statistički značajni efekti: polimorfizama ($F = 1.116, p = .331$) ni pola ($F = 1.615, p = .207$), ni ali jesu efekti njihove interakcije ($F = 3.253, p = .043$).



Grafikon 12. Efekat interakcije polimorfizama rs1800497 i pola na nivo insulina

Na Grafikonu 12 vidi se da u grupi ispitanika sa Homozigotnim alelima 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 polimorfizama rs1799732, pola i njihove interakcije nisu 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 (procijenjene primjenom CAINS-a, BPRS-a i GAF-a) i odgovorom na terapiju uz procjenu bezbjednosti primjene antipsihotika, izračunati su koeficijenti korelacije koji su prikazani u sljedeće dvije tabele. Treba napomenuti da su ispitanici procjenjivali stepen u kojem im je određeno iskustvo bio 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". Dakle, puni raspon skala bio je "0" do "7".

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

Traumatični događaji	CAINS	BPRS	GAF	OT/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 (dječije 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 terapijskim odgovorom/bezbjednošću primjene antipsihotika.

Tabela 46. Stepen povjeravanja o traumatičnim događajima, težina kliničke slike i odgovor na terapiju/bezbjednost antipsihotika

Traumatični događaji	CAINS	BPRS	GAF	OT/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 (dječije 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.

7.2 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 (procijenjene primjenom CAINS-a, BPRS-a i GAF-a), izračunati su koeficijenti korelacije koji su prikazani u sljedeće dvije tabele. Treba napomenuti da su ispitanici procjenjivali stepen u kojem im je određeno iskustvo bio 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". Dakle, puni raspon skala bio je "0" do "7".

Tabela 47. Stepen traumatičnosti događaja i težina kliničke slike

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

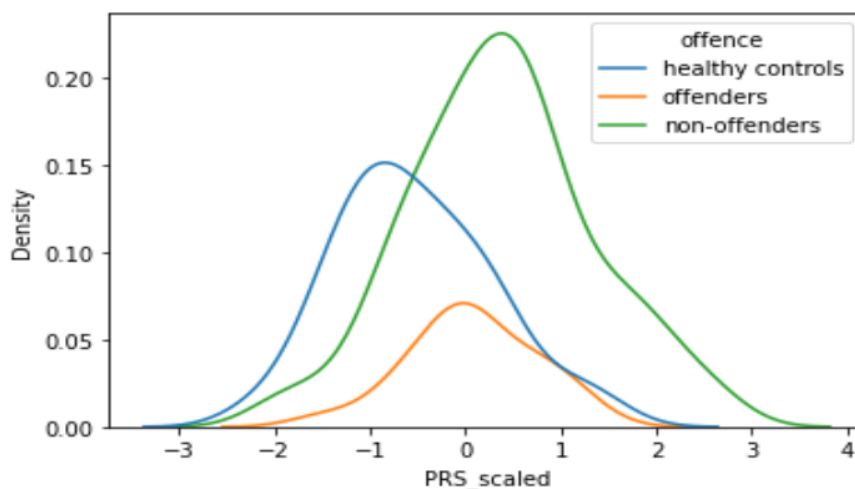
Nijedan koeficijent korelacije, prikazan u Tabeli 47, nije bio statistički značajan. Dakle, stepen traumatičnosti događaja iz djetinjstva (tačnije, prije navršene 17. godine) nije povezan sa težinom kliničke slike, kod pacijenata iz našeg uzorka.

Tabela 48. Stepen povjerenja o traumatičnim događajima i težina kliničke slike

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

* $p < .05$

Među podacima prikazanim u Tabeli 48 može se uočiti jedan statistički značajan koeficijent korelacije. Naime, stepen povjerenja 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 povjerali drugima da su bili žrtve nasilja.

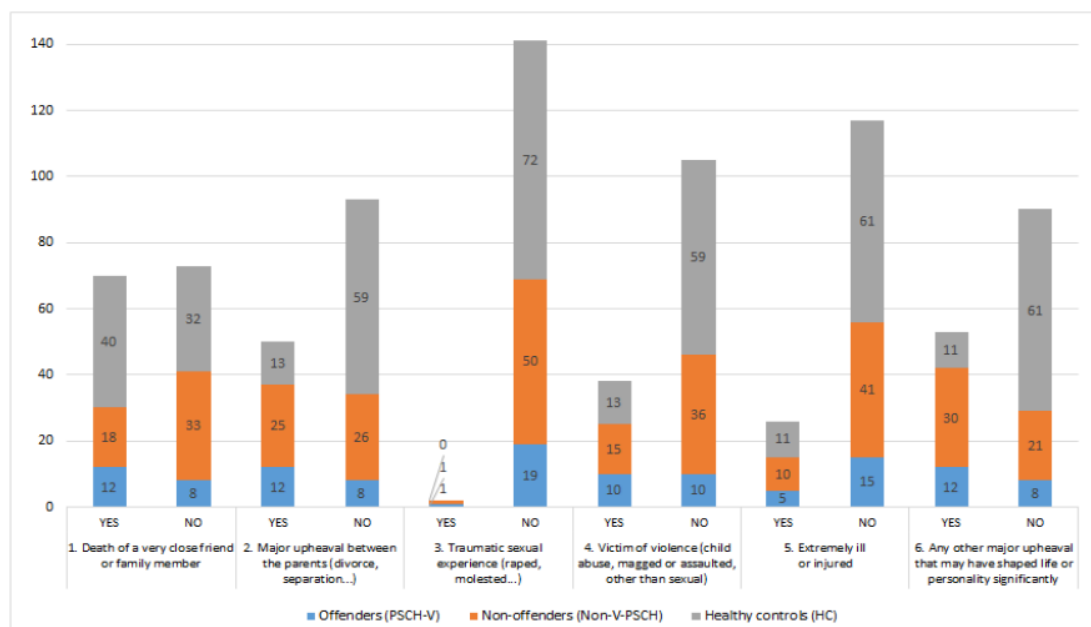


Grafikon 13. Prikaz distribucije ispitanika iz KG, P-pKD i ostalih ispitanika iz grupe pacijenata, u odnosu na PRS (plava boja – KG, crvena boja – P-pKD, zelena boja – Ne-P-pKD).

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. Ovo govori u prilog da su kod ispitanika u P-pKD spoljašnji životni faktori, uključujući traumatične događaje iz djetinjstva, imali veći značaj za nastanak SchPS u odnosu na genetsku predispoziciju u poređenju sa ostalim pacijentima.

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 u Grafikonu 14.



Grafikon 14. Prikazan je broj ispitanika koji su doživjeli neki od domena traume koji su ispitivani CTQ skalom. Upoređivane su P-pKD, sa muškim ispitanicima iz KG i ispitanicima iz Ne-P-pKD.. Kako su P-pKD grupu činili samo muškarci, da bi se ispitanici uparili sa KG i Ne-P-pKD, za ovaj dio istraživanja uključeni su samo ispitanici muškog pola.

Na Grafikonu 14 prikazano je svih 6 domena CTQ skale:

1. Smrt bliskog prijatelja ili člana porodice

2. Važni preokrenti u odnosu roditelja (razvod/rastava...)
3. Traumatično seksualno iskustvo
4. Fizičko nasilje
5. Značajna bolest ili povreda
6. Drugi značajan događaj koji je uticao na život.

Plavom bojom obilježeni su ispitanici iz P-pKD grupe, narandžastom ispitanici iz grupe Ne-P-pKD i sivom bojom ispitanici iz KG.

Poređenje izloženosti traumama u detinjstvu između grupa vršeno je korišćenjem Kruskal-Wallis-ovog testa (Tabela 49).

Traumatični događaji iz djetinjstva	Mean			χ^2	p
	Ranks P-pKD	Ne-P-pKD	KG		
1. Smrt bliskog prijatelja ili člana porodice	80.22	64.43	75.08	3.36 7	.18 6
2. Važni preokrenti u odnosu roditelja (razvod/rastava...)	90.98	82.92	58.99	20.7 39	.00 0
3. Traumatično seksualno iskustvo	74.58	72.40	71.00	2.99 8	.22 3
4. Fizičko nasilje i zlostavljanje	91.88	75.67	63.88	12.7 01	.00 2
5. Značajna bolest ili povreda	76.90	72.43	70.33	0.91 8	.63 2
6. Drugi značajan događaj koji je uticao na život	90.50	87.90	55.60	30.9 20	.00 0
Ukupan skor	103.50	83.89	54.83	28.5 22	.00 0

Tabela 49. Rezultati Kruskal-Wallis testa za razlike između P-pKD, Ne-P-pKD i KG u domenima CTQ skale

Kao što se vidi u Tabeli 49, ²²⁸ nema statistički značajnih razlika između tri upoređene grupe kada je u pitanju izloženost sledećim 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 skor 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.

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 50).

Povjeravanje o traumatičnim događajima iz djetinjstva	Mean Ranks			χ^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

Tabela 50. Rezultati Kruskal-Wallis testa za razlike između P-pKD, Ne-P-pKD i KG u povjeravanju za prijavljene domene traumatičnih događaja domenima

Kao što je prikazano u Tabeli 50, razlike u stepenu povjeravanja između ove tri poređene grupe ni u jednom domenu nijesu bile značajne. Ipak, hi-kvadrat testom pokatano je da je za poslednji 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.

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%).

V DISKUSIJA

1.Genetske analize

²²⁶ U ovom istraživanju, ukupan uzorak je činilo 185 ispitanika, od toga 74 muškaraca i 48 žena. U prvoj grupi (grupa pacijenata) bilo je 122 ispitanika (65.95%), a u drugoj grupi (zdrava populacija) 63 ispitanika (34.05%) (Tabela 1). Starosna dob ispitanika kretala se u rasponu od 19 do 65 godina, uz aritmetičku sredinu $M = 41.43$ i standardnu devijaciju $SD = 11.49$ (Tabela 2).

Većina ispitanika u grupi pacijenata bio je muškog pola (60.66%). Najviše je bilo neudatih i neoženjenih (61.48%), a najmanje udovaca i udovica (3.28%) i najveći broj je živio u urbanom okruženju (Tabela 2-3).

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 pacijenata imala je srednju školsku spremu (68.03%). Prosječan broj godina obrazovanja iznosio je 12.38, a najveći broj pacijenata bio je nezaposlen (50.82%). Neka od istraživanja ukazala su na povezanost sociodemografskih karakteristika sa kvalitetom života pacijenta, pri čemu je pokazano da pacijenti koji su razvedeni ili neudati, 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; Desalegn, Girma and Abdeta, 2020; Radley, Barlow and Johns, 2022).

Procenat nezaposlenih ispitanika iz grupe pacijenata u našem istraživanju je izuzetno visok, ako uzmemo u obzir da su u ovu studiju mogli biti uključeni samo oni pacijenti čije psihičko zdravlje u trenutku intervjuisanja nije smjelo biti narušeno toliko da nijesu mogli samostalno dati saglasnost za učešće u istraživanju, što je prethodno provjereno MMSE i UBACC upitnicima. Sa tim u vezi, zakonska regulativa u Crnoj Gori ne dozvoljava da staratelj ili član porodice da saglasnost u ime pacijenta, te u istraživanje nijesu mogli biti uključeni 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.

Podaci iz Norveške pokazuju da je u toj zemlji zaposleno samo 10% pacijenata od ukupnog broja oboljelih od shizofrenije, a ova stopa nezaposlenosti povezana je sa 29% ukupnih troškova zbog izgubljenih godina produktivnosti u toj zemlji (Evensen *et al.*, 2016). Posljedica ovog oboljenja je veliko ekonomsko opterećenje za svaku zemlju, ali i društvo u cjelini. Istraživanja pokazuju da ekonomsko opterećenje usljed oboljenja iz SchPS posljednjih godina pokazuje trend porasta. (Cloutier *et al.*, 2016; 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 niti ukupni troškovi 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 moglo objektivno zaključiti o ukupnom broju oboljelih, stopi nezaposlenosti i ekonomskom opterećenju društva. Nakon dobijanja adekvatnih podataka, potrebno je pristupiti izradi i sprovođenju strategija i intervencija usmjerenih na poboljšanje kvaliteta života pacijenata, smanjenje izgubljenih godina produktivnosti, što bi dovelo kako do benefita za ovu grupu pacijenata, tako i do smanjenja ekonomskog opterećenja zemlje.

Važno je istaći da se pacijenti sa dijagnozom iz SchPS suočavaju sa stigmom koja ima značajan uticaj prilikom njihovog zapošljavanja (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% (Tabela 4). Dobijeni rezultati su u skladu sa brojnim istraživanjima koja ukazuju da je genetsko opterećenje najvažniji uzrok nastanka oboljenja iz SchPS (Gottesman and Shields, 1976; 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% pacijenata (Tabela 4). 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 (Pompili *et al.*, 2007; Fuller-Thomson and Hollister, 2016; Sankaranarayanan *et al.*, 2021; Long *et al.*, 2022). U poređenju sa našim uzorkom se vidi da je 58.68% pacijenata pokušalo suicid, što je značajno veći procenat u odnosu na druga istraživanja. 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.

Suicid predstavlja vodeći uzrok smrti kod pacijenata sa dijagnozom shizofrenije shizofrenije. U najvećem riziku od realizacije suicida su pacijenti muškog pola, mlađe životne dobi, koji nikada nijesu bili u braku, sa dobrim premorbidnim funkcionisanjem, post-psihotičnom 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 značajni su faktori rizika za realizaciju suicida kod oboljelih od shizofrenije (Gut-Fayand *et al.*, 2001; Pompili *et al.*, 2007; Popovic *et al.*, 2014; Østergaard, Nordentoft and Hjorthøj, 2017).

Kod pacijenata iz našeg uzorka bolest je u prosjeku trajala 17 godina, uz raspon od 1 do 42 godine.

Period od pojave bolesti do početka liječenja iznosio je u prosjeku 2.37 godina (maksimalno 19). Kod većine pacijenata je utvrđeno da bolest ima kontinuirani tok (86.68%) 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; Taylor and Jauhar, 2019; Aucoin *et al.*, 2020).

U uzorku pacijenata, u našem istraživanju, 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. U svakom slučaju, izostanak pravovremenog početka liječenja može dovesti do razvoja kliničke slike koja je teža za liječenje i sa nepovoljnijim ishodom. U prilog tome govore i rezultati ovog istraživanja koji ukazuju da je najveći broj pacijenata imao kontinuiran tok bolesti (68.85%).

Izražena stigma ukazuje na nespremnost 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 i Vodopic, 2017).

U ovo istraživanje su uključeni pacijenti sa dijagnozom shizofrenije, shizotipalnog, deluzionog i drugih psihotičnih poremećaja koji ne pripadaju poremećajima raspoloženja (F20-F29) prema MKB-10 klasifikacionom sistemu. U MKB-11 klasifikacionom sistemu kategorija „Shizofrenija, shizotipalni i deluzionni poremećaji i drugi psihotični poremećaji koji ne spadaju u poremećaje raspoloženja“ je preimenovana u „Shizofreni spektar i ostala primarna psihotična oboljenja“. Ova kategorija obuhvata sedam poremećaja: shizofreniju, shizoafektivni poremećaj, akutni i tranzitorni psihotični poremećaj, shizotipalni poremećaj, deluzionni poremećaj, ostale primarne psihotične poremećaje, kao i nespecifične primarne psihotične poremećaje. S obzirom da je izraz „Shizofreni spektar“ usvojen prema najnovijem klasifikacionom sistemu, koristiće se u daljem tekstu (World Health Organization, 1993; Andrić-Petrović i Marić, 2019; Valle, 2020).

U strukturi ovog uzorka, prema MKB–10 klasifikacionom sistemu, bile su zastupljene sljedeće dijagnoze koje su postavljene od strane kliničara, a obuhvatile su poremećaje iz spektra shizofrenije: F20 (26.23%), F22 (2.46%), F23 (18.03%), F25 (11.48%), F28 (0.82%), F29 (40.98%) (Tabela 4).

Istraživanja su pokazala 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; Buckley *et al.*, 2009; Tsai and Rosenheck, 2013).

U cilju potvrđivanja navedenih dijagnoza i prisutnih komorbiditeta primijenjen je M.I.N.I. upitnik. Rezultati ovog upitnika su potvrdili da su svi pacijenti iz uzorka imali dijagnoze iz grupe SchPS (Tabela 5). U okviru komorbiditetnih poremećaja su se izdvojila tri rezultata koja su bila statistički značajna. Statistički značajno zastupljeniji komorbiditetni poremećaji kod TRP, u odnosu na NTRP, bili su: velika depresivna ($\chi^2 = 6.028$, $p = .013$), suicidalnost ($\chi^2 = 10.175$, $p = .001$), socijalna fobija (9 od 61 ispitanika) , u odnosu na NTRP (1 od 61 ispitanika).

U Lebojerovom istraživanju pokazano je 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).

Ovi rezultati upućuju na kompleksnost kliničke slike kod TRP, zbog prisutnih komorbiditetnih poremećaja, i potrebu za primjenom personalizovanog pristupa u liječenju TRP. Posljedice neadekvatnog liječenja dovode do potencijalno letalnih ishoda, usljed samozanemarivanja pacijenta, ali i autoagresivnog i heteroagresivnog ponašanja.

Zbog testiranja mogućnosti primjene personalizovane terapije TRP pristupili smo daljem ispitivanju polimorfizama u genima COMT (rs4818, rs4680), DRD2 (rs1800497 i rs1799732) i APOE (rs7412). U poređenju zastupljenosti navedenih polimorfizama kod TRP u odnosu na zdravu populaciju nije pokazano da postoji statistički značajna razlika (Tabela 6-10).

Takođe, urađena je analiza haplotipova za gene COMT i DRD2. Rezultati su prikazani u Tabelama 11 i 12. Rezultati u Tabeli 11 ukazuju da nije bilo statistički značajne razlike između pacijenata i zdravih ispitanika u učestalosti navedenih kombinacija u okviru ispitivanja haplotipova za gen COMT.

U analizi ispitivanih haplotipova za DRD2 gen (Tabela 12), 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 kontrolne grupe. Izraženo u procentima, pomenuta kombinacija detektovana je kod 32.79% pacijenata i 52.38% ispitanika iz kontrolne grupe. Ova kombinacija haplotipova je statistički značajno učestalija među zdravom populacijom ($\chi^2 = 6.677$, $p < .01$), što govori u prilog njenog protektivnog efekta, kada je u pitanju nastanak oboljenja iz SchPS.

Homozigotni alel 2/2 (rs1800497) predstavlja GG genotip i odnosi se na “*wild type*” alela, koji je prema literaturi učestaliji u opštoj populaciji. Karakteristika nosilaca GG genotipa je veća gustina receptora za dopamin u odnosu na ostala dva alela ovog polimorfizma (McDonell *et al.*, 2018; Zivkovic *et al.*, 2020; Jiang *et al.*, 2021). Homozigotni alel 1/1 (rs1799732) predstavlja GG oblik alela koji je takođe “*wild type*” varijanta, koji utiče na ekspresiju receptora za dopamin (Litwin *et al.*, 2012; Oishi *et al.*, 2018; Niewczas *et al.*, 2021).

GG-GG haplotip za DRD2 gen u našem uzorku, se pokazao kao rjeđi kod pacijenata oboljelih od SchPS, u odnosu na učestalost ovog haplotipa kod ispitanika iz KG. Distribucija učestalosti ovog haplotipa predstavlja specifičnost crnogorske populacije pacijenata upravo zbog njegovog češćeg prisustva u kontrolnoj grupi u odnosu na oboljele od SchPS.

Analizom PRS (urađenom u Institutu za neuronauke i psihijatriju INSERM u Parizu), dobijeni su važni rezultati. Pokazano je da postoji statistički značajna razlika u PRS-u između ispitivanih pacijenata i zdrave populacije, što ukazuje na snažnu genetsku osnovu za razvoj shizofrenije (Grafikon 1), a što je u saglasnosti sa dosadašnjim nalazima u literaturi.

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. 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 PRS-a koji u slučaju oboljelih od shizofrenije ima veću prediktivnu moć u odnosu na druga oboljenja (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 ići 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. Ovi nalazi pokazuju potencijal da PRS postane alat za dijagnozu i planiranje pravovremenog liječenja u oblasti SchPS (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.

Rezultati analize varijanse kod TRP i NTRP u pogledu razlika na CAINS-u, BPRS-u i GAF-u su pokazale da postoje statistički značajne razlike kada je u pitanju CAINS.

Na CAINS-u su nađene statistički značajne razlike u odnosu na TR u svim slučajevima ispitivanih polimorfizama za gene COMT, DRD2 i APOE. Vrijednosti F statistika su se kretale od $F=7.709$ ($p=0.007$ za rs1799732) do $F=29.729$ ($p=0.000$ za rs4818), tako da su TRP imali statistički značajno više prosječne rezultate na CAINS-u u odnosu na NTRP (Tabela 13). 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 terapijskog odgovora, pervazivnosti ovih simptoma, kao i

sniženog kvaliteta života pacijenata. Među najznačajnijim lošim prognostičkim znacima, koji ukazuju na mogućnost nastanka terapijske rezistencije 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 et Schooler, 2020).

Sledeći važan rezultat jeste statistički značajan efekat polimorfizma rs4680 na rezultate na CAINS-u ($F=3.534$, $p=0.033$). Kao rezultat ispitivanja polimorfizama za COMT gene pokazalo se da pacijenti sa Heterozigotnim alelima 1/2 za rs4680 imaju ozbiljniju negativnu simptomatologiju u odnosu na nosioce homozigota. Kada je u pitanju polimorfizam rs4818 (Grafikon 2), ispitanici sa TR i Homozigotnim alelima 2/2 imali su najviši rezultat na CAINS-u ($M=2.45$) u odnosu na nosioce istog alela kod NTRP ($M=1.11$). 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), u Tabeli 14 je prikazano da je na CAINS-u dobijena viša aritmetička sredina rezultata u grupi pacijenata sa Heterozigotnim alelima 1/2 za COMT gene (rs4680 i rs4818; $M = 2.00$), u odnosu na grupu pacijenata sa Homozigotnim alelima 1/1 u oba slučaja ($M = 1.61$). Razlika između navedenih aritmetičkih sredina bila je statistički značajna ($t = -2.470$, $p = .016$). Ovaj rezultat ukazuje da pacijenti nosioci Heterozigotnog alela 1/2 za COMT gen postižu značajno više rezultate na CAINS-u u odnosu na pacijente nosioce Homozigotnih alela 1/1, i samim tim imaju ozbiljnije izraženu negativnu simptomatologiju. Nije bilo dovoljno nosilaca Homozigotnih alela 2/2 za oba polimorfizma COMT gena nije dovoljno da bi bili uključeni u statističku analizu.

Ovaj rezultat ukazuje da nosioci haplotipova C-A, koji imaju nižu COMT aktivnost prefrontalno, odnosno viši nivo dopamina, imaju i manje izraženu negativnu simptomatologiju u odnosu na nosioce haplotipova CG-AG, koji imaju izraženiju aktivnost COMT enzima u odnosu na prethodnu grupu, 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 bili statistički značajne. Ovo upućuje

da se težina kliničke slike, kada je u pitanju negativna simptomatologija, ne razlikuje statistički značajno među ispitivanim grupama haplotipova za DRD2 gen.

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 simptomatologije 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 je povezano sa ozbiljnijom negativnom simptomatologijom. Ipak, ovi rezultati dobijeni su samo u slučaju ispitanika ženskog pola, kod kojih vjeruju da je hormonski status uticao da se uticaj na izmjenu COMT aktivnosti (Madzarac *et al.*, 2021)

Na Grafikonu 3 prikazan je rezultat koji ukazuje na povezanost polimorfizma APOE rs7412 i TRP. Na njemu se može uočiti da je razlika između TRP sa Homozigotnim alelima 1/1 ($M=1.97$) i NTRP sa Homozigotnim alelima 1/1 ($M=1.47$), gotovo tri puta manja u rezultatima na CAINS-u, od razlike između TRP sa Heterozigotnim alelima 1/2 i NTRP sa Heterozigotnim alelima 1/2. Heterozigoti 1/2 sa TRP imali su najtežu kliničku sliku u pogledu ozbiljnosti negativne simptomatologije. U okviru polimorfizma APOE rs7412 u našem uzorku nije bilo ispitanika sa Homozigotnim alelima 2/2 ni u okviru grupe TRP niti NTRP.

Ovo upućuje da je Heterozigotni 1/2 alel APOE gena, dominantno prisutan kod pacijenata sa težom kliničkom slikom u pogledu negativne simptomatologije, bez obzira na to da li se radi o TRP ili NTRP.

Prema našim rezultatima, razlika između rezultata na CAINS-u u odnosu na polimorfizme i TRP 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.

BPRS je skala koja se koristi za procjenu karakteristika kliničke slike i procjenu efekta psihofarmakoterapije kod pacijenta i dominantno se fokusira na pozitivnu

simptomatologiju (Mendez, 2022). Kao što je prikazano u Tabeli 16, uticaj TR na rezultate na BPRS-u je bio značajan u slučajevima svih polimorfizama COMT, DRD2 i APOE, (statistička vrijednost se kretala od $p=0.01$ za rs1799732, do $p=0.000$ za rs4680) što govori da su TRP postizali značajno više rezultate na BPRS u odnosu na grupu NTRP, što upućuje na zaključak da su TRP imali izraženiju simptomatologiju.

Istraživanje sprovedeno od strane Hajj i saradnika bavilo se ispitivanjem kliničke slike kod shizofrenije u odnosu na COMT gen, pokazano 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).

Iz Tabele 14 vidi se da u slučaju BPRS-a nije bilo statistički značajnih razlika između grupa sa ispitivanim haplotipovima za COMT gen ($t = 0.026$, $p > .05$).

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 (Tabela 15).

Za analizu globalnog nivoa funkcionisanja pacijenata, u odnosu na TR i ispitivane polimorfizme, korišćena je GAF skala.

U Tabeli 17 u kojoj su prikazani rezultati TR u odnosu na polimorfizme za gene COMT, DRD2 i APOE i GAF, efekat TR bio je statistički značajan ($p=0.000$ 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, 2012; Verma, Grover and Chakrabarti, 2021).

U Tabelama 14 i 15 prikazano je da u slučaju GAF upitnika nije bilo statistički značajnih razlika između ispitivanih grupa u odnosu na COMT haplotipove ($t = 0.972$, $p > .05$), kao ni prilikom ispitivanja uticaja DRD2 haplotipova ($t = 0.499$, $p >$

.05). Dakle, 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 (Tabela 18-22).

U Tabelama od 23-27 prikazana je zastupljenost polimorfizama u genima i TR kod pacijenata oboljelih od SchPS, a koji su počinioci krivičnog djela, zbog čega im je izrečena mjera obaveznog liječenja (P-pKD) u odnosu na pacijente iz uzorka. Grupa P-pKD se posebno izdvojila po fenotipskim karakteristikama prilikom statističke obrade. Prilikom genetskih analiza za ovu podgrupu pacijenata (P-pKD) nijesu nađene statistički značajne razlike ni u jednom polimorfizmu za gene COMT, DRD2, i APOE u odnosu na ostale pacijente iz našeg uzorka.

Ispitivanjem razlika u postojanju TR s obzirom na haplotipove za COMT (rs4680 i rs4818) kao i DRD2 (rs1800497 i rs1799732), utvrđeno je da su najučestaliju kombinaciju činili Heterozigotni aleli 1/2 za rs4680 i rs4818. Ni u jednoj ispitivanoj kombinaciji alela nije nađena statistički značajna razlika u odnosu na TR (Tabela 28).

U okviru ispitivanja DRD2 haplotipova najčešća kombinacija bili su Homozigotni aleli 2/2 rs1800497 i Homozigotni aleli 1/1 rs1799732, koja je bila prisutna kod 40 ispitanika (Tabela 29). Ni u ovom slučaju nije postojala statistički značajna razlika u pogledu postojanja TR.

Istraživanje koje su sproveli 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).

Na Grafikonu 4 prikazana je distribucija za sve tri grupe ispitanika (TRP, NTRP, KG) kada je u pitanju PRS. Prilikom tumačenja rezultata dobijenih GWAS analizom u pogledu TR nijesu nađene statistički značajne razlike između ispitivanih grupa. Ipak se na grafikonu zapaža da ja za TRP karakterističan veći trend genetskog opterećenja u odnosu na NTRP i KG.

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 (Tabele od 30-39).

S obzirom 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.

Iako su varijante COMT gena često proučavane kao faktori rizika za shizofreniju, njihova povezanost sa TR je i dalje slabo istražena. 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 sugerše na značajan, ali polno specifični uticaj COMT polimorfizama na razvoj TR.

U prilog tome govori i istraživanje Hajj i saradnika, koje je ukazalo je da postoji povezanost TR sa COMT genom, tačnije rs4680 polimorfizmom, ali je primijećena i polno specifična razlika, pri čemu je pokazano da su muškarci sa G varijantom, imali veću verovatnoću za nastanak TR u odnosu na ispitanike nosioce AA alela (Hajj *et al.*, 2019).

U slovenačkoj populaciji pacijenata koji se liječe od SchPS rađeno je ispitivanje povezanosti genetskih polimorfizama u dopaminergičkom sistemu i nastanka TR kod pacijenata sa dijagnozom shizofrenije. Ispitivani polimorfizmi u genima za DRD2 (rs1801028 i rs1799732) i COMT rs4680, prilikom čega nije pronađena značajna

povezanost između polimorfizama i terapijskog odgovora, kao ni kliničke slike u slovenačkoj populaciji (Corral-Frías *et al.*, 2016).

Primjeri ovih istraživanja pokazuju da su potrebni dalji napori i studije na ovu temu, kako bi se došlo do konzistentnih zaključaka.

Postoje brojni dokazi o tome da je gen za dopaminski D2 receptor jedan od glavnih kandidata za rizik za nastanak shizofrenije. Rs1799732 SNP je lociran u promotorskoj regiji DRD2, i dokazano je da utiče na gensku ekspresiju *in vitro*. Rs1800497 SNP smatra se odgovornim za izmjene u vezivanju supstrata za receptor ali i gustinu DRD2 u strijatumu (He *et al.*, 2016). Kroz brojne studije pokazano je da su ovi SNP-ovi značajno povezani sa terapijskim odgovorom na antipsihotike i nastankom TR (Oda, Kanahara and Iyo, 2015; Cho *et al.*, 2017; Oishi *et al.*, 2021).

Istraživanje koje je rađeno u meksičkoj populaciji, a koje je ispitalo povezanost COMT i DRD2 gena sa terapijskim odgovorom, je ukazalo na moguću povezanost dobrog terapijskog odgovora 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 terapijski odgovor za kraće vrijeme (Escamilla *et al.*, 2018). U japanskoj populaciji koja se liječi od SchPS pronađena je značajna povezanost između SNP-ova rs4680 (COMT) i rs1800497 (DRD2) sa shizofrenijom. 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).

Apolipoprotein E gen koji kodira APOE ima 3 polimorfizma: ε2, ε3 i ε4. Ovi polimorfizmi su odgovorni za prisustvo različitih APOE izoformi, koje se značajno

razlikuju po strukturi ali i funkcionalosti u smislu kapaciteta receptorskog vezivanja i lipidnog metabolizma. Pojedine studije su pokazale povezanost APOE genotipova sa fenotipovima neuropshijatijskih oboljenja (Kecmanović *et al.*, 2010; Al-Asmary *et al.*, 2015).

Studija sprovedena u populaciji Saudijske Arabije, kod pacijenata koji se liječe od shizofrenije je pokazala da je frekvencija 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 kontrolnu grupu, 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 kontrolnom grupom, sugerišući protektivni efekat APOE $\epsilon 3$ na nastanak shizofrenije. Pronađena je povezanost u javljanju $\epsilon 4$ alela sa simptomima shizofrenije, ukazujući da je $\epsilon 4$ znatno češći kod pacijenata sa pozitivnom simptomatologijom. Nasuprot tome, nije bilo značajne povezanosti sa APOE $\epsilon 4$ i negativne simptomatologije kod pacijenata sa dijagnozom shizofrenije. Nije pronađena značajna povezanost između frekvencije alela i genotipova između muških i ženskih pacijenata oboljelih 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 oboljelih od shizofrenije u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih ljudi. 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).

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

Takođe, 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. (Grafikon 5)

Analizirali smo i podatke koji se odnose na polimorfizme u genima COMT, DRD2, APOE i njihovu povezanost sa biohemijskim faktorima od značaja za metabolizam i bezbjednost primjene antipsihotika kod pacijenata oboljelih od SchPS, kao što je prikazano u Tabelama od 40-44. Kada je riječ o indeksu efikasnosti lijekova, efekti polimorfizma rs4680 i rs4818 COMT gena, ni rs1800497 DRD2 gena nijesu pokazali statistički značajnu razliku, kao ni kada je u pitanju njihova interakcija sa polom.

Statistički značajan rezultat dobijen je za efekat pola (Tabele 40, 41, 43), pri čemu je indeks efikasnosti imao višu vrijednost u uzorku muškaraca, nego u uzorku žena. Više vrijednosti indeksa efikasnosti ukazuju na slabiji terapijski odgovor i izraženije neželjene efekte lijekova.

Rezultati koji se odnose na polimorfizme rs7412 i rs1799792 pokazuju da nije nađen statistički značajan efekat, kao ni interakcije polimorfizama sa polom i samim polom sa indeksom efikasnosti lijekova (Tabela 42 i 44).

Sa gore navedenim u vezi, vrijedi naglasiti da se personalizovana medicina odnosi se na propisivanje terapije prema individualnim karakteristikama pacijenta. Kada su u pitanju SchPS, personalizovana medicina, se odnosi na određivanje genetskih, epigenetskih, metaboličkih, biohemijskih, kao i markera neuroimidžinga prema kojima se određuje koji terapijski protokol dovodi do najboljeg terapijskog odgovora (Lally and MacCabe, 2016). Nekomplijansa pacijenata prilikom primjene antipsihotika izuzetno je visoka. Među najznačajnijim uzrocima izdvaja se pojava neželjenih efekata lijeka koji ometaju funkcionisanje pacijenta (Leucht, 2006; Velligan *et al.*, 2017). Kao posljedica nekomplijantnosti povećan je broj rehospitalizacija što se odražava na direktno povećanje troškova liječenja (Dilla, Ciudad and Álvarez, 2013).

Zbog navedenih razloga, potrebno je povećati adherenciju pacijenata prema terapiji, prije svega zbog ishoda njihovog liječenja i očuvanja sposobnosti samostalnog funkcionisanja, uz što manju pojavu neželjenih efekata lijekova. Kao prihvatljivo

rješenje nameće se primjena personalizovane terapije, koja bi dugoročno gledano ostvarila najbolje rezultate za pacijente, i smanjila troškove za zdravstveni sistem.

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 S-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 S-Holesterola nego muškarci. Na Grafikonu 6 su prikazani rezultati za muškarce i žene, nosioce Homozigotnog alela 1/1 koji su u prosjeku imali gotovo isti nivo S-Holesterola, a nosioci Heterozigotnog alela 1/2 ženskog pola su 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.

Polimorfizmi za DRD2 povezani su, osim sa shizofrenijom i sa kognitivnim sposobnostima, gojaznošću, 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).

Ukoliko je pacijent nosilac GG alela, što znači da će ekspresija njegovih receptora biti manja za 40%, to će povratnom spregom smanjiti sintezu dopamina. Takođe, kod nosilaca ovog alela potrebna je manja doza antipsihotika kako bi se postigao željeni efekat, dok primjena većih doza dovodi do neželjenih dejstava.

Kod pacijenata koji su nosioci Del/Del forme polimorfizma rs1799732 DRD2 gena, prilikom primjene antipsihotika druge generacije javlja se veće povećanje tjelesne težine, u odnosu na one kod kojih ova delecija nije prisutna. Pretpostavlja se da ovaj alel mijenja receptorsku senzitivnost na signale za nagradu, kao što su uzimanje

hrane, ali i psihoaktivnih supstanci (Lencz *et al.*, 2010; Soria-Chacartegui *et al.*, 2021; Merino *et al.*, 2022).

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 (Thakore, 2004; Bentsen *et al.*, 2011; Kaddurah-Daouk *et al.*, 2012; Solberg *et al.*, 2016).

Takođe, Mutant aleli (oni koji nijesu "wild type") polimorfizama rs1800497 i rs1799732 povezani su sa povećanim rizikom od neželjenih dejstava lijekova (Zubiaur *et al.*, 2021).

S obzirom na navedeno, može se pretpostaviti je da kod jednog broja pacijenata kod kojih 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.

Kada su u pitanju nivoi S-TGL, u odnosu na ispitivane polimorfizme COMT, DRD2 i APOE gena, nijesu dobijeni statistički značajni efekti u odnosu na pol, niti interakciju pola sa polimorfizmima, osim što je prilikom ispitivanja polimorfizma rs4680 i efekta na nivo S-TGL pokazano da postoji statistički značajna razlika između nosilaca Homozigotnih alela 1/1 i Heterozigotnih alela 1/2, pri čemu pacijenti sa heterozigotnim alelima imaju značajno više nivoe S-TGL od ispitanika iz prve grupe.

Zhang je sa saradnicima opisao povezanost između nivoa S-TGL i A alela, polimorfizma rs4680 COMT gena, pri čemu su nosioci A alela imali više nivoe S-TGL u odnosu na nosioce Met alela (Zhang *et al.*, 2014).

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).

Efekti polimorfizama rs4818 u odnosu na nivo S-HDL-a i polimorfizama rs7412i rs4680, rs1800497 i rs1799732 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 S-HDL holesterola.

Prema istraživanju Zhena i saradnika, polimorfizam rs7412 za APOE gen povezan je sa povišenim nivoima S-HDL-a i S-TGL-a, mada se nije pokazala polna specifičnost u odnosu na ovaj nalaz.

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. Kada su u pitanju rs1800497 T/T i C/T genotipovi u većem su riziku za razvoj metaboličkog sindroma u odnosu na C/C genotip. C/T genotip je prema literaturi bio povezan sa povišenim krvnim pritiskom, jutarnjom glikemijom (na tašte) visokim TGL i niskim HDL nivoom u odnosu na C/C genotip. Ovi polimorfizmi utiču na nastanak metaboličkog sindroma preko dopaminergičkih puteva koji upravo dovode do razvoja simptoma psihoze, ali i preko sistema zadovoljstva utiču na način ishrane (Aliasghari *et al.*, 2021).

Kako je za nosioce Del alela za polimorfizam rs1799732 DRD2 gena karakteristična viša koncentracija receptora, da bi došlo do redukcije psihotične simptomatologije potrebna je primjena većih doza antipsihotika. 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 S-HDL holesterol, koji ima protektivnu ulogu u nastanku metaboličkog sindroma.

U istraživanju Pinto i saradnika pokazano je da postoji povezanost polimorfizma rs1799732 za DRD2 gen, kod pacijenata oboljelih od SchPS, sa niskim nivoom S-HDL-a (Pinto *et al.*, 2018).

Istraživanje koje je sproveda Neves sa saradnicima, pokazalo je da GG genotip rs1800497 polimorfizma za DRD2 gen bio je povezan sa pojavom povišenih vrijednosti HDL holesterola kod pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 2 (Neves *et al.*, 2022), što ukazuje na snažan efekat ovog gena na nastanak metaboličkog sindroma.

Takođe, ispitivanjem polimorfizma rs4680, pokazano je da ispitanici sa niskom aktivnošću COMT enzima imaju povišen rizik za razvoj akutnog koronarnog sindroma, iako u istom istraživanju nije dokazano da postoji razlika između nivoa S-HDL-a, S-LDL-a i nivoa S-TGL u odnosu na to kakva je aktivnost COMT enzima kod ispitanika (Voutilainen *et al.*, 2007).

ApoE rs7412 je povezan sa povišenim vrijednostima lipida (S-HDL-a, S-TGL-a, u nekim istraživanjima i R-LDL-a) iako u istraživanjima nije pronađena povezanost sa polom (Teslovich *et al.*, 2010; Willer *et al.*, 2013; Zhen *et al.*, 2017).

Rezultati našeg istraživanja ukazuju da postoji polna specifičnost kada je u pitanju nivo HDL-a koji je viši kod ženskog pola, kada su u pitanju ispitanici iz grupe pacijenata.

Ispitivanjem efekata polimorfizama rs4818, rs4680 za COMT gen i rs1800497 za DRD2 u odnosu na nivo R-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 R-LDL holesterola u odnosu na muškarce. Na Grafikonu 7, prikazani su muškarci i žene sa Homozigotnim alelima 1/1, koji su imali sličan nivo R-LDL holesterola, a u grupi sa Heterozigotnim alelima 1/2 žene su imale viši nivo R-LDL holesterola nego muškarci.

Huangovo i Chenovo istraživanje pokazalo se da su pacijenti u akutnoj fazi bolesti imali niže nivoe S-HDL-a, više nivoe R-LDL-a, veći odnos između S-Holesterola i S-HDL-a kao i R-LDL-a i S-HDL-a u odnosu na ispitanike zdrave KG (Huang and Chen, 2005). U ovom istraživanju dalje je pokazano da je u akutnoj fazi bolesti grupa pacijenata sa dobrim terapijskim odgovorom na atipične antipsihotike imala značajno povećanje nivoa S-Holesterola, S-TGL, i smanjen odnos R-LDL/S-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).

Kod ispitanika u našem uzorku, kod kojih je detektovan Homozigotni alel 1/1 za rs7412, aritmetička sredina R-LDL holesterola bila je $M=3.38$, a kod ispitanika sa Heterozigotnim alelima 1/2 bila je $M=2.72$. Grupa ispitanika kod kojih je detektovan Homozigotni alel 1/1 u prosjeku je imala viši nivo R-LDL holesterola. Efekti pola i interakcije sa polimorfizmom nijesu bili statistički značajni.

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).

Takođe, autor Tao prilikom izučavanja APOE genotipova i uticaja na metabolizam nije otkrio vezu između genotipova ovog polimorfizma i nivoa glukoze i S-TGL u serumu (Tao *et al.*, 2014).

Pokazano je i da su nivoi holesterola, S-HDL, R-LDL i S-TGL u serumu povezani sa APOE genom. Nivoi holesterola i LDL-a u serumu bili su niži kod osoba sa genotipom T/C + T/T za polimorfizam rs7412 APOE gena i viši kod onih sa genotipom C/T + C/C za polimorfizam rs429358 APOE gena (Yuan *et al.*, 2015).

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

Ispitivanjem efekta polimorfizma rs4680 COMT gena u odnosu na nivo R-non-HDL, pokazano je da postoji statistički značajna razlika, aritmetička sredina za nivo R-non-HDL holesterola bila je $M=3.75$ za nosioce Homozigotnih alela 1/1, dok je aritmetička sredina za nosioce Homozigotnog alela 2/2 iznosila $M=4.24$, a za nosioce Heterozigotnih alela 1/2 aritmetička sredina je iznosila $M=4.22$. Post hoc (LSD) analizom nađena je razlika između prve i treće aritmetičke sredine, ali je imala samo graničnu vrijednost. Efekat pola nije bio statistički značajan, ali jeste efekat interakcije, što je prikazano na Grafikonu 8. U prosjeku nivo R-non-HDL holesterola bio je veći kod muških ispitanika u odnosu na ispitanike ženskog pola, kada je kod ispitanika detektovan Homozigotni alel 1/1. Kod ispitanika sa Heterozigotnim alelom 1/2, nosioci ženskog pola imali su viši nivo R-non-HDL holesterola u odnosu na muške ispitanike sa istim alelom.

Istraživanje Solberga i saradnika pokazalo je da u akutnoj fazi serumski lipidi i simptomi nisu 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 R-LDL-a bili značajno niži u odnosu na ispitanike iz kontrolne grupe. TS-GL su bili značajno povišeni u grupi pacijenata, dok se nivo S-HDL-a i leptina nijesu statistički značajno ralikovali između pacijenata i ispitanika iz kontrolne grupe (Pillinger *et al.*, 2017).

U našem istraživanju, slučaju polimorfizma rs1799732 dobijen je statistički značajan efekat interakcije pola i polimorfizma. Kao što je prikazano na Grafikonu 9, nosioci Homozigotnog alela 1/1, muškog pola, u prosjeku imali viši nivo R-non-HDL holesterola, u odnosu na nosioce istog alela ženskog pola. Međutim, nosioci Heterozigotnog alela 1/2 ženskog pola su imale viši nivo R-non-HDL holesterola od muškaraca.

U studiji presjeka koja je rađena prilikom primjene antipsihotika u toku prve psihotične epizode pokazano je da postoji značajna negativna povezanost između S-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 i 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 S-holesterola kod izražene suicidalnosti. Potrebno je više istraživanja u ovoj oblasti da bi se utvrdila neurohemija suicidalnog ponašanja kod pacijenata oboljelih od SchPS i njen značaj u predviđanju suicidalnog ponašanja. Žene sa umjerenom suicidalnošću pokazale su statistički značajno niže nivoe holesterola od muškaraca (Shrivastava *et al.*, 2017).

Ispitivanje nivoa hormona (prolaktin, kortizol, insulin) u odnosu na TR je pokazalo da su statistički značajne razlike dobijene jedino u slučaju insulina, tj. da su ispitanici sa TR imali, u prosjeku, viši nivo insulina od NTRP ($M = 15.17$ vs. $M = 9.73$; $t = 2.037$, $p = .045$).

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 insulinske rezistencije (IR) kod shizofrenije, sa dokazima koji sugerišu da se to ne može u potpunosti objasniti trajanjem bolesti, ozbiljnošću simptoma, efektima lijekova, gojaznošću ili aktivacijom hipotalamo-hipofizne osovine, ili drugim faktorima. Dok su porodične studije i studije rađene na nivou genoma sugerisale zajedničku genetsku osjetljivost shizofrenije i abnormalnog metabolizma glukoze, prema saznanjima studije Tomasika i saradnika, direktna veza između genetskog rizika od shizofrenije i insulinske rezistencije nije istraživana. Izvještavano je da je PRS kod pacijenata sa dijagnozom iz SchPS značajno povezan sa insulinskom rezistencijom u prvoj epizodi bolesti, prije primjene antipsihotika, nezavisno od demografskih, životnih i kliničkih faktora. Ovaj rezultat sugeriše da je IR obilježje shizofrenije, a ne sekundarni efekat i podržava hipotezu da višestruka genska osjetljivost može da ispolji pleiotropne 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 terapijski odgovor (Chouinard *et al.*, 2019).

Gojaznost je usko povezana sa dijabetesom kroz insulinsku rezistenciju (Kahn *et al.*, 2014; Verma i Hussain, 2017). Kod gojaznosti, nivo insulina u krvi je povećan. Kod gojaznosti, pokazalo se da povećani nivoi slobodnih masnih kiselina (SMK), faktora nekroze tumora alfa (TNF-alfa) i leptina u krvi doprinose razvoju dijabetesa tipa 2 (Verma i Hussain, 2017). Nivoi SMK u krvi su povećani kod gojaznosti zbog povećanog oslobađanja od povećane veličine i broja adipocita (Verma i Hussain, 2017). Povećani nivoi SMK zauzvrat inhibiraju fosforilaciju insulina/IRS, što dovodi do insulinske rezistencije u ciljnim ćelijama insulina kao što su skeletni mišići, jetra i endotelne ćelije (Kahn *et al.*, 2006; Vilding, 2007). Pokazalo se da snižavanje nivoa SMK povećava osetljivost na insulin kod gojaznih i negojaznih dijabetičara, što ukazuje na važnu ulogu SMK u IR (Goodpaster i Coen, 2014). Pokazalo se da vježbanje smanjuje SMK i poboljšava osjetljivost na insulin (Kvak, 2013; Malin *et al.*, 2016).

U studijama u kojima je ispitivana IR i metabolizam lipida pokazano je da su kod pacijenata sa prvom epizodom psihoze, a koji nisu liječeni antipsihoticima nađeni su veći nivoi insulina, veća IR, viši nivo C-peptida, i niži ukupni S-Holesterol, S-HDL, i nivoi apolipoproteina A1 na uzorku španskih, kineskih i američkih pacijenata u poređenju sa zdravim ispitanicima. U jednoj drugoj nedavnoj studiji, otkriveno je da su prolaktin/IGF-1 i odnos insulin/IGF-1 povećani kod pacijenata sa prvom epizodom psihoze. Samo jedna studija, sprovedena na kanadskoj populaciji, pokazala je negativne rezultate (Ramsey *et al.*, 2013; Fond *et al.*, 2015).

Naše istraživanje potvrdilo je povezanost insulin sa težinom kliničke slike kod pacijenata sa dijagnozom SchPS, kao i sa terapijskim odgovorom na antipsihotike. Iz rezultata našeg, ali i navedenih istraživanja se vidi da su oboljenja iz SchPS veoma kompleksna za liječenje, čemu doprinosi prisustvo metaboličkih poremećaja, pa pristup liječenju treba da bude veoma pažljiv, multidisciplinarnan 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). Neka istraživanja nude dokaze da je prolaktin povezan sa simptomima kod SchPS, i terapijskim odgovorom 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, što je prikazano na Grafikonu 10. Na istom grafikonu prikazano je da su kod ispitanika istog pola, koji su nosioci Homozigotnog alela 1/1, bili 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 (6-8), među kojima je i rs1799732, povezane sa gustinom DRD2, sintezom dopamina (13) kao i afinitetom vezivanja dopamina za receptore (11,12) DRD2 gen je dobar kandidat za izučavanje genetske predispozicije odgovora na stres (Laakso *et al.*, 2005; Voisey *et al.*, 2009; Seeman, 2011; Girshkin *et al.*, 2014).

Prema rezultatima našeg istraživanja, pacijenti nosioci Heterozigotnog alela 1/2 rs1799732, pokazuju nivoe kortizola koji se značajno razilaze u odnosu na pol. Kod

njih, prosječni nivo kortizola značajno je veći kod muškaraca ($M=406.17$) 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 aritmetička sredina iznosila je $M=15.37$. 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 bila blizu granične vrijednosti ($p=0.079$).

Ispitivanjem polimorfizma rs7412 u odnosu na nivo insulina, nije dobijen statistički značajan efekat polimorfizama. Efekti pola i interakcije pola i polimorfizma su bili statistički značajni ($p=0.004$ i $p=0.027$). Prosječan nivo insulina kod nosilaca ženskog pola je bio $M=15.57$, a kod nosilaca muškog pola $M=10.59$. Daljom analizom, prikazano je da se nosioci Homozigotnog alela 1/1 ne razlikuju po svom prosječnom nivou insulina. Ove razlike postaju prominentne, statistički značajne, kod ispitanika muškog i ženskog pola koji su nosioci Heterozigotnih alela 1/2. Kod muškaraca aritmetička sredina iznosila je $M=30.58$, dok je kod nosilaca ženskog pola bila $M=8.08$ (Grafikon 11).

Za polimorfizam rs1800497 nijesu dobijeni statistički značajni efekti, ali su dobijeni statistički značajni efekti interakcije pola i polimorfizama ($p=0.043$). Na Grafikonu 12 je prikazano da su ispitanici koji su nosioci Homozigotnog alela 1/1 muškog pola, u prosjeku imali značajno viši nivo insulina ($M=37.60$), u odnosu na žene ($M=8.95$), dok je obrnut trend u grupi ispitanika koji su nosioci Heterozigotnih alela 1/2 i to aritmetička sredina za muškarce iznosila je $M=11.24$, dok je za žene $M=13.17$.

U slučaju rs1799732, pola i njihovih interakcija nijesu dobijeni statistički značajni rezultati.

2.Traumatični događaji iz djetinjstva i težina kliničke slike – diskusija

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), izračunati su koeficijenti korelacije koji su prikazani u Tabelama 45 i 46. Prilikom primjene navedenih skala ispitanici su procjenjivali stepen u kojem im je određeno iskustvo bilo traumatično i stepen u kojem su se povjeravali drugima o tome.

Nijedan koeficijent korelacije, prikazan u Tabeli 45, nije bio statistički značajan. Stepen traumatičnih događaja iz djetinjstva (tačnije, prije navršene 17. godine) nije bio povezan sa težinom kliničke slike kod pacijenata u ukupnom uzorku.

Među rezultatima 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.

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 kontrolne grupe. U ukupnom uzorku pacijenta 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 za ukupne rezultate, kao i za pitanja sa CTQ upitnika 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 između obje grupe pacijenata i to P-pKD i ostalih pacijenata iz uzorka u poređenju sa

kontrolnom grupom. P-pKD i Ne-P-pKD imali su veću izloženost sva tri domena traume u djetinjstvu u odnosu na ispitanike iz zdrave kontrolne grupe.

Razlike između ispitanika iz P-pKD i Ne-P-pKD nijesu bile statistički značajne. Iako nisu 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) (Tabela 49). Ovo ukazuje na prisustvo većeg broja traumatskih događaja u djetinjstvu je u skladu sa dosadašnjim istraživanjima koja su pokazala da prisustvo velikog broja traumatičnih događaja u djetinjstvu neke osobe utiče na pojavu i učestalost ponašanja u zajednici (Fosse *et al.*, 2020; Storvestre *et al.*, 2020). Razlike u skoru između obje grupe pacijenata i zdrave kontrolne grupe 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; Widom, 2017).

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

Utvrđena je statistički značajna razlika između CTQ rezultata između obe grupe ispitanika sa psihozom (P-pKD i Ne-P-pKD) u poređenju sa kontrolnom grupom.

Razlike u povjeravanju o traumi u djetinjstvu između tri grupe ispitanika nijesu bile statistički značajne u svim slučajevima. Međutim, hi-kvadrat test sproveden za ispitivanje razlika u posljednjem domenu traume iz djetinjstva (drugi veliki preokret koji je možda značajno oblikovao život ili ličnost) imao je statističku značajnost blizu granične vrijednosti ($p = 0,060$) koja je dobijena za ispitanike iz P-pKD grupe (Tabela 50).

Varijabla „drugi veliki preokreti koji su možda 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.

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 sprovesti 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 "selfa" 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, kao faktor rizika u razvoju psihotičnih simptoma (Austin, 2011).

Prekomjerna traumatska stimulacija senzibilise neuronski krugovi, 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).

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 detinjstvu, koji su izazvali osećaj nesigurnosti, anksioznosti, krivice i percepciju nedostatka društvene podrške.

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

Prema studijama koje su ispitivale uticaj zlostavljanja u detinjstvu, a odnosile su se na opštu populaciju, pokazano je da postoji povećan rizik od nasilnog i kriminalnog ponašanja kasnije u odraslom dobu kod djece koja su bila žrtve nasilja u djetinjstvu.

Zaključci nekih studija ukazuju da je ovaj nalaz u skladu sa modelom transgeneracijskog prenošenja nasilja (Braga, Cunha and Maia, 2018; Fosse *et al.*, 2020; Storvestre *et al.*, 2020). Istraživanja su pokazala da žrtve zlostavljanja u djetinjstvu takođe imaju povećan rizik od razvoja mentalnih poremećaja koji uključuju poremećaj ličnosti, SchPS i zloupotrebu supstanci (Dargis, Newman and Koenigs, 2016; Kleindienst *et al.*, 2021).

Na Grafikonu 13 prikazana je distribucija tri grupe ispitanika (P-pKD, ostalih pacijenata, 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 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.

3.Limitacije

Najvažniju limitaciju 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 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 skali, 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. Najveći broj ispitanika u grupi pacijenata bio je muškog pola, najviše je bilo neudatih i neoženjenih. Većina pacijenata je imala srednju školsku spremu, prosječan broj godina obrazovanja bio je 12.32, najveći broj pacijenata bio je nezaposlen. Prosječan broj hospitalizacija po pacijentu bio je 4, a ukupan broj hospitalizacija kretao se od 0 do 24. Većina pacijenata je imala dijagnozu F29 i pozitivan porodični hereditet na mentalne bolesti. Pokušaj suicida bio je prisutan u 58.68% pacijenata. Period od pojave bolesti do početka liječenja iznosio je u prosjeku 2.37 godina.
2. Ispitivanjem haplotipova za gen DRD2, dobijen je statistički značajan rezultat, i to u vezi sa učestalošću kombinacije Homozigotni aleli 2/2 (rs1800497) + Homozigotni aleli 1/1 (rs1799732). Izraženo u procentima, pomenuta kombinacija detektovana je kod 32.79% pacijenata i 52.38% ispitanika iz kontrolne grupe. 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.
3. Rezultati PRS ²²³ analize su pokazali da postoje statistički značajne razlike u PRS-u između pacijenata i ispitanika iz kontrolne grupe, većeg genetskog opterećenja pacijenata, što ukazuje na snažnu genetsku osnovu za razvoj SchPS.
4. Nosioi haplotipova C-A su imali nižu COMT aktivnost u PFC, odnosno viši nivo dopamina i manje izraženu negativnu simptomatologiju u odnosu na nosioce haplotipova CG-AG, koji imaju izraženiju aktivnost COMT enzima u odnosu na prethodnu grupu, te i niži nivo dopamina u predjelu PFC. Dakle, genetski uslovljena aktivnost COMT enzima dobar je prediktor razvoja i stepena negativne simptomatologije kod SchPS.
5. U našem istraživanju detektovani su indikatori nastanka izražene negativne simptomatologije kod TRP, i to 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.

6. Negativni simptomi su bili ozbiljniji kod TRP u svim slučajevima ispitivanih polimorfizama u genima, što ukazuje na značajno lošiju prognozu u tretmanu ovih pacijenata.
7. Rezultati na CAINS-u koji govore o težini kliničke slike, pokazali su da pacijenti nosioci Heterozigotnog alela 1/2 za rs4680 COMT gena imaju statistički značajno ozbiljnije negativne simptome u odnosu na ostale genotipove ovog polimorfizma. Takođe, može se reći da se osobe sa Homozigotnim alelelima 1/1 i Homozigotnim alelima 2/2 međusobno ne razlikuju po ozbiljnosti negativnih simptoma.
8. Homozigotni alel 2/2 u okviru polimorfizma rs4818 za COMT gen bio je indikator nastanka ozbiljne negativne simptomatologije u grupi pacijenata sa TRP.
9. Analiza haplotipova za polimorfizme rs4680 i rs4818 COMT gena pokazala je da je u grupi pacijenata nosilaca Heterozigotnih alela 1/2 za oba SNP-a bila prisutna teža klinička slika, u pogledu negativne simptomatologije, nego kod grupe nosilaca Homozigotnih alela 1/1 oba polimorfizma.
10. Rezultati analize u kojoj je napravljeno poređenje PRS-a TRP, NTRP i KG, nijesu pokazali statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa, ali postoji trend koji ukazuje da TRP imaju nešto veće genetsko opterećenje u odnosu na NTRP i KG.
11. Analizom uticaja polimorfizama za gene COMT, DRD2 i APOE u odnosu na nastanak TR i pol ispitanika nije postojala međusobna povezanost, kao ni prilikom analize PRS-a u odnosu na pol i TR.
12. U grupi pacijenata, utvrđeno je da su žene, nosioci Heterozigotnog alela 1/2 rs1799732 za DRD2, imale više nivoe S-holesterola, u odnosu na muškarce.
13. Efekat polimorfizama rs4680 COMT gena na nivo S-TGL bio je statistički značajan, i pokazalo se da pacijenti nosioci Heterozigotnog alela 1/2 imaju statistički značajno više nivoe S-TGL od pacijenata sa Homozigotnim alelima 1/1.
14. Efekat polimorfizma rs7412 APOE gena na nivo R-LDL holesterola bio je statistički značajan, i pokazalo se da pacijenti nosioci Homozigotnog alela 1/1 imali viši nivo R-LDL-holesterola u odnosu na pacijente nosioce Heterozigotnog alela 1/2.

15. 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 R-LDL holesterola u odnosu na muškarce.
16. Efekat interakcije polimorfizma rs4680 za COMT gen i pola pokazao se statistički značajan za nivo R-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 R-non-HDL holesterola u odnosu na muškarce.
17. Efekat interakcije polimorfizma rs1799732 za DRD2 gen i pola pokazao se statistički značajan za nivo R-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 R-non-HDL holesterola u odnosu na muškarce.
18. Efekat interakcije polimorfizma rs1799732 za DRD2 gen i pola pokazao se statistički značajan za nivo kortizola, pri čemu su u grupi pacijenata nosilaca Heterozigotnog alela 1/2 uočeni značajno viši nivoi kortizola kod muškaraca u odnosu na žene.
19. Efekat interakcije polimorfizma rs7412 za APOE gen i pola pokazao se statistički značajan za nivo insulina, pri čemu su u grupi pacijenata nosilaca Heterozigotnog alela 1/2 uočeni značajno viši nivoi insulina kod muškaraca u odnosu na žene.
20. Rezultate na CTQ skali predlažu da su traumatični događaji iz djetinjstva: važni preokret u odnosu roditelja (razvod, rastava), žrtva nasilja (dječije zlostavljanje, pljačkanje, vrijeđanje – osim seksualnog), i drugi veliki preokret koji je značajno oblikovati život ili ličnost osobe, bili statistički značajno veći kod pacijenata sa SchPS (P-pKD i Ne-P-pKD) i statistički su utvrđene značajne razlike u ova četiri domena, u odnosu na ispitanike iz zdrave KG. Najveći skor detektovan je kod ispitanika iz P-pKD grupe u odnosu na Ne-P-pKD i KG. U grupi P-pKD utvrđeno je značajno prisustvo roditeljske zloupotrebe alkohola (60%).
21. Analizom PRS-a i CTQ skora kod P-pKD i Ne-P-pKD i ispitanika iz KG nije pronađena statistički značajna razlika. Zabilježen je trend koji pokazuje da P-pKD imaju manje genetsko opterećenje u odnosu na Ne-P-pKD ali i veće genetsko opterećenje u odnosu na ispitanike iz KG, pa se može zaključiti da

postoji mogućnost da su kod pacijenata P—pKD spoljašnji životni faktori, uključujući traumatične događaje iz djetinjstva, imali veći uticaj za nastanak SchPS u odnosu na genetsku predispoziciju u poređenju sa Ne- P-pKD.

VII LITERATURA

- Aas, I.M. (2011) ¹⁴⁸ 'Guidelines for rating Global Assessment of Functioning (GAF)', *Annals of General Psychiatry*, 10(1), p. 2. doi:10.1186/1744-859X-10-2.
- ³ Abi-Dargham, A. and Laruelle, M. (2005) 'Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies', *European Psychiatry*, 20(1), pp. ²²¹ 15–27. doi:10.1016/j.eurpsy.2004.11.003.
- ¹²⁰ 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. doi:10.1016/j.psychres.2011.09.011.
- ¹⁹⁴ Akbarian, S. (2014) 'Epigenetic mechanisms in schizophrenia', *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(3), pp. 405–417.
- Al-Asmary, S.M. *et al.* (2015) ¹⁸⁴ '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) ⁷⁷ 'Relationship Between Genetic Variants of ACAT1 and APOE with the Susceptibility to Dementia (SADEM Study)', *Molecular Neurobiology*, 58(3), pp. 905–912. doi:10.1007/s12035-020-02162-3.
- Aliasghari, F. *et al.* (2021) ⁹⁸ '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. doi:10.1016/j.orcp.2021.08.001.
- ¹⁹ American Psychiatric Association and American Psychiatric Association (eds) (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association.
- ¹⁶⁰ Andreasen, N.C. and Olsen, S. (1982) 'Negative v positive schizophrenia. Definition and validation', *Archives of General Psychiatry*, 39(7), pp. 789–794. doi:10.1001/archpsyc.1982.04290070025006.

Andrić-Petrović, S. and Marić, N.P. (2019) 'The classification of psychotic disorders: Trending topics', *Engrami*, 41(1), pp. 85–100. doi:10.5937/engrami1901086A.

Antipsychotic Drugs - ClinicalKey (no date). Available at: <https://www.clinicalkey.com#!/content/book/3-s2.0-B9780323295079000421> (Accessed: 23 June 2022).

Anttila, S. (2004) *Genetic factors in schizophrenia-studies on treatment response to typical neuroleptics and age at onset*. Tampere University Press.

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. doi:10.1124/pr.115.010512.

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. doi:10.4103/0019-5545.94660.

Ban, C. *et al.* (2017) 'Low prevalence of lipid metabolism abnormalities in APOE ε2-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. doi:10.2139/ssrn.4089530.

Bassett, A.S. and Chow, E.W.C. (2008) 'Schizophrenia and 22q11.2 Deletion Syndrome', *Current psychiatry reports*, 10(2), pp. 148–157.

Belvederi Murri, M. *et al.* (2012) 'Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and clinical symptoms in first-episode psychosis', *Psychoneuroendocrinology*, 37(5), pp. 629–644. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.08.013.

- 177
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. doi:10.1038/s41593-022-01072-y.
- 2
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. doi:10.1176/appi.ajp.2018.17040467.
- 2
Bergen, S.E. and Petryshen, T.L. (2012) 'Genome-wide association studies (GWAS) of schizophrenia: does bigger lead to better results?', *Current opinion in psychiatry*, 25(2), pp. 76–82. doi:10.1097/YCO.0b013e32835035dd.
- 10
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. doi:10.1097/00006205-199211000-00018.
- 72
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. doi:10.4088/JCP.08m04250yel.
- 47
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. doi:10.1001/archpsyc.64.3.297.
- 131
Børsting, C. and Morling, N. (2013) 'Single-Nucleotide Polymorphisms', in Siegel, J.A., Saukko, P.J., and Houck, M.M. (eds) *Encyclopedia of Forensic Sciences (Second Edition)*. Waltham: Academic Press, pp. 233–238. doi:10.1016/B978-0-12-382165-2.00042-8.
- 55
13
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. doi:10.2217/pgs.14.150.
- 110
Bourdy, R. *et al.* (2014) 'Control of the Nigrostriatal Dopamine Neuron Activity and Motor Function by the Tail of the Ventral Tegmental Area', *Neuropsychopharmacology*, 39(12), pp. 2788–2798. doi:10.1038/npp.2014.129.

101

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. doi:10.1097/YCO.0000000000000699.

16

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.

157

Brody, T. (2016) 'Chapter 19 - Biomarkers', in Brody, T. (ed.) *Clinical Trials (Second Edition)*. Boston: Academic Press, pp. 377–419. doi:10.1016/B978-0-12-804217-5.00019-9.

5

Brzezinski-Sinai, N.A. and Brzezinski, A. (2020) 'Schizophrenia and Sex Hormones: What Is the Link?', *Frontiers in Psychiatry*, 11. Available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2020.00693> (Accessed: 27 June 2022).

186

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

59

Butler, J.M. (2012) 'Chapter 12 - Single Nucleotide Polymorphisms and Applications', in Butler, J.M. (ed.) *Advanced Topics in Forensic DNA Typing: Methodology*. San Diego: Academic Press, pp. 347–369. doi:10.1016/B978-0-12-374513-2.00012-9.

41

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. doi:10.1002/hup.2308.

113

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. doi:10.1001/archpsyc.59.11.1002.

111

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. Available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fgene.2020.00424> (Accessed: 27 June 2022).

- 22
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. doi:10.1017/S1092852914000601.
- 9
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. doi:10.1002/ajmg.b.32011.
- 56
Cardno, A.G. and Gottesman, I.I. (2000) 'Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics', *American Journal of Medical Genetics*, 97(1), pp. 12–17.
- 78
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. doi:10.1503/jpn.130207.
- 155
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. doi:10.1002/hup.2257.
- 123
Cepeda, C. *et al.* (2014) 'The Role of Dopamine in Huntington's Disease', *Progress in brain research*, 211, pp. 235–254. doi:10.1016/B978-0-444-63425-2.00010-6.
- 117
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. doi:10.1186/s13742-015-0047-8.
- 47
Chen, J. *et al.* (2015) 'Genetic studies of schizophrenia: an update', *Neuroscience Bulletin*, 31(1), pp. 87–98. doi:10.1007/s12264-014-1494-4.
- 130
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. doi:10.30773/pi.2020.0269.

- 75
Choi, S.W. and O'Reilly, P.F. (2019) 'PRSice-2: Polygenic Risk Score software for biobank-scale data', *GigaScience*, 8(7), p. giz082. doi:10.1093/gigascience/giz082.
- 203
Chouinard, G. *et al.* (2017) 'Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy', *Psychotherapy and Psychosomatics*, 86(4), pp. 189–219. doi:10.1159/000477313.
- 32
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. doi:10.1038/s41380-018-0045-1.
- 143
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. doi:10.4088/JCP.15m10278.
- 9
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. doi:10.1590/0004-282X20140100.
- 169
Cornett, E.M. *et al.* (2017) 'Medication-Induced Tardive Dyskinesia: A Review and Update', *The Ochsner Journal*, 17(2), pp. 162–174.
- 138
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. doi:10.1111/gbb.12296.
- 87
Correll, Christoph U. and Schooler, N.R. (2020) '<p>Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment</p>', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, pp. 519–534. doi:10.2147/NDT.S225643.
- 49
Correll, Christoph 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. doi:10.2147/NDT.S225643.
- 63
Cote, A.T., Panagiotopoulos, C. and Devlin, A.M. (2015) 'Interaction between the Val158Met catechol-O-methyltransferase gene variant and second-generation

antipsychotic treatment on blood pressure in children', *The Pharmacogenomics Journal*, 15(1), pp. 95–100. doi:10.1038/tpj.2014.35.

171
DeLisi, L.E. *et al.* (2006) 'Understanding structural brain changes in schizophrenia', *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(1), pp. 71–78.

5
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. doi:10.1016/j.biopsych.2013.06.011.

70
Demjaha, A. *et al.* (2017) 'Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors', *Psychological Medicine*, 47(11), pp. 1981–1989. doi:10.1017/S0033291717000435.

146
Dempster, E.L. *et al.* (2006) 'The quantification of COMT mRNA in post mortem cerebellum tissue: diagnosis, genotype, methylation and expression', *BMC Medical Genetics*, 7(1), p. 10. doi:10.1186/1471-2350-7-10.

129
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. doi:10.1093/hmg/ddr416.

9
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. doi:10.1186/1866-1955-4-19.

5
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. doi:10.1016/S2215-0366(19)30302-5.

149
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. doi:10.1007/BF02246547.

153
Dorph-Petersen, K.-A. and Lewis, D.A. (2017) 'Postmortem structural studies of the thalamus in schizophrenia', *Schizophrenia research*, 180, pp. 28–35. doi:10.1016/j.schres.2016.08.007.

D'Souza, R.S. and Hooten, W.M. (2022) *Extrapyramidal Symptoms*, StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534115/> (Accessed: 23 June 2022).

Dutt, A. *et al.* (2010) 'Effectiveness of clozapine: A study from North India', *Asian Journal of Psychiatry*, 3(1), pp. 16–19. doi:10.1016/j.ajp.2009.12.002.

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. doi:10.1017/S0029665112000249.

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. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.11.007.

Ellingrod, V.L. *et al.* (2012) 'Risk factors associated with metabolic syndrome in bipolar and schizophrenia subjects treated with antipsychotics: the role of folate pharmacogenetics', *Journal of clinical psychopharmacology*, 32(2), p. 261.

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.

Faustman, W.O. (2003) 'Schizophrenia, Biology', in Aminoff, M.J. and Daroff, R.B. (eds) *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. New York: Academic Press, pp. 209–212. doi:10.1016/B0-12-226870-9/01515-X.

Fiocco, A.J. *et al.* (2010) 'COMT genotype and cognitive function', *Neurology*, 74(16), pp. 1296–1302. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d9edba.

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. doi:10.1186/s12991-021-00374-y.

Fjellvang, M., Grønning, L. and Haukvik, U.K. (2018) 'Imaging Violence in Schizophrenia: A Systematic Review and Critical Discussion of the MRI Literature', *Frontiers in Psychiatry*, 9. Available at:

<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2018.00333> (Accessed: 9 June 2022).

38 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. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.

161 Frankenburg, F.R. (1994) ‘History of the Development of Antipsychotic Medication’, *Psychiatric Clinics of North America*, 17(3), pp. 531–540. doi:10.1016/S0193-953X(18)30098-4.

134 Gaebel, W. and Zielasek, J. (2011) ‘Integrative Etiopathogenic Models of Psychotic Disorders: Methods, Evidence and Concepts’, *Schizophrenia Bulletin*, 37(suppl_2), pp. S5–S12. doi:10.1093/schbul/sbr078.

82 Gavin, D.P. and Sharma, R.P. (2010) ‘Histone modifications, DNA methylation, and Schizophrenia’, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(6), pp. 882–888. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.10.010.

139 Gaysina, D. *et al.* (2013) ‘The catechol-O-methyltransferase gene (COMT) and cognitive function from childhood through adolescence’, *Biological Psychology*, 92(2), pp. 359–364. doi:10.1016/j.biopsycho.2012.11.007.

9 Gershon, E.S., Alliey-Rodriguez, N. and Liu, C. (2011) ‘After GWAS: Searching for Genetic Risk for Schizophrenia and Bipolar Disorder’, *American Journal of Psychiatry*, 168(3), pp. 253–256. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10091340.

112 Gill, K.M. *et al.* (2014) ‘Prior antipsychotic drug treatment prevents response to novel antipsychotic agent in the methylazoxymethanol acetate model of schizophrenia’, *Schizophrenia Bulletin*, 40(2), pp. 341–350. doi:10.1093/schbul/sbt236.

49 Giotakos, O. (2019) ‘Is psychosis a dysmyelination-related information-processing disorder?’, *Psychiatriki*, 30(3), pp. 245–255. doi:10.22365/jpsych.2019.303.245.

127 Glover, E.M. *et al.* (2013) ‘Inhibition of fear is differentially associated with cycling estrogen levels in women’, *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 38(5), pp. 341–348. doi:10.1503/jpn.120129.

- 34
Gold, J.M. *et al.* (2008) 'Reward Processing in Schizophrenia: A Deficit in the Representation of Value', *Schizophrenia Bulletin*, 34(5), pp. 835–847. doi:10.1093/schbul/sbn068.
- 2
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. doi:10.1016/j.biopsych.2013.07.021.
- 2
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. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.1.
- 12
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. doi:10.1093/schbul/2.3.360.
- 125
Granhölm, 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. doi:10.1093/schbul/sbz070.
- 175
Grayson, D.R. *et al.* (2009) 'From trans-methylation to cytosine methylation: Evolution of the methylation hypothesis of schizophrenia', *Epigenetics*, 4(3), pp. 144–149. doi:10.4161/epi.4.3.8534.
- 14
Green, A.I. *et al.* (1999) 'Clozapine for Comorbid Substance Use Disorder and Schizophrenia: Do Patients with Schizophrenia Have a Reward-Deficiency Syndrome That Can Be Ameliorated by Clozapine?', *Harvard Review of Psychiatry*, 6(6), pp. 287–296. doi:10.3109/10673229909017206.
- 62
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. doi:10.1038/s41467-022-28326-4.
- 166
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. doi:10.1016/j.ajp.2021.102939.

13
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. doi:10.2217/14622416.10.3.385.

9
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. doi:10.1007/s12041-021-01306-1.

12
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. doi:10.1093/schbul/sbs118.

192
Haroutunian, V. *et al.* (2014) 'Myelination, oligodendrocytes, and serious mental illness', *Glia*, 62(11), pp. 1856–1877. doi:10.1002/glia.22716.

8
He, H. *et al.* (2016) 'Associations between dopamine D2 receptor gene polymorphisms and schizophrenia risk: a PRISMA compliant meta-analysis', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, p. 3129.

64
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. doi:10.1017/S2045796019000891.

167
Heckers, S. and Kendler, K.S. (2020) 'The evolution of Kraepelin's nosological principles', *World Psychiatry*, 19(3), pp. 381–388. doi:10.1002/wps.20774.

11
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. doi:10.3389/fnhum.2017.00322.

79
Howes, O.D. and Murray, R.M. (2014) 'Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model', *Lancet*, 383(9929), pp. 1677–1687. doi:10.1016/S0140-6736(13)62036-X.

46
Hudepohl, N.S. and Nasrallah, H.A. (2012) 'Chapter 39 - Antipsychotic drugs', in 136
Aminoff, M.J., Boller, F., and Swaab, D.F. (eds) *Handbook of Clinical Neurology*.

Elsevier (Neurobiology of Psychiatric Disorders), pp. 657–667. doi:10.1016/B978-0-444-52002-9.00039-5.

Hussain, Md.S. *et al.* (2020) ¹¹⁴ ‘Association of DRD2 gene polymorphisms with schizophrenia in the young Bangladeshi population: A pilot study’, *Heliyon*, 6(10), p. e05125. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e05125.

⁴⁰ ‘Identifying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: Contemporary Challenges for Integrated, Large-scale Investigations’ (2014) *Schizophrenia Bulletin*, 40(4), pp. 729–736. doi:10.1093/schbul/sbu069.

⁷⁶ Ikeda, 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. doi:10.2217/14622416.9.10.1437.

Injac Stevovic, L., Repišti, S. and Radojičić, T. (2019) ¹⁸⁹ ‘PSIHOSOCIJALNA INTERVENCIJA DIALOG+ U OKVIRU PROJEKTA IMPULSE / A PSYCHOSOCIAL INTERVENTION DIALOG+ WITHIN THE IMPULSE PROJECT’, 1, pp. 79–80. doi:10.5281/zenodo.3726239.

¹⁶ Iyo, M. *et al.* (2013) ‘Optimal extent of dopamine D2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis’, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 33(3), pp. ⁴⁸ 398–404. doi:10.1097/JCP.0b013e31828ea95c.

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. (no date) ‘Status on ICD-11: The WHO Launch’, p. 37.

⁵⁴ 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. doi:10.1001/archpsyc.64.8.966.

²⁹ Kane, J.M. and Correll, C.U. (2016) ‘The Role of Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia’, *JAMA Psychiatry*, 73(3), pp. 187–188. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2966.

Kaplan & Sadock (no date) *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 2VOL., 10e.*

⁸
Kecmanović, M. *et al.* (2010) 'Schizophrenia and apolipoprotein E gene polymorphism in Serbian population', *The International Journal of Neuroscience*, 120(7), pp. 502–506. doi:10.3109/00207451003765956.

¹¹
Keeley, J.W. and Gaebel, W. (no date) 'Symptom rating scales for schizophrenia and other primary psychotic disorders in ICD-1', p. 6.

¹²⁴
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. doi:10.1176/aip.145.10.1301.

⁹
Kety, S.S. *et al.* (1994) 'Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark', *Archives of General Psychiatry*, 51(6), pp. 442–455. doi:10.1001/archpsyc.1994.03950060006001.

¹⁷
Kim, D.H. and Stahl, S.M. (2010) 'Antipsychotic Drug Development', in Swerdlow, N.R. (ed.) *Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment*. Berlin, Heidelberg: Springer (Current Topics in Behavioral Neurosciences), pp. 123–139. doi:10.1007/7854_2010_47.

⁵
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. doi:10.1038/npp.2016.258.

³
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. doi:10.9758/cpn.2019.17.2.279.

⁹
Kishida, I. *et al.* (2004) 'Association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and functional polymorphisms of the dopamine D(2) receptor gene', *Molecular Psychiatry*, 9(3), pp. 293–298. doi:10.1038/sj.mp.4001422.

- 11
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. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12010109.
- Kumbier, E. (2020) 'History of Antipsychotics', in Riederer, P. *et al.* (eds) *NeuroPsychopharmacotherapy*. Cham: Springer International Publishing, pp. 1–14. doi:10.1007/978-3-319-56015-1_387-1.
- 46
LaFramboise, T. (2009) 'Single nucleotide polymorphism arrays: a decade of biological, computational and technological advances', *Nucleic Acids Research*, 37(13), pp. 4181–4193. doi:10.1093/nar/gkp552.
- 21
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. doi:10.1097/YPG.0b013e3282fb0019.
- 22
Lally, J. *et al.* (2016) 'Treatment-resistant schizophrenia: current insights on the pharmacogenomics of antipsychotics', *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 9, pp. 117–129. doi:10.2147/PGPM.S115741.
- 23
Laruelle, M. *et al.* (1999) 'Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases', *Biological Psychiatry*, 46(1), pp. 56–72. doi:10.1016/s0006-3223(99)00067-0.
- 6
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. doi:10.1016/s0006-3223(00)01117-3.
- 39
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. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.09.001.
- 39
3
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. doi:10.1176/appi.ajp.163.3.529.

- 3
Leucht, S. *et al.* (2009) 'Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis', *The Lancet*, 373(9657), pp. 31–41. doi:10.1016/S0140-6736(08)61764-X.
- 26
Lewis, C.M. *et al.* (2003) 'Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia', *American Journal of Human Genetics*, 73(1), pp. 34–48. doi:10.1086/376549.
- Lewis, S.W. and Buchanan, R.W. (2015) 'A brief history', *Fast Facts: Schizophrenia* [Preprint]. doi:10.1159/000491358.
- 65
Li, W.J. *et al.* (2012) 'Association of Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms with schizophrenia and negative symptoms in a Chinese population', *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159B(4), pp. 370–375. doi:10.1002/ajmg.b.32038.
- 12
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. doi:10.1146/annurev.clinpsy.032408.153506.
- 164
Litwin, T. *et al.* (2012) 'Association of Dopamine Receptor Gene Polymorphisms with the Clinical Course of Wilson Disease', *JIMD Reports*, 8, pp. 73–80. doi:10.1007/8904_2012_163.
- 50
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. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.04.016.
- 11
Lodge, D.J. and Grace, A.A. (2011) 'Hippocampal dysregulation of dopamine system function and the pathophysiology of schizophrenia', *Trends in Pharmacological Sciences*, 32(9), pp. 507–513. doi:10.1016/j.tips.2011.05.001.
- 20
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. doi:10.3390/cimb43020045.

- 24
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. doi:10.1016/0165-1781(95)02354-y.
- 57
Malhotra, N. *et al.* (2013) 'Metabolic syndrome in schizophrenia', *Indian journal of psychological medicine*, 35(3), pp. 227–240.
- 188
Maltais, J.-R. *et al.* (2015) 'Correlation between age and MMSE in schizophrenia', *International Psychogeriatrics*, 27(11), pp. 1769–1775. doi:10.1017/S1041610215000459.
- 199
Mankad, M.V. (ed.) (2010) *Clinical manual of electroconvulsive therapy*. 1st ed. Washington, DC: American Psychiatric Pub.
- 6
Marshall, C.R. *et al.* (2017) 'Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects', *Nature Genetics*, 49(1), pp. 27–35. doi:10.1038/ng.3725.
- 147
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. doi:10.1017/S1461145710000908.
- 2
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. doi:10.1016/j.pnpbp.2021.110493.
- 2
McCutcheon, R.A., Abi-Dargham, A. and Howes, O.D. (2019) 'Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms', *Trends in Neurosciences*, 42(3), pp. 205–220. doi:10.1016/j.tins.2018.12.004.
- 176
McCutcheon, R.A., Reis Marques, T. and Howes, O.D. (2020) 'Schizophrenia—An Overview', *JAMA Psychiatry*, 77(2), pp. 201–210. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.3360.
- 28
McDermott, C.M. *et al.* (2015) 'Estradiol replacement enhances fear memory formation, impairs extinction and reduces COMT expression levels in the

hippocampus of ovariectomized female mice', *Neurobiology of Learning and Memory*, 118, pp. 167–177. doi:10.1016/j.nlm.2014.12.009.

³⁴ 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. doi:10.1176/appi.ajp.163.3.478.

⁵¹ McDonnell, K.E. *et al.* (2018) 'Taq1A polymorphism and medication effects on inhibitory action control in Parkinson disease', *Brain and Behavior*, 8(7), p. e01008. doi:10.1002/brb3.1008.

² Meltzer, H.Y. and Stahl, S.M. (1976) 'The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: A Review*', *Schizophrenia Bulletin*, 2(1), pp. 19–76. doi:10.1093/schbul/2.1.19.

¹⁸² Michalczyk, A. *et al.* (2020) 'Association between DRD2 and ANKK1 polymorphisms with the deficit syndrome in schizophrenia', *Annals of General Psychiatry*, 19, p. 39. doi:10.1186/s12991-020-00289-0.

¹³ Miller, S.A., Dykes, D.D. and Polesky, H.F. (1988) 'A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells.', *Nucleic Acids Research*, 16(3), p. 1215.

²⁵ 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. doi:10.1038/sj.tpj.6500441.

⁶⁸ 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. doi:10.1016/j.schres.2009.08.013.

⁹⁶ Morgan, C. and Gayer-Anderson, C. (2016) 'Childhood adversities and psychosis: evidence, challenges, implications', *World Psychiatry*, 15(2), pp. 93–102. doi:10.1002/wps.20330.

- 10
Mubarik, A. and Tohid, H. (2016) 'Frontal lobe alterations in schizophrenia: a review', *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 38, pp. 198–206. doi:10.1590/2237-6089-2015-0088.
- 168
Murray, G.K. *et al.* (2021) 'Could Polygenic Risk Scores Be Useful in Psychiatry?: A Review', *JAMA Psychiatry*, 78(2), pp. 210–219. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.3042.
- 104
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. doi:10.1016/j.peptides.2005.04.025.
- 10
Neville, M.J., Johnstone, E.C. and Walton, R.T. (2004) 'Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1', *Human Mutation*, 23(6), pp. 540–545. doi:10.1002/humu.20039.
- 180
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. doi:10.3390/genes12081217.
- 18
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. doi:10.1038/s41598-020-67351-5.
- 23
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. doi:10.3390/ijms161226228.
- 10
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.
- 18
Oishi, K. *et al.* (2018) 'Vulnerable combinations of functional dopaminergic polymorphisms to late-onset treatment resistant schizophrenia', *PLoS ONE*, 13(11), p. e0207133. doi:10.1371/journal.pone.0207133.

- 16
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. doi:10.1007/s00406-020-01158-3.
- 121
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. doi:10.1186/s12888-020-02538-8.
- 181
P, O. *et al.* (1997) 'Developmental insanity or dementia praecox: was the wrong concept adopted?', *Schizophrenia research*, 23(2). doi:10.1016/S0920-9964(96)00110-7.
- 122
Pani, L., Porcella, A. and Gessa, G.L. (2000) 'The role of stress in the pathophysiology of the dopaminergic system', *Molecular Psychiatry*, 5(1), pp. 14–21. doi:10.1038/sj.mp.4000589.
- 22
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. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.3799.
- 80
Patel, J. and Marwaha, R. (2022) *Akathisia*, *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519543/> (Accessed: 23 June 2022).
- 5
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. doi:10.1016/j.ajhg.2017.01.017.
- 42
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. doi:10.1192/bjp.bp.111.101485.
- 25
Pennebaker, J.W. and Susman, J.R. (1988) 'Disclosure of traumas and psychosomatic processes', *Social Science & Medicine* (1982), 26(3), pp. 327–332. doi:10.1016/0277-9536(88)90397-8.

- Pickar, D. *et al.* (1990) ⁹² 'Neurochemical and neural mechanisms of positive and negative symptoms in schizophrenia', *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, 24, pp. 124–151. doi:10.1159/000418015.
- Pierzchlińska, A. *et al.* (2018) ⁷³ 'The impact of Apolipoprotein E alleles on cognitive performance in patients with Parkinson's disease', *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 52(4), pp. 477–482. doi:10.1016/j.pjnns.2018.04.003.
- Pinto, J.A.F. *et al.* (2018a) ¹³³ 'Prevalence of polymorphisms in the ANKK1, DRD2, DRD3 genes and metabolic syndrome in refractory schizophrenia', *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 26.
- Pinto, J.A.F. *et al.* (2018b) ¹⁰⁹ 'Prevalence of polymorphisms in the ANKK1, DRD2, DRD3 genes and metabolic syndrome in refractory schizophrenia', *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 26. doi:10.1590/1518-8345.2222.2983.
- Potkin, S.G. *et al.* (2020) ⁸⁶ 'The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research', *NPJ Schizophrenia*, 6, p. 1. doi:10.1038/s41537-019-0090-z.
- ¹⁷⁴ Powell, S.B. (2010) 'Models of Neurodevelopmental Abnormalities in Schizophrenia', *Current topics in behavioral neurosciences*, 4, pp. 435–481.
- ³ Provencher, H.L. and Mueser, K.T. (1997) 'Positive and negative symptom behaviors and caregiver burden in the relatives of persons with schizophrenia', *Schizophrenia Research*, 26(1), pp. 71–80. doi:10.1016/S0920-9964(97)00043-1.
- ²¹⁶
- ¹⁵⁹ Puglielli, L., Tanzi, R.E. and Kovacs, D.M. (2003) 'Alzheimer's disease: the cholesterol connection', *Nature Neuroscience*, 6(4), pp. 345–351. doi:10.1038/nn0403-345.
- ¹⁴⁴ 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. doi:10.1016/j.ajp.2022.103132.
- ⁸⁹ 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. doi:10.1038/s41398-020-0728-7.

35
Rajkowska, G., Selemon, L.D. and Goldman-Rakic, P.S. (1998) 'Neuronal and Glial Somal Size in the Prefrontal Cortex: A Postmortem Morphometric Study of Schizophrenia and Huntington Disease', *Archives of General Psychiatry*, 55(3), pp. 215–224. doi:10.1001/archpsyc.55.3.215.

152
Rajkumar, R.P. (2014) 'Prolactin and Psychopathology in Schizophrenia: A Literature Review and Reappraisal', *Schizophrenia Research and Treatment*, 2014, p. 175360. doi:10.1155/2014/175360.

57
Ramachandraiah, C.T., Subramaniam, N. and Tancer, M. (2009) 'The story of antipsychotics: Past and present', *Indian Journal of Psychiatry*, 51(4), pp. 324–326. doi:10.4103/0019-5545.58304.

118
Ramírez-Bello, J. *et al.* (2013) '[Single nucleotide polymorphisms (SNPs): functional implications of regulatory-SNP (rSNP) and structural RNA (srSNPs) in complex diseases]', *Gaceta Medica De Mexico*, 149(2), pp. 220–228.

53
Ramírez-Bello, J. and Jiménez-Morales, M. (2017) '[Functional implications of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in protein-coding and non-coding RNA genes in multifactorial diseases]', *Gaceta Medica De Mexico*, 153(2), pp. 238–250.

145
Rampino, A. *et al.* (2019) 'Antipsychotic Drug Responsiveness and Dopamine Receptor Signaling: Old Players and New Prospects', *Frontiers in Psychiatry*, 9. Available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2018.00702> (Accessed: 7 June 2022).

119
Ran, M.-S. *et al.* (2020) 'Mortality and suicide in schizophrenia: 21-year follow-up in rural China', *BJPsych Open*, 6(6), p. e121. doi:10.1192/bjo.2020.106.

33
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. doi:10.1186/s12991-021-00376-w.

33
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. doi:10.1186/s12991-021-00376-w.

6
Rapoport, J., Giedd, J. and Gogtay, N. (2012) 'Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012', *Molecular psychiatry*, 17(12), pp. 1228–1238. doi:10.1038/mp.2012.23.

66
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. doi:10.1007/s11682-015-9493-2.

116
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. doi:10.20517/jtgg.2018.26.

84
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. doi:10.1016/j.biopsych.2020.03.008.

162
Riecher-Rössler, A. (2017) 'Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses', *The Lancet Psychiatry*, 4(1), pp. 63–72. doi:10.1016/S2215-0366(16)30379-0.

2
Ripke, S. *et al.* (2014) 'Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci', *Nature*, 511(7510), pp. 421–427. doi:10.1038/nature13595.

Rosenbloom, M. (2002) 'Chlorpromazine and the Psychopharmacologic Revolution', *JAMA*, 287(14), pp. 1860–1861. doi:10.1001/jama.287.14.1860-JMS0410-6-1.

52
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. Available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyt.2020.563860> (Accessed: 9 June 2022).

126
Rössler, W. *et al.* (2005) 'Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders', *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 15(4), pp. 399–409. doi:10.1016/j.euroneuro.2005.04.009.

- 28
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.
- 13
Sáiz, P.A. *et al.* (2010) 'Genetic polymorphisms in the dopamine-2 receptor (DRD2), dopamine-3 receptor (DRD3), and dopamine transporter (SLC6A3) genes in schizophrenia: Data from an association study', *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34(1), pp. 26–31. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.09.008.
- 99
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. doi:10.4103/IJPSYM.IJPSYM_308_17.
- 137
Schreurs, V. and Vancampfort, D. (2009) 'Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review.', *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 8(1), pp. 15–22.
- 21
Schwab, S.G. and Wildenauer, D.B. (2013) 'Genetics of psychiatric disorders in the GWAS era: an update on schizophrenia', *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 263(2), pp. 147–154. doi:10.1007/s00406-013-0450-z.
- 14
Seeman, P. (2011) 'All Roads to Schizophrenia Lead to Dopamine Supersensitivity and Elevated Dopamine D2High Receptors', *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 17(2), pp. 118–132. doi:10.1111/j.1755-5949.2010.00162.x.
- 103
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. doi:10.1038/s41537-019-0087-7.
- 16
Serretti, A. *et al.* (2004) 'New antipsychotics and schizophrenia: a review on efficacy and side effects', *Current Medicinal Chemistry*, 11(3), pp. 343–358. doi:10.2174/0929867043456043.
- 156
Shastri, B.S. (2007) 'SNPs in disease gene mapping, medicinal drug development and evolution', *Journal of Human Genetics*, 52(11), pp. 871–880. doi:10.1007/s10038-007-0200-z.

45
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.

163
Sher, L. and Kahn, R.S. (2019) 'Suicide in Schizophrenia: An Educational Overview', *Medicina*, 55(7), p. 361. doi:10.3390/medicina55070361.

115
Sheu, J.-R. *et al.* (2019) 'A Critical Period for the Development of Schizophrenia-Like Pathology by Aberrant Postnatal Neurogenesis', *Frontiers in Neuroscience*, 13. Available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2019.00635> (Accessed: 9 June 2022).

17
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.

187
Shmukler, A.B. and Борисович, Ш.А. (2021) 'The Evolution of Approaches to Schizophrenia Diagnostics: from Kraepelin to ICD-11', *Consortium Psychiatricum*, 2(2), pp. 65–70. doi:10.17816/CP62.

32
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. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.4437.

71
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. doi:10.1093/schbul/sbv067.

6
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. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2414.

107
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. Available at:

<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyt.2020.00613> (Accessed: 10 June 2022).

100
Srivastava, K. *et al.* (2021) 'Effect of Catechol-O-Methyltransferase Genotype Polymorphism on Neurological and Psychiatric Disorders: Progressing Towards Personalized Medicine', *Cureus*, 13(9). doi:10.7759/cureus.18311.

30
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. doi:10.1176/ajp.155.12.1784.

196
14
Stahl, S.M. (2016) 'Mechanism of action of cariprazine', *CNS Spectrums*, 21(2), pp. 123–127. doi:10.1017/S1092852916000043.

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. doi:10.1017/S1092852918001013.

6
Sullivan, P.F., Kendler, K.S. and Neale, M.C. (2003) 'Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies', *Archives of General Psychiatry*, 60(12), pp. 1187–1192. doi:10.1001/archpsyc.60.12.1187.

179
Supekar, K. *et al.* (2018) 'Deficits in mesolimbic reward pathway underlie social interaction impairments in children with autism', *Brain*, 141(9), pp. 2795–2805. doi:10.1093/brain/awy191.

43
Suzuki, T. *et al.* (2012) 'Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review and recommendation', *Psychiatry Research*, 197(1), pp. 1–6. doi:10.1016/j.psychres.2012.02.013.

43
Suzuki, T. *et al.* (2015) 'Dopamine supersensitivity psychosis as a pivotal factor in treatment-resistant schizophrenia', *Psychiatry Research*, 227(2–3), pp. 278–282. doi:10.1016/j.psychres.2015.02.021.

41
Suzuki, Y. *et al.* (2013) 'Differences in plasma prolactin levels in patients with schizophrenia treated on monotherapy with five second-generation antipsychotics', *Schizophrenia Research*, 145(1), pp. 116–119. doi:10.1016/j.schres.2012.12.027.

- 190
Thakore, J.H. (2004) 'Metabolic disturbance in first-episode schizophrenia', *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 47, pp. S76-79. doi:10.1192/bjp.184.47.s76.
- 19
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. doi:10.1192/bjp.184.3.216.
- 62
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. doi:10.1503/jpn.210138.
- 150
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. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.0304.
- 6
Trépanier, M.O. *et al.* (2016) 'Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review', *Molecular Psychiatry*, 21(8), pp. 1009-1026. doi:10.1038/mp.2016.90.
- 26
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.
- 105
Uffelmann, E. *et al.* (2021) 'Genome-wide association studies', *Nature Reviews Methods Primers*, 1(1), pp. 1-21. doi:10.1038/s43586-021-00056-9.
- 3
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. doi:10.1016/S0920-9964(03)00181-6.
- 151
Vale, R. (2020) 'Schizophrenia in ICD-11: Comparison of ICD-10 and DSM-5', *Revista de Psiquiatria y Salud Mental (English Edition)*, 13(2), pp. 95-104. doi:10.1016/j.rpsmen.2020.01.002.

Vallejos-Vidal, E. ⁴⁴ *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. Available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fgene.2019.01406> (Accessed: 27 June 2022).

⁴² Vardanyan, R. and Hruby, V. (2016) ‘Chapter 6 - Antipsychotics’, in Vardanyan, R. and Hruby, V. (eds) *Synthesis of Best-Seller Drugs*. Boston: Academic Press, pp. 87–110. doi:10.1016/B978-0-12-411492-0.00006-7.

¹⁹¹ Ventriglio, A. *et al.* (2016) ‘Suicide in the Early Stage of Schizophrenia’, *Frontiers in Psychiatry*, 7. ¹⁵ Available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2016.00116> (Accessed: 9 June 2022).

⁹³ Woisey, 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. doi:10.1002/da.20517.

³⁶ 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. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9.

¹¹ 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. doi:10.1093/schbul/sby020.

¹⁷⁰ 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. doi:10.1038/s41380-022-01572-0.

⁷⁷ 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. doi:10.1186/s13195-021-00794-8.

91
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. doi:10.1186/1756-6606-3-25.

135
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. doi:10.1002/phar.1968.

58
White, T.P. *et al.* (2016) 'Dysfunctional Striatal Systems in Treatment-Resistant Schizophrenia', *Neuropsychopharmacology*, 41(5), pp. 1274–1285. doi:10.1038/npp.2015.277.

97
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. doi:10.1111/eip.12901.

WHO | About the Global Burden of Disease (GBD) project (2008). Available at: https://web.archive.org/web/20081027235541/http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/about/en/index.html (Accessed: 8 June 2022).

3
Woods, S.W. (2003) 'Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics', *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(6), pp. 663–667.

30
World Health Organization (1993) *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : diagnostic criteria for research*. World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37108> (Accessed: 7 June 2022).

5
Wu, S. *et al.* (2005) 'Response to chlorpromazine treatment may be associated with polymorphisms of the DRD2 gene in Chinese schizophrenic patients', *Neuroscience Letters*, 376(1), pp. 1–4. doi:10.1016/j.neulet.2004.11.014.

18
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. doi:10.1038/tpj.2015.61.

19
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. doi:10.1002/ajmg.b.32281.

Young, C.B., Reddy, V. and Sonne, J. (2021) *Neuroanatomy, Basal Ganglia, StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537141/> (Accessed: 23 June 2022).*

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. doi:10.1192/bjp.185.2.147.

Yu, T. *et al.* (2022) ‘The Prediction and Influential Factors of Violence in Male Schizophrenia Patients With Machine Learning Algorithms’, *Frontiers in Psychiatry*, 13. Available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyt.2022.799899> (Accessed: 9 June 2022).

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. doi:10.1016/j.schres.2020.04.025.

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. doi:10.1002/ajmg.b.32259.

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. doi:10.1176/appi.ajp.2018.17121363.

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. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09040598.

Zhang, Y. *et al.* (2014) ‘Metabolic syndrome in patients taking clozapine: prevalence and influence of catechol-O-methyltransferase genotype’, *Psychopharmacology*, 231(10), pp. 2211–2218. doi:10.1007/s00213-013-3410-4.

Zhao, C., Deng, W. and Gage, F.H. (2008) ‘Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis’, *Cell*, 132(4), pp. 645–660. doi:10.1016/j.cell.2008.01.033.

Zhen, J. ⁸¹ *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. doi:10.3389/fnagi.2017.00248.

¹⁴⁰ Zipursky, R.B. (2014) 'Why Are the Outcomes in Patients With Schizophrenia So Poor?', *The Journal of Clinical Psychiatry*, **75**(suppl 2), p. 22442. doi:10.4088/JCP.13065su1.05.

⁶⁹ Zivkovic, M. *et al.* (2013) 'The Association Study of Polymorphisms in DAT, DRD2, and COMT Genes and Acute Extrapyramidal Adverse Effects in Male Schizophrenic Patients Treated With Haloperidol', *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **33**(5), pp. 593–599. doi:10.1097/JCP.0b013e31829abec9.

²⁰ 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. doi:10.1016/j.psychres.2019.04.028.

⁶⁰ 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. doi:10.24869/psyd.2020.84.

¹⁷⁸ 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.


VII PRILOZI

Prilog 1

MMSE skala

Instrumenti kliničke procene u psihijatriji

MINI – MENTAL STATE SKALA PROCENE

		Ocena	Poeni
Orijentacija	Godina?	—	1
1. Koja je ovo	Godišnje doba?	—	1
	Datum?	—	1
	Dan (u nedelji)?	—	1
	Mesec?	—	1
2. Gde smo sada?	Država?	—	1
	Republika?	—	1
	Grad?	—	1
	Bolnica?	—	1
	Sprat?	—	1
Upamćivanje			
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
Paznja i računanje			
4. Sedmice u seriji (7, 14, 21, 28, 35). Dajte po jedan poen za svaki tačan odgovor. Ukupno pet odgovora. <i>Alternativa:</i> izgovorili unazad reč DRVEN.			— 5
Reprodukcija upamćenog			
5. Zatražite od pacijenta da imenuje tri objekta upamćena u zadatku br. 3. Za svaki tačan odgovor dajte jedan poen.			— 3
Jezik			
6. Pokažite olovku i sat. Izražite od pacijenta da imenuje objekte redom kojim pokazujete.			— 2
7. Tražite da pacijent ponovi: "nema ovaj, ovaj premda".			— 1
8. Zatražite da pacijent izviši 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. Zanimariti pravopisne greške).			— 1
11. Neka pacijent precrtá crtež. (Dati jedan poen ako su prikazane sve strane i uglovi i ako prekiopljani deo čini četvorougao).			— 1
			
UKUPNO:			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, ispitvanje 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, unapredjenje 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

MLNI 6

MINI MEĐUNARODNI NEUROPSIHIJATRIJSKI INTERVJU (MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW)

Prevod na srpskom jeziku 6.0.0.

DSM-IV

USA: D. Sheehan, J. Janavs, 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. I. 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, elektronički 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 univerzitete, neprofitne bolnice i državne institucije) mogu umnožavati MLNI instrument za sopstvenu kliničku ili istraživačku upotrebu.

UPOZORENJE

Ovim instrumentom smo želeli da elakiamo preciznu i tačnu procenu i praćenje pacijenata. Pre nego što se na osnovu, ovim upitnikom sakupljenih i obrađenih podataka, započne bilo kakva aktivnost sa pacijentom, sve podatke mora pregledati i interpretirati stručnjak u kliničkom radu. Ovaj instrument nije konstruisan sa namerom da nadomesti sveobuhvatno medicinsko i psihijatrijsko vrednovanje koje radi kvalifikovan lekar-psihijatar. Jedina nam je namera bila da konstruisemo „alat“ koji će osposobljenom osoblju 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 DSM-IV-TR	ICD-	PRIMARNA	VREMENSKI OKVIR	ZADO- VOLJAVA 10 KRITERIJUME	DIJAGNOZA
A	VELIKA DEPRESTIVNA EPIZODA		Sadašnja (prethodne 2 nedelje)	-	296.20-
296.26	Jedna	F32.x	Rekurentna		296.30-
296.36	Rekurentna	F33.x	Prošla		296.20-296.26
Jedna	F32.x				
B	SUICIDALNOST		Sadašnja (prethodnog meseca)	-	
			Rizik: Nizak /Srednji /Visok		

Prilog 4

Upitnik za kliničku procjenu

I Socio-demografski podaci

1. Šifra učesnika:
2. Datum intervjuja:
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 porađaja: 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, spefično _____
 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:

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)_____			

BPRS**Šifra ispitanika:**

Ocijenite stavke 1 do 14 na osnovu samoprocjene pacijenta tokom intervjua. Označiti sa „NA“ za simptome koji nisu 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	Umjeren o	Umjeren o 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 s 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 sugerišu 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 = Umjereni 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 napori 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 da računate. 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 naponi da se angažuje dolaze do 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 razmislite 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 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 = Umjereni 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 ŠKOLSKE 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/ide 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/ide 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 preuzimanje 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 = Umjeren 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.

8

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 – 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.

III. REKREACIJA (MOTIVACIJA I ZADOVOLJSTVO)

STAVKA 7: MOTIVACIJA ZA REKREATIVNE AKTIVNOSTI

U narednom dijelu razgovora ću Vam postaviti nekoliko pitanja u 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, korištenje 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 istrajnošću.

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, korištenje 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 (slijeganje) 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 proizvoditi 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 posljedica 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 rasprave 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, radnom 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. zaravljena afekat i eksplicitni govor, povremeno prisustvo paničnih napada) ILI srednje poteškoće u socijalnom, radnom 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 važće. 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=uošte 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 jeste, 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 jeste, 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, rođena je 1991. godine na Cetinju, u Crnoj Gori. ⁷ 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.

⁷ Autor je i koautor više naučnih radova objavljenih u časopisima koji se nalaze u međunarodnim i domaćim bazama podataka.

15%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	www.dragisamisovic.bg.ac.rs Internet	366 words — 1%
2	orca.cf.ac.uk Internet	273 words — < 1%
3	kclpure.kcl.ac.uk Internet	249 words — < 1%
4	www.mentalnozdravlje.ba Internet	247 words — < 1%
5	www.frontiersin.org Internet	228 words — < 1%
6	diposit.ub.edu Internet	221 words — < 1%
7	www.ucg.ac.me Internet	216 words — < 1%
8	psihijatri.me Internet	194 words — < 1%
9	link.springer.com Internet	190 words — < 1%
10	www.citethisforme.com Internet	

127 words — < 1%

11 [dokumen.pub](#)
Internet

126 words — < 1%

12 [hdl.handle.net](#)
Internet

125 words — < 1%

13 [scholar.sun.ac.za](#)
Internet

119 words — < 1%

14 [opus4.kobv.de](#)
Internet

95 words — < 1%

15 [papyrus.bib.umontreal.ca](#)
Internet

91 words — < 1%

16 [www.investigo.biblioteca.uvigo.es](#)
Internet

91 words — < 1%

17 [repozitorij.unizg.hr](#)
Internet

85 words — < 1%

18 [genesight.com](#)
Internet

81 words — < 1%

19 [edepositireland.ie](#)
Internet

79 words — < 1%

20 [repozitorij.mef.unizg.hr](#)
Internet

77 words — < 1%

21 [edoc.ub.uni-muenchen.de](#)
Internet

72 words — < 1%

22 [orca.cardiff.ac.uk](#)

Internet

70 words — < 1%

23 www.theses.fr
Internet

69 words — < 1%

24 d-nb.info
Internet

67 words — < 1%

25 etd.uwc.ac.za
Internet

53 words — < 1%

26 nbn-resolving.de
Internet

53 words — < 1%

27 iris.unige.it
Internet

52 words — < 1%

28 repositorio.uan.edu.co
Internet

52 words — < 1%

29 Andrea de Bartolomeis, Licia Vellucci, Annarita Barone, Mirko Manchia, Vincenzo De Luca, Felice Iasevoli, Christoph U. Correll. "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", *Pharmacology & Therapeutics*, 2022
Crossref

51 words — < 1%

30 onlinelibrary.wiley.com
Internet

49 words — < 1%

31 scicurve.com
Internet

49 words — < 1%

32 dspace.ut.ee

Internet

48 words — < 1%

33 psychiatryintel.com
Internet

46 words — < 1%

34 studydelusions.com
Internet

46 words — < 1%

35 Nebraska Symposium on Motivation, 2016.
Crossref

44 words — < 1%

36 eprints.gla.ac.uk
Internet

44 words — < 1%

37 open.uct.ac.za
Internet

44 words — < 1%

38 orbi.uliege.be
Internet

41 words — < 1%

39 oro.open.ac.uk
Internet

41 words — < 1%

40 psy-bonn.de
Internet

40 words — < 1%

41 www.nejm.org
Internet

40 words — < 1%

42 theses.gla.ac.uk
Internet

39 words — < 1%

43 www.elsevier.es
Internet

39 words — < 1%

44 Beatriz Regina Lima de Aguiar, Elaine Barros Ferreira, Ana Gabriela Costa Normando, Juliana F. Mazzeu et al. "Single nucleotide polymorphisms to predict acute radiation dermatitis in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis", *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2022 38 words — < 1%
Crossref

45 Frida Wickberg, Fabian Lenhard, Kristina Aspvall, Eva Serlachius et al. "Feasibility of internet-delivered cognitive-behavior therapy for obsessive-compulsive disorder in youth with autism spectrum disorder: A clinical benchmark study", *Internet Interventions*, 2022 38 words — < 1%
Crossref

46 ediss.uni-goettingen.de 38 words — < 1%
Internet

47 paduaresearch.cab.unipd.it 38 words — < 1%
Internet

48 qspace.library.queensu.ca 37 words — < 1%
Internet

49 www.tdx.cat 37 words — < 1%
Internet

50 www.eje-online.org 36 words — < 1%
Internet

51 Andrea Augustine, Catharine A. Winstanley, Vaishnav Krishnan. "Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease: From Bench to Bedside", *Frontiers in Neuroscience*, 2021 35 words — < 1%
Crossref

-
- 52 Biljana Simeunović-Patić. "Media stereotyping of vulnerable groups in Serbia", Politeia, 2021
Crossref 35 words — < 1%
-
- 53 etd.repository.ugm.ac.id
Internet 35 words — < 1%
-
- 54 www.campusarnau.org
Internet 35 words — < 1%
-
- 55 www.scilit.net
Internet 35 words — < 1%
-
- 56 www.studymode.com
Internet 34 words — < 1%
-
- 57 "Neuroproteomics as a Tool for Understanding Schizophrenia", Springer Science and Business Media LLC, 2022
Crossref 33 words — < 1%
-
- 58 Ang Li, Andrew Zalesky, Weihua Yue, Oliver Howes et al. "A neuroimaging biomarker for striatal dysfunction in schizophrenia", Nature Medicine, 2020
Crossref 33 words — < 1%
-
- 59 Mounir Gaidi, Kais Daoudi, Abdelaziz Tlili, Soumya Columbus et al. "Fast, highly sensitive and label free detection of small genetic sequences of DNA using novel Surface-Enhanced Raman Spectroscopy nanostructured sensor", Sensing and Bio-Sensing Research, 2021
Crossref 33 words — < 1%
-
- 60 hrcak.srce.hr
Internet 33 words — < 1%
-
- 61 vbs.rs

Internet

33 words — < 1%

62 www.nitrc.org

Internet

32 words — < 1%

63 Alejandra M Wiedeman, Constadina Panagiotopoulos, Angela M. Devlin. "Treatment-related weight gain and metabolic complications in children with mental health disorders: Potential role for lifestyle interventions", Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 2020

Crossref

31 words — < 1%

64 Calarco, Navona. "Multivariate Associations between White Matter and the Cognitions in Schizophrenia", University of Toronto (Canada), 2022

ProQuest

31 words — < 1%

65 Hang Xu, Yongjie Zhou, Jiesi Wang, Meihong Xiu, Dachun Chen, Weiwen Wang, Li Wang, Xiangyang Zhang. "Sex-dependent effect on the association of COMT Val158Met polymorphism with schizophrenia clinical symptoms and cognitive impairment", Research Square Platform LLC, 2021

Crossref Posted Content

31 words — < 1%

66 M. Latha, G. Kavitha. "Hermite transform and support vector machine based analysis of schizophrenia disorder in magnetic resonance brain images", International Journal of Biomedical Engineering and Technology, 2018

Crossref

31 words — < 1%

67 Harvey, Tara S.. "Mental Health Professionals Working in Prisons: Their Perspectives on the Quality and Availability of Treatment and Therapy for Mentally Ill Inmates", Walden University

30 words — < 1%

-
- 68 Lunsford-Avery, Jessica R., and Vijay A. Mittal. "Sleep Dysfunction Prior to the Onset of Schizophrenia: A Review and Neurodevelopmental Diathesis-Stress Conceptualization", *Clinical Psychology Science and Practice*, 2013. 30 words — < 1%
Crossref
-
- 69 www.pharmgkb.org 30 words — < 1%
Internet
-
- 70 Jose M. Rubio, Todd Lencz, Anita Barber, Ashley Moyett et al. "Striatal functional connectivity in psychosis relapse: A hypothesis generating study", *Schizophrenia Research*, 2021 29 words — < 1%
Crossref
-
- 71 Stijn Michielse, Iris Lange, Jindra Bakker, Liesbet Goossens et al. "Reward anticipation in individuals with subclinical psychotic experiences: A functional MRI approach", *European Neuropsychopharmacology*, 2019 29 words — < 1%
Crossref
-
- 72 bibliometria.ucm.es 29 words — < 1%
Internet
-
- 73 journals.viamedica.pl 29 words — < 1%
Internet
-
- 74 qdoc.tips 29 words — < 1%
Internet
-
- 75 www.biorxiv.org 29 words — < 1%
Internet
-
- 76 www.cardiff.ac.uk 29 words — < 1%
Internet

77	www.ncbi.nlm.nih.gov Internet	29 words — < 1%
78	academictree.org Internet	28 words — < 1%
79	aspire.surrey.ac.uk Internet	28 words — < 1%
80	penerbit.brin.go.id Internet	28 words — < 1%
81	Jie Zhen, Xiaochen Huang, Nicholas Van Halm-Lutterodt, Shengqi Dong, Weiwei Ma, Rong Xiao, Linhong Yuan. "ApoE rs429358 and rs7412 Polymorphism and Gender Differences of Serum Lipid Profile and Cognition in Aging Chinese Population", <i>Frontiers in Aging Neuroscience</i> , 2017 Crossref	27 words — < 1%
82	Kathryn Hill, Tania L. Roth. "Epigenetic Mechanisms in the Development of Behavior", Wiley, 2016 Crossref	27 words — < 1%
83	Riccardo De Giorgi, Philip J. Cowen, Catherine J. Harmer. "Statins in depression: a repurposed medical treatment can provide novel insights in mental health", <i>International Review of Psychiatry</i> , 2022 Crossref	27 words — < 1%
84	Umama Khan, Md Habibur Rahman, Md. Salauddin Khan, Md. Shahadat Hossain, Md Morsaline Billah. "Bioinformatics and network-based approaches for determining pathways, signature molecules,	27 words — < 1%

and drug substances connected to genetic basis of schizophrenia etiology", Brain Research, 2022

Crossref

85 eprints.utar.edu.my 27 words — < 1%
Internet

86 ourarchive.otago.ac.nz 27 words — < 1%
Internet

87 www.cambridge.org 27 words — < 1%
Internet

88 Fain, Rebekah. "Impact of Dopamine Synthesis Capacity in Midbrain Regions of Interest on Cognitive Stability and Flexibility in Older Adults", Brandeis University, 2021 26 words — < 1%
ProQuest

89 Xi - Yi Hu, Yu - Long Wu, Chao - Hui Cheng, Xiao - Xi Liu, Lan Zhou. "Association of Brain - Derived Neurotrophic Factor rs6265 G>A polymorphism and Post - traumatic Stress Disorder susceptibility: A systematic review and meta - analysis", Brain and Behavior, 2021 26 words — < 1%
Crossref

90 bs.wikipedia.org 26 words — < 1%
Internet

91 de.wikipedia.org 26 words — < 1%
Internet

92 en.wikipedia.org 26 words — < 1%
Internet

93 eprints.qut.edu.au 26 words — < 1%
Internet

94	sro.sussex.ac.uk Internet	26 words — < 1%
95	www.apa.org Internet	26 words — < 1%
96	www.nationalelfservice.net Internet	26 words — < 1%
97	Dspace.Stir.Ac.Uk Internet	25 words — < 1%
98	Fereshteh Aliasghari, Reza Mahdavi, Meisam Barati, Saba A. Nazm, Sepideh Yasari, Mortaza Bonyadi, Masoumeh Jabbari. "Genotypes of ANKK1 and DRD2 genes and risk of metabolic syndrome and its components: A cross-sectional study on Iranian women", <i>Obesity Research & Clinical Practice</i> , 2021 Crossref	25 words — < 1%
99	Girouard, Julie. "L'etude des correlations entre la vitesse de traitement de l'information, la severite des symptomes et le fonctionnement social chez les patients schizophares", Universite de Moncton (Canada), 2021 ProQuest	25 words — < 1%
100	Kosha Srivastava, Olive Ochuba, Jasmine K Sandhu, Tasnim Alkayyali et al. "Effect of Catechol-O-Methyltransferase Genotype Polymorphism on Neurological and Psychiatric Disorders: Progressing Towards Personalized Medicine", <i>Cureus</i> , 2021 Crossref	25 words — < 1%
101	Laurence Dion-Albert, Luisa Bandeira Binder, Beatrice Daigle, Amandine Hong-Minh, Manon Lebel, Caroline Menard. "Sex differences in the blood-brain	25 words — < 1%

barrier: implications for mental health", *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2022

Crossref

102 Martin Harrow, Thomas H Jobe, Liping Tong. 25 words — < 1%
"Twenty-year effects of antipsychotics in schizophrenia and affective psychotic disorders", *Psychological Medicine*, 2021

Crossref

103 Nathan Gock, Jordan Follett, Gordon L Rintoul, 25 words — < 1%
Timothy V Beischlag, Frank J.S. Lee. "Endosomal recycling and dopamine neurotransmission: Exploring the links between the retromer and Parkinson's disease", *Synapse*, 2022

Crossref

104 Palmiter, R.D.. "Is dopamine a physiologically 25 words — < 1%
relevant mediator of feeding behavior?", *Trends in Neurosciences*, 200708

Crossref

105 ictmag.vn 25 words — < 1%
Internet

106 psychcentral.com 25 words — < 1%
Internet

107 www.preprints.org 25 words — < 1%
Internet

108 Georgios Schoretsanitis, Katharina Stegmayer, 24 words — < 1%
Nadja Razavi, Andrea Federspiel et al. "Inferior frontal gyrus gray matter volume is associated with aggressive behavior in schizophrenia spectrum disorders", *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2019

Crossref

109 Marius H. Sneller, Nini de Boer, Sophie Everaars, Max Schuurmans, Sinan Guloksuz, Wiepke Cahn, Jurjen J. Luykx. "Clinical, Biochemical and Genetic Variables Associated With Metabolic Syndrome in Patients With Schizophrenia Spectrum Disorders Using Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review", *Frontiers in Psychiatry*, 2021 24 words — < 1%
Crossref

110 Morello, Francesca, and Juha Partanen. "Diversity and development of local inhibitory and excitatory neurons associated with dopaminergic nuclei", *FEBS Letters*, 2015. 24 words — < 1%
Crossref

111 Resztak, Justyna A.. "Genotype-By-Environment Interactions in the Immune System", *Wayne State University*, 2022 24 words — < 1%
ProQuest

112 docksci.com 24 words — < 1%
Internet

113 www.psiquiatriasevilla2013.org 24 words — < 1%
Internet

114 www.wjgnet.com 24 words — < 1%
Internet

115 Amalie C.M. Couch, Thomas Berger, Bjørn Hanger, Rugile Matuleviciute, Deepak P. Srivastava, Sandrine Thuret, Anthony C. Vernon. "Maternal immune activation primes deficiencies in adult hippocampal neurogenesis", *Brain, Behavior, and Immunity*, 2021 23 words — < 1%
Crossref

116 Andrea Palk, Judy Illes, Paul M Thompson, Dan J Stein. "ETHICAL ISSUES IN GLOBAL NEUROIMAGING GENETICS COLLABORATIONS", *NeuroImage*, 2020 23 words — < 1%
Crossref

117 Marine Inglebert, Martina Dettwiler, Kerstin Hahn, Anna Letko et al. "A living biobank of canine mammary tumor organoids as a comparative model for human breast cancer", Cold Spring Harbor Laboratory, 2022 23 words — < 1%
Crossref Posted Content

118 Shounan Lu, Zhilei Su, Wen Fu, Zhankun Cui, Xingming Jiang, Sheng Tai. "Altered expression of long non-coding RNA GAS5 in digestive tumors", *Bioscience Reports*, 2019 23 words — < 1%
Crossref

119 Yixiang Long, Xiaoliang Tong, Michael Awad, Shijun Xi, Yu Yu. "Violence, runaway, and suicide attempts among people living with schizophrenia in China: Prevalence and correlates", *PeerJ*, 2022 23 words — < 1%
Crossref

120 d-scholarship.pitt.edu 23 words — < 1%
Internet

121 irep.iium.edu.my 23 words — < 1%
Internet

122 nanopdf.com 23 words — < 1%
Internet

123 repository.ubn.ru.nl 23 words — < 1%
Internet

124 zmj.zsmu.edu.ua

125 Brandon K. Ashinoff, Nicholas M. Singletary, Seth C. Baker, Guillermo Horga. "Rethinking delusions: A selective review of delusion research through a computational lens", Schizophrenia Research, 2021 22 words — < 1%
Crossref

126 Cícero Augusto Costa Pereira. "Mediadores inflamatórios em perfil pródromo de psicose como potenciais biomarcadores", Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA), 2021 22 words — < 1%
Crossref Posted Content

127 Lana Ruvolo Grasser, Tanja Jovanovic. "Safety learning during development: Implications for development of psychopathology", Behavioural Brain Research, 2021 22 words — < 1%
Crossref

128 Subhannur Rahman, Iman Permana. "Penerimaan Keluarga Dalam Perawatan Orang Dengan Skizofrenia Di Masyarakat Banjar Kalimantan Selatan", DINAMIKA KESEHATAN JURNAL KEBIDANAN DAN KEPERAWATAN, 2020 22 words — < 1%
Crossref

129 Yi Liu, Bing Lang, Robert C. Smith, Guodong Wang et al. "Methylomic alteration in peripheral blood lymphocytes of prodromal stage and first-episode Chinese Han schizophrenia patients", Cold Spring Harbor Laboratory, 2021 22 words — < 1%
Crossref Posted Content

130 psychiatryinvestigation.org 22 words — < 1%
Internet

- 131 watermark.silverchair.com 22 words — < 1%
Internet
-
- 132 Александр Михайлович Резник, Георгий Петрович Костюк, Анна Юрьевна Морозова, Наталья Вячеславовна Захарова et al. "Проблемы предпосылок шизофрении по данным молекулярно-генетических исследований", *Health, Food & Biotechnology*, 2019 22 words — < 1%
Crossref
-
- 133 Jing Sun, Xiaoya Zhang, Qijie Cong, Cong Wang, Dong Chen, Yincheng Wang, Xiaowen Wang, Zhenghui Yi, Shengying Qin. "Generation of refractory schizophrenia patient-derived induced pluripotent stem cell line UJSi001-A", *Stem Cell Research*, 2019 21 words — < 1%
Crossref
-
- 134 Logan Z. J. Williams, Sean P. Fitzgibbon, Jelena Bozek, Anderson M. Winkler et al. "Structural and functional asymmetry of the neonatal cerebral cortex", *Cold Spring Harbor Laboratory*, 2022 21 words — < 1%
Crossref Posted Content
-
- 135 Paula Herrero, Israel Contador, Yaakov Stern, Bernardino Fernández-Calvo, Abraham Sánchez, Francisco Ramos. "Influence of cognitive reserve in schizophrenia: A systematic review", *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2020 21 words — < 1%
Crossref
-
- 136 digital.library.adelaide.edu.au 21 words — < 1%
Internet
-
- 137 estudogeral.sib.uc.pt 21 words — < 1%
Internet

138	orca-mwe.cf.ac.uk Internet	21 words — < 1%
139	srodev.sussex.ac.uk Internet	21 words — < 1%
140	tutorsonspot.com Internet	21 words — < 1%
141	www.cris.uns.ac.rs Internet	21 words — < 1%
142	www.epidemiio-ufpel.org.br Internet	21 words — < 1%
143	www.zora.uzh.ch Internet	21 words — < 1%
144	Abhiram Narasimhan Purohith, Shalaka Anand Chatorikar, Samir Kumar Praharaj, Rajeshkrishna Panambur Bhandary et al. "Efficacy and safety of maintenance electroconvulsive therapy (M-ECT) in treatment-resistant schizophrenia: A case series", Asian Journal of Psychiatry, 2022 Crossref	20 words — < 1%
145	Alexander Sebastian Hauser. "Personalized Medicine Through GPCR Pharmacogenomics", Elsevier BV, 2022 Crossref	20 words — < 1%
146	Ehsan Pishva, Gunter Kenis, Klaus Lesch, Jos Prickaerts, Harry Steinbusch, Daniel Hove, Jim Os, Bart Rutten. "Epigenetic epidemiology in psychiatry: A translational neuroscience perspective", Translational Neuroscience, 2012 Crossref	20 words — < 1%

147 Franberg, Olivia. "Mode of Action of Asenapine Vs. Other Antipsychotic Drugs: An Experimental Analysis", Karolinska Institutet (Sweden), 2021
ProQuest 20 words — < 1%

148 Kumar, Parvin. "Novel Blood Markers in Psychosis", Karolinska Institutet (Sweden), 2021
ProQuest 20 words — < 1%

149 Mushde Shakir, Anne E. Willems, Peter N. van Harten, Remko van Lutterveld, Diederik E. Tenback. "The effect on relapse rate and psychiatric symptomatology: Switching a combination of first- and second-generation antipsychotic polypharmacy to antipsychotic monotherapy in long-term inpatients with schizophrenia and related disorders. A pragmatic randomized open-label trial (SwAP trial)", Schizophrenia Research, 2022
Crossref 20 words — < 1%

150 Santiago G. Lago, Jakub Tomasik, Geertje F. van Rees, Marina Rubey et al. "Exploring cellular markers of metabolic syndrome in peripheral blood mononuclear cells across the neuropsychiatric spectrum", Brain, Behavior, and Immunity, 2021
Crossref 20 words — < 1%

151 repositorio.ual.es:8080
Internet 20 words — < 1%

152 www.textroad.com
Internet 20 words — < 1%

153 Bannai, Deepthi. "Retinal Cytoarchitectural Changes in Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Meta-Analysis and Exploratory Study.", Boston University, 2021
ProQuest 19 words — < 1%

-
- 154 Cynthia H. Lee, Duncan Sinclair, Maryanne O'Donnell, Cherrie Galletly, Dennis Liu, Cynthia Shannon Weickert, Thomas W. Weickert. "Transcriptional changes in the stress pathway are related to symptoms in schizophrenia and to mood in schizoaffective disorder", Schizophrenia Research, 2019
Crossref 19 words — < 1%
-
- 155 Paula S. Bolton, Margaret Knight, Lynne M. Kopeski. "Metabolic Syndrome: Psychiatric–Mental Health Nurses' Knowledge of Risks and Care Practices", Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services, 2016
Crossref 19 words — < 1%
-
- 156 Richard A. Stein. "chapter 5 Direct-to-Consumer Genetic Testing", IGI Global, 2011
Crossref 19 words — < 1%
-
- 157 Yaman, Sena. "Development of Magnetic Levitation-Based Sensitive Assays", Izmir Institute of Technology (Turkey), 2022
ProQuest 19 words — < 1%
-
- 158 pureadmin.uhi.ac.uk
Internet 19 words — < 1%
-
- 159 ucdigitalis.uc.pt
Internet 19 words — < 1%
-
- 160 www.skoltech.ru
Internet 19 words — < 1%
-
- 161 "Poisonous Plants and Phytochemicals in Drug Discovery", Wiley, 2020
Crossref 18 words — < 1%

162 Erich Studerus, Sarah Ittig, Katharina Beck, Nuria Del Cacho et al. "Relation between self-perceived stress, psychopathological symptoms and the stress hormone prolactin in emerging psychosis", Journal of Psychiatric Research, 2020 18 words — < 1%

[Crossref](#)

163 Laura E. Grover, Rebecca Jones, Nicholas J. Bass, Andrew McQuillin. "The differential associations of positive and negative symptoms with suicidality", Schizophrenia Research, 2022 18 words — < 1%

[Crossref](#)

164 Luiz Carlos S. Porto, Juliana da Silva, Karen Sousa, Mariana L. Ambrozio et al. " Evaluation of Toxicological Effects of an Aqueous Extract of Shells from the Pecan Nut (Wangenh.) K. Koch and the Possible Association with Its Inorganic Constituents and Major Phenolic Compounds ", Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2016 18 words — < 1%

[Crossref](#)

165 Milena Petrovic, Lidija Injac Stevovic. "Intergeneration Transmission of Violence in Forensic Patients With a Diagnosis of Schizophrenia and Psychosis: Was Parental Alcoholic Abuse a Significant Factor?", Frontiers in Psychiatry, 2021 18 words — < 1%

[Crossref](#)

166 Sandeep Grover, Kripa Shanker Kasudhan, Naveen Murali, Amol N. Patil, Smita Pattanaik, Subho Chakrabarti, Ajit Avasthi. "Pharmacometabolomics-guided clozapine therapy in treatment resistant schizophrenia: Preliminary exploration of future too near", Asian Journal of Psychiatry, 2022 18 words — < 1%

[Crossref](#)

167 Silvana Galderisi, Giulia M. Giordano. "We are not ready to abandon the current schizophrenia construct, but should be prepared to do so", *Schizophrenia Research*, 2021
Crossref 18 words — < 1%

168 Thomas D. Als, Mitja Kurki, Jakob Grove, Georgios Voloudakis et al. "Identification of 64 new risk loci for major depression, refinement of the genetic architecture and risk prediction of recurrence and comorbidities", *Cold Spring Harbor Laboratory*, 2022
Crossref Posted Content 18 words — < 1%

169 www.honestdocs.id
Internet 18 words — < 1%

170 www.nature.com
Internet 18 words — < 1%

171 www.news-medical.net
Internet 18 words — < 1%

172 www.physio-pedia.com
Internet 18 words — < 1%

173 www.samianttila.net
Internet 18 words — < 1%

174 www.vedeckekonference.cz
Internet 18 words — < 1%

175 Kyzar, Evan J.. "Histone Methylation Mechanisms in the Adult Brain After Adolescent Alcohol Exposure.", *University of Illinois at Chicago*, 2021
ProQuest 17 words — < 1%

176 Maria C. Lobo, Thomas S. Whitehurst, Stephen J. Kaar, Oliver D. Howes. "New and emerging treatments for schizophrenia: a narrative review of their pharmacology, efficacy and side effect profile relative to established antipsychotics", *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2021

17 words — < 1%

Crossref

177 Valerie J. Sydnor, Bart Larsen, Jakob Seidlitz, Azeez Adebimpe et al. "Intrinsic Activity Develops Along a Sensorimotor-Association Cortical Axis in Youth", *Cold Spring Harbor Laboratory*, 2022

17 words — < 1%

Crossref Posted Content

178 ouci.dntb.gov.ua

Internet

17 words — < 1%

179 Catarina Silva, Chloé Jover, David Da Fonseca, Francisco Esteves, Christine Deruelle. "Acting on observed social exclusion and pro-social behaviour in autism spectrum disorder", *Autism*, 2019

16 words — < 1%

Crossref

180 Marta Niewczas, Anna Grzywacz, Katarzyna Leźnicka, Krzysztof Chmielowiec et al. "Association between Polymorphism rs1799732 of DRD2 Dopamine Receptor Gene and Personality Traits among MMA Athletes", *Genes*, 2021

16 words — < 1%

Crossref

181 R.M. Murray, E. Bora, G. Modinos, A. Vernon. "Schizophrenia: A developmental disorder with a risk of non-specific but avoidable decline", *Schizophrenia Research*, 2022

16 words — < 1%

Crossref

182 annals-general-psychiatry.biomedcentral.com

Internet

16 words — < 1%

183 www.nice.org.uk
Internet

16 words — < 1%

184 www.termedia.pl
Internet

16 words — < 1%

185 www.unirepository.svkri.uniri.hr
Internet

16 words — < 1%

186 "The NIPS '17 Competition: Building Intelligent Systems", Springer Science and Business Media LLC, 2018
Crossref

15 words — < 1%

187 Alexander B. Shmukler. "The Evolution of Approaches to Schizophrenia Diagnostics: from Kraepelin to ICD-11", Consortium Psychiatricum, 2021
Crossref

15 words — < 1%

188 Yohannes Gebreegziabhere, Kassahun Habatmu, Awoke Mihretu, Matteo Cella, Atalay Alem. "Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review", European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 2022
Crossref

15 words — < 1%

189 impulse.qmul.ac.uk
Internet

15 words — < 1%

190 journals.sagepub.com
Internet

15 words — < 1%

191 Amanda Heloisa Santana da Silva. "Recaídas de pacientes no primeiro episódio psicótico e fatores

14 words — < 1%

192 Bartosz Bielecki, Claudia Mattern, Abdel M. Ghoumari, Sumaira Javaid et al. "Unexpected central role of the androgen receptor in the spontaneous regeneration of myelin", Proceedings of the National Academy of Sciences, 2016

13 words — < 1%

Crossref

193 Puzia, Megan. "Genetic Risk Factors for Suicide in Personality Pathology: Analysis of Candidate Gene Associations and Shared Genomic Segments", The University of Utah

13 words — < 1%

ProQuest

194 coek.info

Internet

13 words — < 1%

195 Karapandzin, Jelena. "ECOLOGICAL AWARENESS OF AGRICULTURAL PRODUCERS IN VOJVODINA AS A DETERMINANT OF APPLICATION OF AGROECOLOGICAL PRACTICES.", University of Novi Sad (Serbia), 2020

12 words — < 1%

ProQuest

196 Maria Judit Molnar, Idris János Jimoh, Helga Zeke, Ágnes Palásti, Marianna Fedor. "Early-Onset Schizophrenia With Predominantly Negative Symptoms: A Case Study of a Drug-Naive Female Patient Treated With Cariprazine", Frontiers in Pharmacology, 2020

12 words — < 1%

Crossref

197 Milankov, Andrijana. "Povezanost estara ftalne kiseline i sindroma policistianihi jajnika.", University of Novi Sad (Serbia), 2020

12 words — < 1%

ProQuest

198	Patel, Sejal. "Integrating Neuroimaging and Genetics Data in a Bioinformatics-Based Approach for the Study of Alzheimer's Disease.", University of Toronto (Canada), 2019 ProQuest	12 words — < 1%
199	academic.oup.com Internet	12 words — < 1%
200	assets.vu.nl Internet	12 words — < 1%
201	jamanetwork.com Internet	12 words — < 1%
202	nardus.mpn.gov.rs Internet	12 words — < 1%
203	repositorio.ufsm.br Internet	12 words — < 1%
204	revistascientificas.una.py Internet	12 words — < 1%
205	uvidok.rcub.bg.ac.rs Internet	12 words — < 1%
206	Dolinaj, Vladimir. "The Assessment of the Effectiveness of Airway Management in Pediatric ENT Surgery: Laryngeal Mask Versus Endotracheal Tube.", University of Novi Sad (Serbia), 2020 ProQuest	11 words — < 1%
207	Marshe, Victoria Sylvana. "Towards Precision Medicine: Characterizing and Predicting Antidepressant Remission Heterogeneity in Late-Life Depression Using Genetic Data", University of Toronto	11 words — < 1%

208 Miljevic, Milan. "Ekologija i značaj Lisice (*Vulpes Vulpes* L.) i sjakala (*Canis Aureus* L.) Kao Prirodnih Rezervoara Multilokularne Ehinokokoze i Drugih Intestinalnih Zoonoza Sa podruaja Vojvodine.", University of Novi Sad (Serbia), 2021
11 words — < 1%
ProQuest

209 Renée MG Verdiesen, Yvonne T van der Schouw, Carla H van Gils, WM Monique Verschuren et al. "Genome-wide association study meta-analysis identifies three novel loci for circulating anti-Müllerian hormone levels in women", Cold Spring Harbor Laboratory, 2020
11 words — < 1%
Crossref Posted Content

210 daffy.ufs.br
Internet
11 words — < 1%

211 epdf.pub
Internet
11 words — < 1%

212 phenomicdb.info
Internet
11 words — < 1%

213 www.med-sovet.pro
Internet
11 words — < 1%

214 www.odmfr.org
Internet
11 words — < 1%

215 Bosanac, Maja. "Perspektive Razvoja I Institucionalizacije Treće Misije Univerziteta", University of Novi Sad (Serbia), 2021
10 words — < 1%
ProQuest

216 Butler, Lucy. "Caregiver Wellbeing in Psychosis Services.", Canterbury Christ Church University (United Kingdom), 2021 10 words — < 1%
ProQuest

217 Central Functions of the Ghrelin Receptor, 2014. 10 words — < 1%
Crossref

218 Gábor Csukly, Ádám Szabó, Patrícia Polgár, Kinga Farkas, Gyula Gyebnár, Lajos R. Kozák, Gábor Stefanics. "Fronto-thalamic structural and effective connectivity and delusions in schizophrenia: a combined DTI/DCM study", Psychological Medicine, 2020 10 words — < 1%
Crossref

219 Jelaaa, Bojan. "Dijagnostički značaj i pouzdanost stereotaksijne biopsije u tretmanu pacijenata sa tumorima mozga.", University of Novi Sad (Serbia), 2020 10 words — < 1%
ProQuest

220 John Smythies. "The Role of Abnormalities Related to the One Carbon Cycle in Depression and Schizophrenia", Neuroscience and Medicine, 2012 10 words — < 1%
Crossref

221 Mabunda, Dirceu Henrique Paulo. "Electroconvulsive Therapy in Psychotic Patients : Interface Between Perceived Stress, Anxiety and Depression and the Clinical Outcome", Universidade do Minho (Portugal), 2021 10 words — < 1%
ProQuest

222 Maria Protsenko, Martta Kerkelä, Jouko Miettunen, Juha Auvinen et al. "Body mass index in the middle-aged offspring of parents with severe mental illness", Psychological Medicine, 2022 10 words — < 1%
Crossref

223 Radanovic, Danilo. "Efekti programa razvojne gimnastike na razvoj motoričkih vestina i sposobnosti i morfoloskih karakteristika dece predškolskog uzrasta.", University of Novi Sad (Serbia), 2020
ProQuest 10 words — < 1%

224 Sabrina Schneider, Thomas Juergen Bahmer, Florian Gerhard Metzger, Andreas Reif et al. "Quetiapine and flupentixol differentially improve anterior cingulate cortex function in schizophrenia patients: an event-related potential study", International Journal of Neuropsychopharmacology, 2013
Crossref 10 words — < 1%

225 Santiago G. Lago, Jakub Tomasik, Geertje F. van Rees, Nitin Rustogi et al. "Peripheral lymphocyte signaling pathway deficiencies predict treatment response in first-onset drug-naïve schizophrenia", Brain, Behavior, and Immunity, 2022
Crossref 10 words — < 1%

226 Savic-Sikoparija, Tatjana. "Korporativna odgovornost preduzeca u internom i eksternom komuniciranju", University of Novi Sad (Serbia), 2020
ProQuest 10 words — < 1%

227 Won Hee Jun, Gyungjoo Lee. "The significant mediators between depression and mental health recovery among community-dwelling people with a diagnosed mental disorder", Archives of Psychiatric Nursing, 2022
Crossref 10 words — < 1%

228 fedorabg.bg.ac.rs
Internet 10 words — < 1%

229 issuu.com

EXCLUDE QUOTES ON

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY ON

EXCLUDE SOURCES OFF

EXCLUDE MATCHES < 10 WORDS