

Povezanost terapijske rezistencije u oboljelih od shizofrenije i varijabilnosti gena DAT, SERT i MDR1/ABCB1

Bilić, Petar

Doctoral thesis / Disertacija

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:283963>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





Središnja medicinska knjižnica

Bilić, Petar (2014) *Povezanost terapijske rezistencije u oboljelih od shizofrenije i varijabilnosti gena DAT, SERT i MDR1/ABCB1*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/2164>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Petar Bilić

**Povezanost terapijske rezistencije u
oboljelih od shizofrenije i varijabilnosti
gena *DAT, SERT i MDR1/ABCB1***

DISERTACIJA



Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Petar Bilić

**Povezanost terapijske rezistencije u
oboljelih od shizofrenije i varijabilnosti
gena *DAT*, *SERT* i *MDR1/ABCB1***

DISERTACIJA

Zagreb, 2014.

Disertacija je izrađena u Klinici za psihijatriju Vrapče i Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelji rada su prof. dr. sc. Vlado Jukić, redoviti profesor psihijatrije na Katedri za psihijatriju Medicinskog fakulteta u Zagrebu i prof. dr. sc. Nada Božina, izvanredni profesor u Katedri za farmakologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

Osobitu zahvalu dugujem svojim mentorima, prof.dr.sc. Vladi Jukiću i prof.dr.sc. Nadi Božini, na velikoj podršci i poticaju te stručnim i znanstvenim savjetima u izradi doktorske disertacije.

Zahvaljujem kolegicama i kolegama psihijatrima koji su pomogli u tehničkom djelu istraživanja odabira pogodnih bolesnika za ovo istraživanje.

Osobitu zahvalnost dugujem svim ispitanicima koji su pristankom i sudjelovanjem doprinijeli ovom istraživanju.

Velika hvala mojoj obitelji koja je također nosila teret i uvijek davala potporu u izradi doktorske disertacije.

POPIS KRATICA I OZNAKA

ATP: Adenozin trifosfat

COMT: Katehol-O-metil transferaza

DA: Dopamin

DNK: Deoksiribonukleinska kiselina

DAT: dopaminski transporter

MDR1/ABCB1: polimorfizam gena višestruke rezistencije; engl. Multi drug resistance gene

1

DSM-IV: Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, četvrta revizija

GABA: Gamaaminomaslačna kiselina

χ^2 -test: Hi-kvadrat test

L alel: Dugački alel; engl. long allele

MKB-10: Međunarodna klasifikacija bolesti, deseta revizija

p: Statistička vjerojatnost

PANSS: Skala pozitivnih i negativnih psihotičnih simptoma

PCR: lančana reakcija polimerazom, engl. polymerase chain reaction

PET: pozitronska emisijska tomografija; engl. positron emission tomography

P-gp: P-glikoprotein

5-HTTLPR: Polimorfizam serotoninskog transportera, Polimorfna regija vezana za gen

5-HTT, engl. 5-HTT gene linked polymorphic region

S alel: Kratki alel; engl. short allele

SD: Standardna devijacija

5-HT: 5-hidroksitriptamin (serotonin)

SERT, 5-HTT, 5-HT transporter: Serotoninski transporter

SNP: Jednostavna zamjena baza, engl. single nucleotide polymorphism

SZO: Svjetska zdravstvena organizacija

TRS: Terapijski rezistentna shizofrenija

VNTR: Varijabilni broj ponavljajućih sljedova; engl. variable number of tandem repeats

SADRŽAJ:

Popis upotrijebljenih kratica

1. UVOD	1
1.1. Općenito o shizofreniji	1
1.1.1. Epidemiologija shizofrenije	2
1.1.2. Etiologija shizofrenije	3
1.1.3. Dijagnostički kriteriji shizofrenije	6
1.2. Terapijska rezistencija shizofrenije	8
1.3. Općenito o utjecaju genetike u shizofreniji	11
1.4. Dopaminski transporter	12
1.5. Serotoninski transporter	14
1.6. <i>MDR1/ABC1</i>	16
2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA	18
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	18
4. ISPITANICI I METODE	19
4.1. Ispitanici	19
4.2. Metode	21
4.3. Metode genotipizacije	23
4.4. Statistička obrada podataka	24
5. REZULTATI	25
5.1. Opis uzorka	25
5.2. Kliničke karakteristike svih ispitanika	27
5.3. Genetičke karakteristike svih ispitanika (<i>DAT</i> , <i>SERT</i> i <i>MDR1</i>)	32
5.4. Socio-demografske razlike terapijski rezistentnih i nerezistentnih bolesnika oboljelih od shizofrenije	37
5.5. Razlike u psihopatološkim kliničkim karakteristikama i društvenom funkcioniranju kod TRS i ne-RS bolesnika	40
5.6. Razlike u raspodjeli genotipova između skupine terapijski rezistentnih i nerezistentnih bolesnika oboljelih od shizofrenije	44
5.7. Rizični čimbenici za nastanak terapijske rezistencije u shizofreniji	50
5.8. Povezanost <i>SERT</i> i <i>DAT</i> s terapijskom rezistencijom u shizofreniji	58

5.9.	Povezanost polimorfizama <i>DAT</i> , <i>SERT</i> i <i>MDRI</i> i PANSS ljestvica	61
5.10.	Povezanost polimorfizama <i>DAT</i> , <i>SERT</i> i <i>MDRI</i> i suicidalnosti bolesnika	65
5.11.	Povezanost polimorfizama <i>DAT</i> , <i>SERT</i> i <i>MDRI</i> i agresivnosti bolesika	66
5.12.	Povezanost polimorfizama <i>DAT</i> , <i>SERT</i> i <i>MDRI</i> i GAF ljestvice	69
6.	RASPRAVA	70
6.1.	Ograničenja istraživanja	80
7.	ZAKLJUČCI	81
8.	KRATKI SADRŽAJ	82
8.1.	SUMMARY	83
9.	POPIS LITERATURE	84
10.	ŽIVOTOPIS	94
11.	PRILOZI	96
11.1.	Prilog A	96
11.2.	Prilog B	127
11.3.	Prilog C	128
11.4.	Prilog D	129
11.5.	Prilog E	131

1. UVOD

1.1. Općenito o shizofreniji

Shizofrenija je od davnina jedna od najtežih bolesti čovječanstva, te paradigma prave duševne bolesti. To je teški duševni poremećaj obilježen razdobljima aktivne psihoze i stalnim oštećivanjem osobnog, radnog i društvenog funkcioniranja, karakteriziran poremećajima opažanja, mišljenja, afekta i kognitivnih funkcija. Poremećaj se obično razvija u adolescenciji, iako se može javiti i u kasnijoj životnoj dobi. Prodromalni stadij, koji prethodi prvoj psihotičnoj epizodi, može trajati mjesecima ili godinama prije razvoja poremećaja. Također, individualno je različita duljina neliječene psihoze, no liječenje je uspješnije što je to razdoblje kraće. Shizofrenija je kroničan poremećaj u kojemu se izmjenjuju akutne epizode i djelomične ili potpune remisije. Shizofrenija je poremećaj koji s vremenom trajanja bolesti utječe na bolesnika u cijelosti, oštećujući ga kognitivno, izvršno, bihevioralno, emocionalno, te afektivno. Svaka nova akutna epizoda pogoršanja poremećaja dovodi do pogoršanja psihičkog stanja bolesnika s predominacijom negativnih simptoma u kasnijem tijeku poremećaja. Razina kroničkog oštećenja se kreće u širokom rasponu od blagog smanjenja sposobnosti suočavanja sa stresom do značajnih smanjenja sposobnosti u kojima osobe nisu sposobne započeti i organizirati uobičajene životne aktivnosti koje su potrebne za samostalno vođenje brige o samome sebi. Kronična oštećenja su vjerojatno razlog zbog čega je mnogo manje poznato slavni osoba koje su oboljele od shizofrenije u usporedbi s nekim drugim psihičkim poremećajima.

1.1.1. Epidemiologija shizofrenije

Stopa prevalencije shizofrenije u Hrvatskoj je 3.94/1000, a u svijetu iznosi između 0.6 i 17 na 1000 stanovnika, većinom između 3 i 10 na 1000 stanovnika[1-4]. U Hrvatskoj je registrirano oko 18000 bolesnika oboljelih od shizofrenije, od kojih je oko 15000 bolnički liječeno, a oko 4000 je u invalidskoj mirovini[5]. Stopa prevalencije shizofrenije u općoj populaciji procjenjuje se 1%[6]. Srednja dob kod početka bolesti u bolesnika oboljelih od shizofrenije iznosi 22.9-26.7 godina, a razlika među spolovima nije statistički značajna[1-3, 5].

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u razdoblju od 1965. godine do 1990. godine stopa incidencije shizofrenije je u Hrvatskoj konstantna i iznosi 0.21 na 1000 stanovnika i ne razlikuje se značajno obzirom na spol[3].

U najnovijem objavljenom Registru za psihoze Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2012.g. zabilježeno je da je skupina mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja na sedmom je mjestu u ukupnim hospitalizacijama u Hrvatskoj 2012. godine s udjelom od 6,8%. Prema broju korištenih dana bolničkog liječenja mentalni se poremećaji nalaze na prvom mjestu, s udjelom od 22,9%, u ukupnom broju dana bolničkog liječenja. U Hrvatskoj svaki 5. dan bolničkog liječenja koristio se za skupinu mentalnih poremećaja. Vodeći uzroci hospitalizacija iz skupine mentalnih poremećaja 2012. godine bili su mentalni poremećaji uzrokovani alkoholom s udjelom 19,6%, shizofrenija (14,9%), depresivni poremećaji (13,2%), reakcije na teški stres uključujući posttraumatski stresni poremećaj (8,0%) i mentalni poremećaji zbog oštećenja i disfunkcije mozga i tjelesne bolesti (6,9%) (slika 2). Međutim, prema broju korištenih dana bolničkog liječenja izrazito prednjači shizofrenija s udjelom od 28,4% u ukupnom broju dana bolničkog liječenja radi mentalnih poremećaja[3].

1.1.2. Etiologija shizofrenije

Patofiziološki mehanizmi i etiološki procesi koji dovode do razvoja shizofrenije nisu poznati. Niz istraživanja pokazuju značajnu ulogu genetskih čimbenika na razvoj shizofrenije, ali te su studije pokazale i značajnu ulogu neidentificiranih negenetskih faktora[6]. Sve je više epidemioloških podataka probira genoma na pojedine gene koji dovode do zaključka kako shizofrenija nije poremećaj uzrokovan jednim genom. Također, napušta se ideja o velikom utjecaju nekoliko gena na razvoj shizofrenije te se smatra kako u etiologiji shizofrenije značajnu ulogu ima više gena malog do umjerenog utjecaja koji svoj učinak ostvaruju kroz interakciju međusobno te s rizičnim faktorima[7]. Shizofrenija je složen genetički poremećaj koji ne pokazuje klasične Mendelove zakone nasljeđivanja. Učestalost shizofrenije je deset puta veća među srođnicima prvoga koljena oboljelih od shizofrenije u usporedbi s kontrolnim obiteljima bez oboljelih od shizofrenije[8]. Studije s posvojenjima (engl. adoption studies), imale su cilj rasvijetliti utjecaj genetičkih nasuprot okolinskih čimbenika etiologije shizofrenije no nisu uspjele dati jednoznačne odgovore, odnosno za razvoj shizofrenije značajnima su potvrđeni okolinski čimbenici u genetički predisponiranih osoba. Tako je poznato da je rizik za javljanje shizofrenije u jednojajčanih blizanaca neočekivanih 47% (očekivala se veća podudarnost), a u dvojajčanih blizanaca do 17% (značajno više od 1% kao u populaciji) te da se postotak rizika za javljanje shizofrenije smanjuje sa udaljavanjem u rodbinskim vezama[9].

Od neurokemijskih hipoteza ističu se sustavi dopamina, serotonina, glutamata i NMDA receptora, te GABA.

Hiperdopaminergična (dopaminergična) hipoteza razvoja shizofrenije je najistaknutija i temelji se na opažanju da lijekovi koji pojačavaju dopaminsku aktivnost (L-dopa, amfetamin, kokain) mogu inducirati paranoidni psihotični poremećaj, te da mogu pogoršati psihotične simptome[10]. S druge strane, antipsihotici koji se koriste u liječenju shizofrenije su

dopaminski antagonisti[11-14]. Postmortalno u oboljelih od shizofrenije pronađena je povećana razina dopaminskih receptora u strijatumu. Sofisticirani in vivo slikovni prikazi PET i SPECT otkrivaju direktnu povezanost dopamina sa shizofrenijom. PET snimke označenog fluoro-L-DOPAe, prekursora dopamina, prikazuju povećanu koncentraciju dopamina u oboljelih od shizofrenije koji još nisu psihofarmakološki liječeni. Također, SPECT snimanjem uočena je povećana količina otpuštenog dopamina u bazalnim ganglijima. Uočena povećana razina dopamina povezana je s pozitivnim simptomima shizofrenije [15-16]. Ipak, kao jedina dopaminska hipoteza ne daje cjelovite odgovore etiologije shizofrenije. Dopaminski sustav povezan je i s drugim neurotransmitterskim sustavima, serotoniniskim, glutamatnim, GABA... Disfunkcija jednoga transmitterskoga sustava utječe na disfunkciju drugoga transmitterskog sustava koji su svi međusobno povezani.

Druga vrlo značajna neurobiokemijska hipoteza razvoja shizofrenije je serotoninergička hipoteza koja je nastala još 1956.g. kada je primijećeno da halucinogen LSD utječe primarno na serotoniniski sustav. Obzirom da LSD proizvodi prvenstveno vidne halucinacije nasuprot slušnim halucinacijama, koje se prvenstveno pojavljuju u oboljelih od shizofrenije, serotoniniska hipoteza je s vremenom slabila. Novi, atipični antipsihotici - antipsihotici druge generacije, karakteristični su po svome afinitetu za serotoniniske 5-HT_{2A} receptore više nego za dopaminske receptore [11-12, 17]. Frontalni korteks i limbički sustav je bogato inerviran serotoninergičkim neuronima, a poznat je i modulatorni učinak serotoninergičkih neurona na dopaminergičke neurone. Postmortalno u oboljelih od shizofrenije nađene su povećane razine serotoninina u strijatumu mozga. Istraživanja s PET su otkrila povećanu gustoću 5-HT_{1A} receptora u kori velikog mozga u oboljelih od shizofrenije.

Druge značajne neurokemije hipoteze se odnose na glutamat i GABA. Naime, glutamat je u mozgu široko rasprostranjen i jedan od glavnih ekscitatornih neurotransmitera koji djeluje preko ionotropnih NMDA receptora, te preko metabotropnih receptora. Antagonisti NMDA

receptora, fenciklidin i ketamin, uzrokuju psihotične simptome. Za razliku od glutamata GABA receptori su inhibitorni. U liječenju shizofrenije, uz antipsihotičnu terapiju, često je ordinirana benzodiazepinska terapija jer pomaže smanjivanju psihotičnih simptoma shizofrenije zbog čega je nastala i spomenuta hipoteza shizofrenije.

Neurorazvojna hipoteza nastanka shizofrenije predmnijeva da poremećaj razvoja mozga uzrokuje pojavljivanje shizofrenije[18]. Oštećenje koje je nastalo mnogo prije pojave bolesti interferira sa dozrijevajućim procesima poput glijalne proliferacije i migracije, te dendritičke i aksonalne proliferacije, mijelinizacije [19]. Potporu neurorazvojnoj hipotezi daju nalazi povećanih ventrikula mozga te smanjenih mezolimbickih struktura u oboljelih od shizofrenije. Neurodegenerativna hipoteza razvoja shizofrenije temelji se na nastanku strukturnih i funkcionalnih poremećaja vidljivih tehnikama slikovnih prikaza, a koje govore u prilog neurodegenerativnom procesu sa progresivnim gubitkom neuronalnih funkcija [11-12]. Novije teorije smatraju kombinaciju neurorazvojne i neurodegenerativne hipoteze najprihvatljivijom iako svaka od njih može dominirati u određenom razdoblju bolesti.

1.1.3. Dijagnostički kriteriji shizofrenije

U Klasifikaciji mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja iz Međunarodne klasifikacije bolesti-deseta revizija (MKB-X)[20] simptomi su podijeljeni u slijedeće skupine, a koje imaju posebnu važnost u dijagnosticiranju shizofrenije.

Za dijagnozu shizofrenije potrebno je utvrditi minimalno jedan jasan simptom u navedenim skupinama od a) do d):

- a) jeka misli, umetanje ili oduzimanje misli i emitiranje misli
- b) sumanute ideje upravljanja, utjecaja ili pasivnosti, koje se jasno odnose na tijelo i kretanje udova, ili pak na specifične misli, postupke ili osjećaje; i sumanuto percipiranje
- c) halucinirani glasovi koji komentiraju bolesnikovo ponašanje, ili međusobno razgovaraju o njemu, ili pak druge vrste halucinatornih glasova koji potječu iz nekog dijela tijela
- d) trajne sumanute ideje druge vrste, kulturno neprimjerene i sasvim nemoguće, kao na primjer o vjerskom ili političkom identitetu, o nadljudskoj moći i sposobnostima (kao npr. sposobnost upravljanja meteorološkim pojavama ili komuniciranje s izvanzemaljskim bićima).

ili jasno izražene simptome iz najmanje dvije skupine navedene od e) do h):

- e) trajne halucinacije bilo kojeg modaliteta, praćene prolaznim ili poluuobličnim sumanutim idejama bez jasnog afektivnog sadržaja, precijenjenim idejama, ili uporno javljanje svakodnevno, tjednima ili mjesecima
- f) prekidi misli ili ubacivanje u tijek misli, što kao posljedicu ima nepovezan ili irelevantan govor, ili neologizme

- g) katatono ponašanje kao npr. uzbuđenje, zauzimanje neprirodnog položaja, voštana savitljivost, negativizam, mutizam i stupor
- h) "negativni" simptomi kao što su izrazita apatija, oskudan govor, tupost ili nesklad emocija, što obično uzrokuje socijalno povlačenje i pad socijalne efikasnosti. Mora biti jasno da nije riječ o posljedici depresije ili neuroleptične terapije
- i) dosljedna promjena ukupne kvalitete nekih aspekata osobnog ponašanja koje se izražava kao bitan gubitak interesa, besciljnost, pasivnost, zaokupljenost sobom i povlačenje iz društva

Za postavljanje dijagnoze shizofrenije, potrebno je da su navedeni simptomi prisutni u periodu jedan mjesec ili dulje.

Podtipovi shizofrenije su: paranoidni tip, dezorganizirani tip, katatoni tip, nediferencirani tip i rezidualni tip. Dijagnoza shizofrenije isključuje kratki psihotični poremećaj i shizofreniformni poremećaj[20].

1.2. Terapijska rezistencija shizofrenije

Pojava prvih antipsihotika 1950.g. znatno je promijenila liječenje shizofrenije omogućivši oboljelima suzbijanje simptoma te mnogo normalnije funkcioniranje i mnogo bolju kvalitetu života. U liječenju antipsihoticima pojavile su se nove poteškoće koje su bile povezane s neželjenim događajima i ograničenom učinkovitošću, odnosno kod određenog broja oboljelih od shizofrenije nije postignuto zadovoljavajuće poboljšanje psihičkog stanja. Tako je terapijska rezistencija oboljelih od shizofrenije (TRS) poznata od samih početaka liječenja antipsihoticima. Zbog toga je dolazilo do razvoja novih lijekova, a posljednjih nekoliko desetljeća suvremena psihijatrija je znatno unaprijeđena razvojem cijelog niza antipsihotika koji se razlikuju u podnošljivosti i učinkovitosti. Danas ciljevi liječenja nisu samo suzbijanje simptoma, nego i zaustavljanje napredovanja shizofrenije, poboljšanje kvalitete života, te reintegracija bolesnika u socijalnu zajednicu s ciljem doprinosa socijalnom kapitalu. Pri tome je uz odabir i uporabu najboljeg antipsihotika u odgovarajućoj dozi potrebno bolesniku omogućiti aktivno sudjelovanje u odlukama i liječenju, te holistički pristupati bolesniku koristeći sve raspoložive mogućnosti u razvijanju i što većem iskorištavanju zdravih dijelova ličnosti bolesnikovih znanih i skrivenih sposobnosti. Usprkos svemu navedenom iz literature je poznato kako kod 20-60% svih bolesnika koji boluju od shizofrenije nije moguće postići zadovoljavajući terapijski odgovor[12].

Ne postoji specifična psihopatologija koja se odnosi na TRS. Pojam terapijske rezistencije nije jasno definiran i često se isprepliće sa pojmom terapijskog odgovora (engl. treatment response) i pojmom kroniciteta poremećaja. Tako je loš terapijski odgovor liječenja shizofrenije jedan od definirajućih kriterija terapijske rezistencije oboljelih od shizofrenije [21] koju još karakteriziraju i prisutni negativni simptomi, kognitivni deficiti, društveno nefunkcioniranje.

Kronicitet je drugi važan pojam koji je nužno potrebno razgraničiti od pojma TRS. Naime, shizofrenija je kronični poremećaj koji napreduje do individualno različitog stupnja kliničkog pogoršanja, bez postignuća potpune remisije bolesti. Kronicitet karakterizira određeni terapijski odgovor kojega nema kod TRS bolesnika.

Na svjetskoj razini ne postoji jednoznačno prihvaćena definicija rezistencije već zajednički dogovor s približno sličnim kriterijima koji uključuju odgovarajuće liječenja u trajanju od najmanje četiri tjedna i s antipsihoticima iz najmanje dvije kemijskih skupina u odgovarajućoj dozi[22]. Svi zajednički kriteriji se odnose na zabilježenu terapijsku rezistenciju u povijesti bolesti, prisutne izražene sadašnje simptome i rezistenciju na sadašnju terapiju. Terapijsku rezistenciju oboljelih od shizofrenije 1988.g. definirao je Kane sa suradnicima za potrebe velike multicentričnog ispitivanja učinkovitosti klozapina [23], a koji su do danas često bili modificirani.

Mnogi bolesnici koji su proglašeni TRS nisu adekvatno psihofarmakološki, psihološki ili psihosocijalno liječeni i ti čimbenici moraju biti identificirani i ispravljani. Terapijska suradljivost je najvažniji čimbenik u identifikaciji neadekvatnog liječenja [24]. Također, komorbidne psihijatrijske i tjelesne dijagnoze, kao i neadekvatna društvena podrška su važni čimbenici koji mogu dovesti do neadekvatnog liječenja. TRS bolesnici su češće muškarci s manjom dobi oboljenja (manjom od 20 godina), s većom dužinom trajanja neliječene psihoze, većim brojem hospitalizacija, većim brojem psihotičnih epizoda, manje razdoblja remisije[25]. Među neurobiološkim značajkama TRS ističu se suvremenim slikovni prikazi mozga s povećanim volumenom ventrikula i veličinom sulkusa.

Psihofarmakološko liječenje TRS-a je dugoročni terapijski izazov. Atipični antipsihotici su se pokazali učinkovitijima u liječenju TRS-a[26]. Atipični antipsihotici predstavljaju heterogenu skupinu sa različitom učinkovitošću i neželjenim nuspojavama, a od atipičnih antipsihotika u liječenju TRS-a izdvajaju se klozapin, amisulpirid, olanzapin i risperidon [27]. Osim što su se

pokazali učinkovitijima u liječenju TRS-a atipični antipsihotici imaju manje nuspojava od tipičnih antipsihotika, kao što su simptomi ekstrapiramidnog sindroma i tardivne diskinezije. Klozapin je u mnogim istraživanjima pokazao boljim lijekom i od tipičnih i od atipičnih antipsihotika u liječenju TRS-a [28-29]. Međutim, i među oboljelima od TRS-a 40-70% bolesnika nema odgovarajući terapijski odgovor čak niti na klozapin [30]. Terapijski ciljane koncentracija klozapina u plazmi iznosi 350-500ng/mL što odgovara dozama 150-800mg klozapina dnevno [31]. Veće koncentracije klozapina u plazmi mogu smanjiti terapijsku učinkovitost i povećati rizik neželjenih pojava [31]. Dodavanje atipičnog antipsihotika klozapinu u liječenju TRS-a je često. Istraživanja pokazuju kako risperidon ili sulpirid uz kozapin mogu dodatno smanjiti simptome TRS-a, dok su istraživanja sa kombinacijom drugih atipičnih antipsihotika s klozapinom ograničena [32-33]. Kada kombinacija navedenih lijekove ne poluči zadovoljavajući terapijski odgovor u liječenju TRS-a preporučena je promjena liječenja klozapinom u drugi atipični antipsihotik, npr. olanzapin [34]. Jedna od mogućnosti liječenja je i kombinacija elektro-convulzivnog liječenja s kozapinom [35].

Obzirom da psihofarmakološko liječenje često puta nije dovoljno preporuča se TRS bolesnike i psihoterapijski liječiti. Među različitim modelima kombiniranog različitog psihofarmakološkog i psihoterapijskog liječenja izdvaja se kognitivno-bihevioralna terapija [36]. Glavni ciljevi kognitivno-bihevioralne terapije u liječenju TRS-a su poboljšanje razumijevanja i uvida bolesti, te usvajanje psihosocijalnih vještina.

1.3. Općenito o utjecaju genetike u shizofreniji

O genetičkoj osnovi shizofrenije vjerojatno se zna više nego kod drugih psihijatrijskih poremećaja. Danas prevladava mišljenje kako je shizofrenija neurorazvojni poremećaj u čijoj etiologiji značajno mjesto imaju međusobni utjecaji predispozicije više gene i okolišnih čimbenika. Primjena dostignuća iz područja genomike u proučavanju razvoja psihijatrijskih poremećaja je ograničena zbog složenosti procesa kroz koje geni utječu na psihijatrijske poremećaje. Nedostatna podudarnost između genotipa i fenotipa uočena je kod većine psihičkih poremećaja. Fenomeni kao što su penetracija (vjerojatnost ekspresije fenotipa u pojedinaca s genetičkom osjetljivošću), varijabilna ekspresija (varijacije u kliničkoj ekspresiji povezane s određenim genima), međudjelovanje gena s okolišnim čimbenicima (ekspresija genotipa samo u prisutnosti određenih okolišnih čimbenika), plejotropija (gen se istovremeno izražava s više različitih fenotipova), poligeni i oligogeni načini nasljeđivanja (istovremeni doprinos više gena u nasljeđivanju određenog fenotipa za razliku od mendelovih pravila o nasljeđivanju) karakteristični su za složene poremećaje kao što su psihički poremećaji [37]. Napredak u genomici nadmašuje naša dostignuća etioloških razumijevanja psihijatrijskih poremećaja. Danas je poznato kako genomika ima značajan utjecaj na apsorpciju, distribuciju, metabolizam, te ekskreciju psihofarmakoloških lijekova te na taj način utjecaj na individualni terapijski odgovor, potrebne doze lijekova, osjetljivost na lijekove, ishod liječenja, predviđanje nastanka rezistencije u liječenju [38]. Iako mnogi genski polimorfizmi utječu na farmakološki odgovor u ovom istraživanju usredotočili smo se na polimorfizme dopaminskog i serotoninskog sustava obzirom na značajnu ulogu u etiologiji nastanka shizofrenije te polimorfizam P-glikoproteina obzirom na već dokazan utjecaj na rezistenciju u liječenju u drugim granama medicine.

1.4. Dopaminski transporter (*DAT*)

Dopaminski transporter (u znanstvenoj literaturi poznat kao 'dopamine active transporter', 'DAT') je integralni protein stanične membrane neurona koji ima ulogu uklanjanja dopamina (i noradrenalina) iz sinaptičke pukotine nazad u aksonalni završetak gdje se dopamin ponovno pohranjuje u vezikularnu vrećicu spreman za ponovno otpuštanje.

Dopamin (3,4-dihidroksifenilamin) je monoaminski neurotransmiter (uključuje kateholamine i indolamine), odnosno kateholaminski neurotransmiter (uključuje dopamin, adrenalin i noradrenalin). Dopamin se sintetizira u dopaminskim neuronima i meduli nadbubrežne žlijezde iz L-Dope a za sintezu je potrebna esencijalna aminokiselina fenilalanin. Od ukupnog broja neurona u ljudskom mozgu, koji se procjenju na oko 86 milijardi, dopaminskih neurona ima relativno malo (oko 400 000), smješteni većinom u supstanciji nigri, ventralnom tegmentalnom području, stražnjem dijelu hipotalamusa, nucleus arcuatus-u i zoni incerti. Ipak, dopamin ima značajnu ulogu u mozgu, ali i u tijelu sisavaca.

U mozgu dopaminski sustav ima značajnu ulogu u motornom sustavu, motivaciji, kogniciji i otpuštanju hormona. Više je poznatih bolesti i poremećaja koji su povezani s dopaminskim sustavom, kao što su poremećaji iz kruga psihotičnog sindroma, Parkinsonova bolest, poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD), Tourette-ov sindrom, poremećaji sa sindromom ovisnosti, te kod mučnine i bolnih stanja.

Dopaminski transporter (*DAT*) je stoga, kao bjelančevina koja brzo uklanja dopamin iz sinaptičke pukotine i prekida daljnji prijenos signala, važan u spomenutim poremećajima. Osim toga, na funkcioniranje *DAT* djeluju i neka sredstva ovisnosti i lijekovi u liječenju tih poremećaja (metilfenidat, bupropion, amfetamin i kokain) [39].

Geni koji kodiraju *DAT* (*SLC6A3*, *DAT1*) imaju veću važnost za dopaminski fenotip od ostalih gena koji utječu na dopaminski fenotip (vezikularni monoaminski transporter, tirozinska hidroksilaza).

DAT pripada skupini transportnih bjelančevina ovisnih o natrijevom kloridu. Sastoji se od 12 transmembranskih domena, citoplazmatske amino- i karboksi-terminalne skupine, te velike glikozilirane vanstanične petlje. Gen SLC6A3 je dug oko 64 kpb, nalazi se na 5. kromosomu (5p15) i sastoji se od 15 eksona odvojenih s 14 introna [40-41]. Prvi, drugi i petnaesti ekson su nekodirajući. Na 5' kraju *DAT* nalazi se mjesto na kojemu započinje transkripcija [41-42], a na 3' kraju nekodirajućeg područja nalazi se različit broj ponavljajućih ulomaka od 40 pb (engl. *variable number tandem repeat*-VNTR). Polimorfizam VNTR *DAT* se kreće u rasponu od tri do 13 ponavljanja no najčešća su ona sa devet i deset ponavljanja [41]. Kako je polimorfizam smješten u nekodirajućoj regiji on ne utječe na strukturne i funkcionalne promjene nego na ekspresiju i gustoću proteina DAT [43].

U znanstvenoj literaturi postoje radovi koji polimorfizam gena dopaminskog sustava povezuju s rizičnim faktorima shizofrenije, a najveća su očekivanja kod polimorfizma gena *DAT*, DRD3 receptore, *COMT* i *SLC18A2* (VMAT2) [44]. Ipak, znanstvena istraživanja polimorfizma gena *DAT* nisu dala jednoznačne odgovore. Tako pojedini znanstveni radovi nisu pokazali povezanost shizofrenije i polimorfizma *DAT*-VNTR [45], no dokazana je povezanost -67T varijante promotorske regije gena *DAT* i shizofrenije [46]. Pojedini znanstveni radovi su pokazali povezanost polimorfizma gena *DAT* i ekstrapiramidnih neželjenih pojava uzrokovanih uzimanjem antipsihotika [47], dok drugi nisu pronašli takvu povezanost [48]. Nije jasno uočena povezanost polimorfizma gena *DAT* i terapijskog odgovora na liječenje risperidonom [49], te su potrebna daljnja istraživanja.

1.5. Serotoninski transporter (*SERT*)

Serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) je neurotransmiter perifernog i centralnog živčanog sustava. Serotonin se iz aksonskog završetka otpušta u sinaptičku pukotinu, a iz nje se uklanja pomoću serotoninskog transportera (*SERT*) koji na taj način regulira koncentraciju serotonina u sinaptičkoj pukotini. *SERT* ima visoki afinitet za serotonin, no također ima sposobnost transporta i dopamina. Slično dopaminskom transporteru *SERT* je Na-transporter, integralna bjelančevina stanične membrane lokalizirana na presinaptičkom neuronu [50]. *SERT* je ciljno mjesto djelovanja selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i drugih antidepresiva.

Serotoninski transporter (*SERT*) je integralna bjelančevina stanične membrane koja kroz nju prolazi 12 puta i pripada skupini monoaminskih transportera. Gen koji kodira *SERT* u znanstvenoj literaturi poznat je kao *SLC6A4* (engl. solute carrier family 6), nalazi se na 17. kromosomu, lokaciji 17q11.1–q12 [51]. Mutacije gena dovode do promjena u funkciji *SERT*-a. Polimorfizam promotorske regije gena *SERT* se sastoji od kratkih i dugih (short and long) ponavljanja. Kratka varijanta, koja se označava slovom „S“, sastoji se od 14 ponavljanja ulomaka od 43-pb. Ostale tri varijante od 16, 18 i 20 ponavljanja ulomaka od 22 pb ulomaka označavaju se slovom „L“. Poznato je da je kratka varijanta povezana s manjim prijepisom gena *SERT* i 50% manjom bazalnom aktivnosti *SERT*-a u in vitro uvjetima [52]. Druge poznate SNP mutacije pojedinih nukleotida *SERTPR* (serotonin-transporter-gene-linked polymorphic region) se označavaju rs25531, rs25532 i rs2020933. Mutacija rs25531, polimorfizam najbliži *SERTPR*, u kojoj su zamijenjene baze A za G utječe na promijenjenu transkripciju *SERT*-a. G alel rs25531 je u odnosu s dugim ponavljanjem sekvenci *SERTPR* i smanjuje transkripcijsku aktivnost više nego kratka ponavljanja sekvenci. Zbog te modulacije *SERTPR* s rs25531 rezultira da haplotipovi 'LA' imaju visoku transkripcijsku aktivnost a haplotipovi 'LG, SA, SG' imaju malu transkripcijsku aktivnost [53-54].

Polimorfizam promjenjive duljine ponavljajućih ulomaka (VNTR- engl. variable number of tandem repeats) *SERT*-a u funkcionalnom intronu 2 se označava *SERT*-in2. VNTR u drugom intronu (Stin2) je polimorfizam nekodirajuće regije (smještene izvan eksona) koji utječe na regulaciju genskog prijepisa. Postoje četiri polimorfizma ovog gena, te se polimorfizam sa 12 kopija 16 ili 17 pb ponavljajućeg elementa označava kao „l“ alel, a ostale varijante ovog gena (sa 9, 10, 11 kopija 16 ili 17 pb ponavljajućeg elementa) se označavaju kao „s“ alel [55-57]. Iako se intronski dijelovi ne prepisuju u RNA ipak polimorfizam ima ulogu u moduliranju prepisivanja pri čemu varijante s ‘l’ alelom imaju veći pojačavajući učinak prepisivanja nego varijante sa ‘s’ alelom [58]. Dokazano da je polimorfizam gena za *SERT* povezan s ishodom liječenja depresivnih poremećaja [59]. Istraživana je i povezanost gena *SERT* sa shizofrenijom. U pojedinim znanstvenim radovima dokazana je povezanost polimorfizma gena *SERT* s shizofrenijom [60-61], dok drugi nisu dokazali povezanost [62]. Dokazana je povezanost polimorfizma gena *SERT* s dobivanjem na tjelesnoj težini pri liječenju s antipsihoticima [63-64], te s antipsihoticima prouzročenim ekstrapiramidnim simptomima [47]. Nije jasno dokazana nepovezanost polimorfizma gena *SERT* s terapijskim odgovorom oboljelih od shizofrenije [62], te su potrebna dodatna istraživanja.

1.6. *MDR1/ABCBI*

MDR (engl. *Multiple drug resistance* ili *Multidrug resistance*), fenomen koji se odnosi na simultanu otpornost na različite lijekove. Bjelančevina odgovorna za učinak toga fenomena se označava kao *MDR1* ('multidrug resistance protein 1'), odnosno P-gp ili Pgp (permeability glycoprotein) ili *ABCBI* (ATP-binding cassette sub-family B member 1).

P-gp je 1971.g. otkrio Victor Ling koji se usredotočio na proučavanje rezistencije karcinoma na kemoterapeutike.

P-gp je transmembranska bjelančevina od 170 kDa (odnosno 130-180 kDa ovisno o vrsti na kojoj se nalazi i vrsti stanice na kojoj je lokaliziran) koja trošeći ATP izbacuje mnoge ksenobiotike ali i stanične metabolite [65]. Struktura P-gp je otkrivena 2009.g. s kristalografijom X-zrakama [66]. Na N-terminalnom dijelu (hidrofobnom) bjelančevine nadovezuje se šest transmembranskih dijelova koje se nastavljaju u jedan veći citoplazmatski dio koji veže ATP, a nakon njega se nastavlja drugih 6 transmembranskih dijelova bjelančevine koja završava hidrofilnim C-terminalnim krajem.

Iako se P-gp bjelančevina povezuje prvenstveno s karcinomskim stanicama koje su razvile rezistenciju na lijekove važno je naglasiti kako se P-gp nalazi i na stanicama različitih tkiva. Tako je otkriveno da se P-gp nalazi na apikalnim dijelovima staničnih membrana endotelne stanice enterocita, jejunuma i duodenuma, gdje regulira apsorpciju ksenobiotika. Dalje, P-gp se nalazi na stanicama hepatocita, gdje izlučuju ksenobiotike i metabolite stanica u žučnjak, na stanicama renalnih tubula, gdje izlučuju štetne tvari u urin [67]. P-gp se nalazi i na endotelnim stanicama kapilara mozga, na krvno-moždanoj barijeri, te tako smanjuje dostupnost lijekova u središnjem živčanom sustavu [68-69]. Otkrivena je veća ekspresija P-gp na kultiviranim stanicama koje su stekle rezistenciju na više lijekova za liječenje različitih karcinoma [70].

Gen za P-gp se nalazi na 7q21. Smatra se da brojni transkripcijski i posttranslacijski mehanizmi utječu na ekspresiju i funkciju P-gp.

Poznati su različiti polimorfizmi gena *ABCB1* gena [71], no najviše su istraživani polimorfizmi 3435C<T na eksonu 26 i 2677G<T/A na eksonu 21.

Polimorfizam 3435C<T gena *MDR1* povezuje se s ekspresijom i funkcijom P-gp Tako je dokazano da homozigoti za navedeni polimorfizam imaju značajno manje P-gpa u duodenumu i veću koncentraciju digoksina u plazmi [71]. Poznata je i različita međuetnička zastupljenost pojedinih varijanti ovog gena [72-73]. Ipak, istraživanja pokazuju kontradiktorne rezultate povezanosti T alela s funkcionalnošću P-gp s koncentracijom lijekova u plazmi [74-77]. Polimorfizam *MDR1* 2677GT/A dovodi do promjene aminokiseline i promjene funkcije P-gpa. Dokazana je povezanost polimorfizma gena za P-gp i terapijskog odgovora na liječenje antipsihoticima olanzapinom[78-79] i bromperidolom[80]. Istraživana je i povezanost polimorfizam gena za P-gp s neželjenim pojavama liječenja u vidu povišene razine prolaktina [81], pojave polidipsije-hiponatrijemije [82], tardivne diskinezije [83], te dobivanja na tjelesnoj težini [64].

2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Terapijska rezistencija u bolesnika oboljelih od shizofrenije uz psihosocijalne karakteristike povezana je s polimorfizmom gena *DAT*, *SERT*, i *MDR1/ABCB1*.

3. OPĆI CILJ I SPECIFIČNI CILJEVI

3.1. Opći cilj

Opći cilj je istražiti rizične čimbenike povezanosti nastanka terapijske rezistencije u bolesnika oboljelih od shizofrenije s varijabilnosti gena *DAT*, *SERT* i *MDR1* i psihosocijalnim karakteristikama.

3.2. Specifični ciljevi

Istražiti povezanost pozitivnih, negativnih, općih psihopatoloških kliničkih parametara i socijalnog funkcioniranja s varijabilnosti gena *DAT*, *SERT* i *MDR1/ABCB1* u bolesnika oboljelih od shizofrenije koji su rezistentni na antipsihotičko liječenje.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

U ispitivanje je metodom prigodnog uzorka uključeno 173 ispitanika oboljela od shizofrenije, koji se liječe u Klinici za psihijatriju Vrapče i koji zadovoljavaju slijedeće kriterije: (i) starosti su između 18 i 65 godina; (ii) shizofrenija je postavljena zadovoljavajući kriterije 10. revizije Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema i četvrte izdanja Dijagnostičkog i statističkog priručnika; (iii) bolesnici boluju od shizofrenije najmanje pet godina prije uključivanja u ispitivanje. Bolesnici nisu bili uključeni u ispitivanje ako imaju pridruženu drugu psihijatrijsku dijagnozu ovisnosti osim o nikotinu, ako boluju od epilepsije, neke druge neurološke bolesti ili kronične tjelesne bolesti ili ako imaju značajan poremećaj u rezultatima laboratorijskih pretraga. Ispitanici su prikupljeni od prosinca 2007.g. do lipnja 2011.g.

Svi ispitanici koji su zadovoljili kriterije uključivanja u ispitivanje su procijenjeni ljestvicama 'kliničkog općeg dojma-težine poremećaja' (engl. Clinical Global Impression-Severity; skraćeno CGI-S), 'kliničkog općeg dojma-poboljšanja poremećaja' (engl. Clinical Global Impression-Improvement; skraćeno CGI-I), 'pozitivnom i negativnom sindromskom ljestvicom' (engl. Positive and Negative Syndrome Scale, skraćeno PANSS) te ljestvicom 'opće razine funkcioniranja' (engl. Global Assessment of Functioning, skraćeno GAF). Sva ispitivanja navedenih skala učinio je pristupnik koji je prošao tečaj za ocjenu navedenim skalama. Prilikom ocjene ispitanika navedenim skalama ispitivač nije znao za rezultate genotipizacije. Ispitanici su zatim podijeljeni u dvije skupine, ovisno o zadovoljavanju kriterija za TRS. Za potrebe ovoga ispitivanja koristili su se modificirani kriteriji terapijske rezistencije bolesnika oboljelih od shizofrenije prema IPAP (engl. *The International Psychopharmacology Algorithm Project*) [84]:

1. Bez razdoblja dobrog funkcioniranja u društvu i na radnom mjestu zadnjih pet godina utvrđeno prema podacima prikupljenima iz medicinske dokumentacije.
2. Nezadovoljavajući terapijski odgovor na prethodno liječenje s barem dva različita antipsihotika iz dvije različite kemijske skupine, od kojih jedan mora biti klorzapin, u trajanju od najmanje 4 tjedna svaki u dozi koja odgovara liječenju od najmanje 400mg klorpromazina ili 5mg risperidona dnevno.
3. Nakon oba liječenja opisana u prethodnoj točki mora biti izražena umjereno do teško psihopatologija, posebice pozitivni simptomi: konceptualna dezorganizacija, sumnjičavost, sumanute ideje i halucinacije. Umjereno do teška psihopatologija navedenih simptoma mora biti utvrđena ocjenjivanjem ljestvice PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) s najmanjom ocjenom 3 za svaku navedenu česticu.

Nezadovoljavajući terapijski odgovor definiran je poboljšanjem simptoma manje od 20% mjerenih odgovarajućim skalama. Ukoliko su bolesnici nakon 30 dana bolničkoga liječenja i dalje ispoljavali psihopatološke elemente koji su PANSS ljestvicom ocijenjeni s ocjenom od najmanje 3 u česticama konceptualne dezorganizacije, sumnjičavosti, deluzija i halucinacija, te ako zadovoljavaju ostale navedene kriterije terapijske rezistencije svrstani su u ispitivanu skupinu. Svi ispitanici ispitivane skupine, TRS bolesnici, obavezno su liječeni u bolnici u razdoblju od najmanje 30 dana pri čemu su terapiju uzimali obavezno pred medicinskim osobljem kako bi se spriječila moguća terapijska nesuradljivost. Oni ispitanici koji na bilo koji način nisu zadovoljili kriterije TRS-a su svrstani u kontrolnu skupinu.

Svi ispitanici uključeni u istraživanje potpisali su informirani pristanak. Etičko povjerenstvo Psihijatrijske bolnice Vrapče i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu odobrilo je predloženo istraživanje.

4.2. Metode

Nakon što je bolesniku predloženo sudjelovanje u istraživanju, te nakon što je pročitao i potpisao informirani pristanak bolesnika se uključuje u istraživanje. Bolesnicima je tijekom istraživanja biti liječeni antipsihotikom od najmanje četiri tjedna u dozi koja odgovara najmanje 400mg klorpromazina biti ocijenjeni ljestvicom PANSS. Ako je izražena umjerena do teška psihopatologija simptoma konceptualne dezorganizacije, sumnjičavosti, sumanutih ideja i halucinacija (svaki simptom mora biti ocijenjen najmanjom ocjenom 3 u ljestvici PANSS), bolesnici će biti liječeni drugim antipsihotikom iz različite kemijske skupine u trajanju od najmanje četiri tjedna u dozi koja odgovara liječenju od najmanje 400mg klorpromazina, te će ponovno biti ocijenjeni ljestvicom PANSS. Jedan antipsihotik u dva navedena liječenja mora biti klopazinom. Ukoliko je i nakon drugog liječenja izražena umjerena do teška psihopatologija simptoma konceptualne dezorganizacije, sumnjičavosti, sumanutih ideja i halucinacija (svaki simptom mora biti ocijenjen najmanjom ocjenom 3 u ljestvici PANSS), te ako zadovoljavaju ostale modificirane kriterije terapijske rezistencije prema IPAP tada će bolesnici biti svrstani u ispitivanu skupinu.

Bolesnici kontrolne skupine će biti uključeni u istraživanje ukoliko ne zadovoljavaju navedene modificirane kriterije terapijske rezistencije prema IPAP, a nakon što im je predloženo sudjelovanje u ispitivanju i nakon što pročitaju i potpišu informirani pristanak. Bolesnici kontrolne skupine mogu biti ambulantno liječeni. Bolesnici će biti jednom ocijenjeni ljestvicom PANSS.

Svim ispitanicima uzeto je 10mL pune krvi sa EDTA, koja je na genotipizirana pod vodstvom prof.dr.sc.Nade Božine u Kliničkom zavod za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Bolesnici će biti procijenjeni, ljestvicom opće procjene funkcioniranja (*Global Assessment of Functioning Scale-GAF*). Iz povijesti bolesti bolesnika biti će prikupljeni sociodemografski podaci (dob, spol, bračno stanje, broj djece, obrazovanje,

zaposlenost, radna sposobnost, zajednica u kojoj živi, broj godina od postavljanje dijagnoze, broj hospitalizacija, ukupan broj dana bolničkog liječenja, te naslijeđe).

4.3. Metode genotipizacije

Za genotipizaciju je uzeto 10 ml pune krvi sa EDTA.

DNA je izdvojena makrometodom po Milleru [85-86]. Metoda se temelji se na lizi stanica te enzimskoj i kemijskoj ekstrakciji čime se uklanjaju stanični proteini, RNA i druge makromolekule, nakon čega slijedi precipitacija DNA alkoholom i otapanje u puferu.

Lančana reakcija polimeraze (engl. polymerase chain reaction) – PCR se temelji na enzimskom selektivnom uvišestručavanju ulomaka malih količina genomske DNA, mRNA ili drugih nukleinskih kiselina u prisutnosti polimeraze, ishodnica, deoksiribonukleotid-trifosfata i magnezij (II) iona. PCRs se provodi u 0,2 ml Ependorf epruvetama na Perkin Elmer DNA Thermal Cyclers 9600.

Polimorfizam duljine restrikcijskih ulomaka DNA (engl. restriction fragments length polymorphisms, RFLP) se temelji na utvrđivanju mjesta mutacije ulomaka PCR cijepanjem s pomoću restrikcijskih endonukleaza.

Za analizu polimorfizma *DAT-VNTR* provodit će se PCR metoda prema Vandenbergu i Linu [87-88].

Analiza polimorfizama *SERTPR-L/S* provodila se metodom PCR metoda koju je opisao Rauch [59].

Analiza polimorfizama *SERTin2-VNTR* provodila se metodom PCR prema Itou i sur. [89].

Za analizu polimorfizma 2677G>T/A u eksonu 21 i 3435C>T u eksonu 26 gena *MDR1/ABCB1*, primijenjena je metoda PCR u stvarnom vremenu [90-93].

4.4. Statistička obrada podataka

Razina statističke značajnosti postavljena je na 5% ($p < 0,05$) i u svim statističkim testovima korištena je u dvosmjernom (eng. *two-tailed*) obliku. Herdy-Weinbergov ekvilibrijum testiran je metodom po Markov-Chainu [94], dok je za razliku nejednakosti između parova lokusa nepoznate gametske faze korišteno testiranje omjera vjerojatnosti (engl. likelihood-ratio test) koristeći Arlequin verzija 3.5.1.2 [95]. Algoritam očekivanih i maksimalnih vrijednosti, ugrađen u navedeni program, korišten je u predviđanju učestalosti pojedinih haplotipova.

Razlike u kategorijskim varijablama između ispitivanih skupina analizirane su Fisherovim egzaktnim testom za binarne varijable, odnosno hi kvadrat testom za kategorijske varijable s više od dvije kategorije. Razina međusobne povezanosti pojedinih kategorijskih varijabli procijenjena je s phi koeficijentom. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli procijenjena je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Medijan i odgovarajući interkvartilni rasponi su korišteni u prikazu mjera centralne tendencije u slučajevima kad raspodjela podataka nije slijedila normalnu raspodjelu,. Razlike u medijanima vrijednosti između pojedinih skupina analizirane su Mann-Whitney U testom u slučajevima usporedbe dviju skupina, odnosno Kruskal-Wallis testom u slučajevima usporedbe tri ili više skupina. U univarijatnoj i multivarijatnoj predikciji terapijske rezistencije korištena je logistička regresija s omjerima izgleda i 95% intervalom pouzdanosti za svaku varijablu korištenu u modelu. Ukupni prediktivni model načinjen je uz korištenje *hierarchical backward elimination* pristupa [96] gdje je početni regresijski model sadržavao rizične čimbenike i sve mogućnosti genskih interakcija.

Statistička analiza je provedena pomoću statističkog programa SPSS for Windows, verzija 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

5. REZULTATI

5.1. Opis uzorka

U istraživanje je bilo uključeno 173 ispitanika oboljelih od shizofrenije, od kojih je 92 bolesnika (53.2%) zadovoljilo kriterije terapijske rezistentne shizofrenije (TRS) te su bili ispitivana skupina, a 81 bolesnik nije zadovoljio kriterije terapijske rezistencije shizofrenije (ne-TRS) te su u ovom istraživanju bili kontrolna skupina.

U socio-demografske karakteristike uključeni su: spol, dob, bračni status, oblik suživota, ostvareno potomstvo, obrazovanje, zaposlenje.

Od 173 ispitanika žena je bilo 89, a muškaraca 84.

Distribucija po dobi statistički se značajno razlikuje od normalne raspodjele (Kolmogorov – Smirnov test, $z = 0.081$, $P = 0.008$) pa je medijan i interkvartilni raspon upotrijebljen kao mjera središnje tendencije i varijabilnosti. Medijan dobi iznosio je 42 godine, a interkvartilni raspon iznosio je od 33 do 50 godina. Najmlađi ispitanik imao je 20 godina star, a najstariji ispitanik imao je 64 godine.

Od 173 bolesnika 118 (68.2%) ih je bilo neudatih/neoženjenih, u braku je bilo 32 bolesnika (18.5%), razvedenih bolesnika bilo je 17 (9.8%), a udovaca/udovica bilo je 6 bolesnika (3.5%).

Od 173 bolesnika 29 žive kao samci (16.8%), s roditeljima živi 82 bolesnika (47.4%), s bračnim drugom 18 bolesnika (10.4%), u domu za psihički oboljele osobe 29 bolesnika (16.8%) a u udomiteljskoj obitelji 15 bolesnika (8.7%).

Od 173 bolesnika 127 nema djecu, a od 46 bolesnika koji imaju djecu njih 20 (11.6%) imaju jedno dijete, isto toliko bolesnika (20, odnosno 11.6%) ima dvoje djece, dok 6 bolesnika (3.5%) ima troje ili više djece.

Od 173 bolesnika četvero (2.3%) nije imalo završenu osnovnu školu, 31 bolesnik (17.9%) je imalo završenu osnovnu školu, 112 bolesnika (64.7%) je imalo završenu srednju školu, a 26 bolesnika (15%) je imalo završen fakultet.

Od 173 bolesnika 38 je bilo zaposleno (22.0%), nezaposleno je bilo 35 bolesnika (20.2%), a čak 100 bolesnika je bilo u mirovini (57.8%). Distribucija po godinama radnog iskustva također se statistički značajno razlikuje od normalne raspodjele (Kolmogorov – Smirnov test, $z = 0.160$, $P = 0.001$), te su medijan i interkvartilni raspon upotrijebljen kao mjera središnje tendencije i varijabilnosti. Medijan radnoga iskustva iznosi 5.5 godina a (interkvartilni raspon) iznosi od 1-15.3 godina. Najkraće radno iskustvo je 0 godina, a najdulje radno iskustvo iznosi 33 godine.

5.2. Kliničke karakteristike svih ispitanika

U kliničke karakteristike svih ispitanika uključeni su: godina oboljenja (dijagnosticiranja poremećaja), duljina trajanja poremećaja izražena u godinama, broj poznatih hospitalizacija, ukupan broj dana hospitalizacija, broj antipsihotika s kojim su bolesnici liječeni u ekvivalent dozi klorpromazina većoj od 400 mg/dan, te ukupan broj antipsihotika s kojim su bolesnici liječeni (uključivo kada je doza antipsihotika bila manja od ekvivalent doze klorpromazina od 400 mg/dan), liječenje dugodjelujućim parenteralnim pripravkom antipsihotika, liječenje biperidenom, očuvana ili izgubljena poslovna sposobnost, zabilježeno agresivno ponašanje, zabilježena suicidalnost, te procjena ljestvicama 'kliničkog općeg dojma-težine poremećaja' (engl. Clinical Global Impression-Severity; skraćeno CGI-S), 'kliničkog općeg dojma-poboljšanja poremećaja' (engl. Clinical Global Impression-Improvement; skraćeno CGI-I), 'pozitivnom i negativnom sindromskom ljestvicom' (engl. Positive and Negative Syndrome scale, skraćeno PANSS) te ljestvicom 'opće razine funkcioniranja' (engl. Global Assessment of Functioning, skraćeno GAF).

137 bolesnika (79.2%) liječeno je biperidenom, a 120 bolesnika (69.4%) liječeno je dugodjelujućim parenteralnim pripravkom antipsihotika.

U tablici 1. prikazane su kliničke karakteristike shizofrenije ispitanika, odnosno raspodjela po godinama oboljenja (dijagnosticiranja poremećaja), duljini trajanja poremećaja izražena u godinama, broj poznatih hospitalizacija, ukupan broj dana hospitalizacija, broj antipsihotika s kojim su bolesnici liječeni u ekvivalent dozi klorpromazinea većoj od 400 mg/dan, te ukupan broj antipsihotika s kojim su bolesnici liječeni (uključivo kada je doza antipsihotika bila manja od ekvivalent doze klorpromazinea od 400 mg/dan).

Tablica 1. Kliničke karakteristike shizofrenije svih bolesnika

	K-S P	median (IQR)	najmanje	najviše
Godina oboljenja	0.008	27 (22-32)	14	51
Duljina bolesti (godine)	<0.001	13 (6.5-20)	2	35
Broj hospitalizacija	<0.001	5 (2-11.5)	1	74
Ukupan broj dana hospitalizacija	<0.001	390 (109.5-963.5)	14	4321
Liječeni s brojem različitih				
antipsihotika u ekvivalentnoj dozi	<0.001	4 (3-6)	1	10
>=400mg klorpromazinea				
Ukupan broj različitih antipsihotika	<0.001	5 (4-7)	1	12

Kratice: K - S P – K - S P – razina statističke značajnosti za normalnost raspodjela kontinuiranih varijabli koristio se Kolmogorov – Smirnov testa; IQR – interkvartilni raspon

Od 173 bolesnika uključena u ispitivanje 111 (64.2%) je imalo očuvanu poslovnu sposobnost, dok je 62 ispitanika (35.8%) imalo izgubljeno poslovnu sposobnost.

Od svih bolesnika 117 njih (67.6%) nije imalo pokušaj suicida i negirali su suicidalna razmišljanja, dok je 56 bolesnika (32.4%) imalo pokušaj suicida ili su potvrđivali postojanje suicidalnih razmišljanja. U 96 bolesnika (55.5%) zabilježeno je agresivno ponašanje tijekom trajanja poremećaja, dok 77 bolesnika (44.5%) nije ispoljavalo agresivnost.

U tablici 2. prikazane su vrijednosti izmjerenih parametara kliničkog općeg dojma poremećaja za sve ispitanike u kojoj je vidljiva raspodjela težine i poboljšanja poremećaja-shizofrenije. Poboljšanje je praćeno samo kod bolesnika koji su zadovoljili kriterije terapijske rezistencije.

Tablica 2. Ljestvica 'kliničkog općeg dojma – težine i poboljšanja poremećaja

	n (%)
CGI – S	
nije bolestan	9 (5.2)
granično bolestan	46 (26.6)
blago bolestan	24 (13.9)
umjereno bolestan	39 (22.5)
značajno bolestan	48 (27.7)
teško bolestan	7 (4.0)
ukupno	173 (100.0)
CGI – I	
minimalno poboljšanje	14 (15.2)
bez promjene	75 (81.5)
minimalno pogoršanje	3 (3.3)
ukupno	92 (100.0)

Kratice: CGI-S –ljestvica 'kliničkog općeg dojma-težine poremećaja' (engl. Clinical Global Impression-Severity; skraćeno CGI-S); CGI-I – ljestvica 'kliničkog općeg dojma-poboljšanja poremećaja' (engl. Clinical Global Impression-Improvement; skraćeno CGI-I); n – broj; % – postotak

U tablici 3. prikazane su vrijednosti procijenjene pozitivne i negativne sindromske ljestvice za sve ispitanike. Podaci ocjene PANSS-a i CGI-a su sukladni, odnosno zbroj bodova ljestvice PANSS odgovara procijenjenoj ocjeni težine poremećaja prema ljestvici CGI-S [97].

Tablica 3. Pozitivna i negativna sindromska ljestvica

	N	K-S P	median (IQR)	min	max
PANSS 1					
pozitivna podljestvica	173	<0.001	17 (9-21)	7	29
negativna podljestvica	173	<0.001	20 (12-22)	8	30
opća psihopatološka podljestvica	173	<0.001	34 (27-43)	20	58
ukupan zbroj bodova	173	<0.001	72 (48-85)	38	112
PANSS 2					
pozitivna podljestvica	99	0.004	18 (16-20)	12	26
negativna podljestvica	99	0.048	19 (17-22)	11	29
opća psihopatološka podljestvica	99	0.003	38 (33-43)	25	61
ukupan zbroj bodova	99	0.200	76 (68-82)	56	115

Kratice: K - S P – K - S P – razina statističke značajnosti za normalnost raspodjela kontinuiranih varijabli koristio se Kolmogorov – Smirnov testa; IQR – interkvartilni raspon; PANSS 1 – Pozitivna i negativna sindromska ljestvica mjerena na početku uključivanja u ispitivanje; PANSS 2 – Ljestvica pozitivnih i negativnih psihotičnih simptoma mjerena nakon najmanje mjesec dana bolničkog liječenja;

U tablici 4. prikazane je vrijednosti procijenjene ljestvice opće razine funkcioniranja za sve ispitanike. Procjena GAF-a s manje od 50 bodova se smatra nesposobnošću za rad.

Tablica 4. Ljestvica opće razine funkcioniranja

	n (%)
GAF	
90-81 simptomi su odsutni ili minimalni	15 (8.7)
80-71 simptomi su prolazni ako su prisutni	35 (20.2)
70-61 blagi simptomi	15 (8.7)
60-51 umjereni simptomi	11 (6.4)
50-41 ozbiljni simptomi	10 (5.8)
40-31 neka oštećenja u testiranju realiteta ili u komunikaciji	37 (21.4)
30-21 ozbiljna oštećenja u komunikaciji ili prosudbi	47 (27.2)
20-11 opasnost od samoozljeđivanja ili ozlijede drugih	3 (1.7)
ukupno	173 (100.0)

Kratice: GAF – ljestvica opće razine funkcioniranja (engl. General Assessment of Functioning Scale, skraćeno GAF); n – broj; % – postotak

5.3. Genetičke karakteristike svih ispitanika (*MDR1*, *DAT* i *SERT*)

U tablici 5. prikazane su raspodjele genotipova *DAT* i *MDR1* gena. Polimorfizmi *DAT* su prikazani na dva načina, u raspodjeli prema dobivenim podacima, te na način da su podaci grupirani ovisno o većem ili manjem broju ponavljajućih ulomaka nasuprot 9/10 i 9/11.

Tablica 5. Raspodjela genotipova *DAT* i *MDR1*

	N	(%)
<i>DAT</i>-VNTR		
6/6	2	(1.2)
9/9	12	(6.9)
9/10	64	(37.0)
9/11	1	(0.6)
10/10	92	(53.2)
10/12	2	(1.2)
total	173	(100.0)
<i>DAT</i>-VNTR		
10/10 or 10/12	94	(54.3)
9/10 or 9/11	65	(37.6)
9/9 or 6/6	14	(8.1)
total	173	(100.0)
<i>MDR1</i> -2677G<T/A		
GG	62	(35.8)
GT	84	(48.6)
TT	24	(13.9)
TA	2	(1.2)
GA	1	(.6)
<i>MDR1</i> -2677G<T/A		
GG	62	(35.8)
GT or GA	85	(49.1)
TT or TA	26	(15.0)
<i>MDR1</i> -3435C<T		
CC	52	(30.1)
CT	85	(49.1)
TT	36	(20.8)

Kratice: n – broj; % – postotak; *DAT*-VNTR – varijabilni broj ponavljajućih sljedova dopaminskog transportera; *MDR* – gen višestruke rezistencije (engl. Multi-drug resistance)

U tablici 6. je prikazana raspodjela genotipova promotorske i intronske regije serotoninskog transportera. Polimorfizmi promotorske regije podijeljeni su ovisno o razini ekspresije te gotovo polovica svih ispitanika izražava polimorfizam i *SERT*PR i *SERT*-in2 sa srednjom ekspresijom.

Tablica 6. Raspodjela genotipova *SERT*PR i *SERT*-in2

	n	(%)
<i>SERT</i>PR		
niska ekspresija (S/S; Lg/Lg; S/Lg)	45	(26.0)
srednja ekspresija (La/Lg; La/S)	80	(46.2)
visoka ekspresija (La/La)	48	(27.7)
ukupno	173	(100.0)
<i>SERT</i>-in2		
ll	61	(35.3)
ls	81	(46.8)
ss	31	(17.9)
ukupno	173	(100.0)

Kratice: n – broj; % – postotak; *SERT*-PR – polimorfizam promotorske regije serotoninskog transportera; *SERT*-in2 – polimorfizam intronske regije serotoninskog transportera.

U tablici 7. su prikazani aleli promatranih gena. Više od polovice ispitanika izražava „divlji“, nemutirani alel polimorfizma *MDR1* 2677G<T/A, *MDR1* 3435C<T, dok je polimorfizam *DAT*-VNTR s10 ponavljanja sekvenci najčešći.

Tablica 7. *MDR1* 2677G<T/A, *MDR1* 3435C<T, *DAT*-VNTR, *SERT*-PR i *SERT*-in2 aleli

	n	(%)
<i>MDR1</i> 2677G<T/A		
G	209	(60.4)
T	134	(38.7)
A	3	(0.9)
ukupno	346	(100.0)
<i>MDR1</i> 3435C<T		
C	189	(54.6)
T	157	(45.4)
ukupno	346	(100.0)
<i>DAT</i>-VNTR		
6	4	(1.2)
9	89	(25.7)
10	250	(72.3)
12	2	(0.6)
11	1	(0.3)
ukupno	346	(100.0)
<i>SERT</i>PR		
La	176	(50.9)
S or Lg	170	(49.1)
ukupno	346	(100.0)
<i>SERT</i>-in2		
l	203	(58.7)
s	143	(41.3)
ukupno	346	(100.0)

Kratice: n – broj; % – postotak; *DAT*-VNTR – varijabilni broj ponavljajućih sljedova dopaminskog transportera; *MDR* – gen višestruke rezistencije (engl. Multi-drug resistance); *SERT*PR – polimorfizam promotorske regije serotoninskog transportera; *SERT*-in2 – polimorfizam intronske regije serotoninskog transportera.

Iz tablice 8. vidljivo se da se TRS i ne-TRS bolesnici statistički značajno razlikuju po dobi (Mann-Whitney $U = 3000.5$; $z = -2.087$; $P = 0.0037$; $AUC = 0.41$), gdje su TRS bolesnici statistički značajno stariji od ne-TRS bolesnika. Navedena razlika je ograničenje studije.

Statistički značajna razlika između TRS i ne-TRS bolesnika našla se kod načina suživota (životnih zajednica) oboljelih od shizofrenije ($\chi^2 = 54.836$; $df = 4$; $P < 0.001$; Cramer's phi = 0.563). TRS bolesnici češće žive u domovima za psihički oboljele i u udomiteljskim obiteljima, dok ne-TRS bolesnici češće žive sami, s roditeljima ili sa supružnikom.

Tablica 8. Razlike u socio-demografskim karakteristikama između ispitivane (TRS) i kontrolne (ne – TRS) skupine.

	TRS		ne-TRS		P; učinak
	n	(%)	N	(%)	
Dob u godinama †	44	(36.3-50)	38	(31.3-49)	0.037; 0.41
Spol					
muški	43	(46.7)	41	(50.6)	0.649
ženski	49	(53.3)	40	(49.4)	
ukupno	92	(100.0)	81	(100.0)	
Bračni status					
samac	66	(71.7)	52	(64.2)	0.068
oženjen	11	(12.0)	21	(25.9)	
razveden	10	(10.9)	7	(8.6)	
udovac	5	(5.4)	1	(1.2)	
ukupno	92	(100.0)	81	(100.0)	
Djeca					
nemaju	69	(75.0)	58	(71.6)	0.730
imaju	23	(25.0)	23	(28.4)	
ukupno	92	(100.0)	81	(100.0)	
Životno zajedništvo					
sam	4	(4.3)	25	(30.9)	<0.001; 0.563
s roditeljima	41	(44.6)	41	(50.6)	
s bračnim drugom	5	(5.4)	13	(16.0)	
u domu za psihički oboljele	27	(29.3)	2	(2.5)	
u udomiteljskoj obitelji	15	(16.3)	0	(0.0)	
ukupno	92	(100.0)	81	(100.0)	

Kratice: IQR = interkvartilni raspon; P = Mann-Whitney U test za kontinuirane varijable u slučaju usporedbe dvije skupine, Fisher egzaktni test za nominalne varijable s više od dvije

kategorije; χ^2 test za nominalne varijable sa više od dvije kategorije, razina statističke značajnosti ili vjerojatnosti greške tipa I (α); učinak – standardizirana mjera učinka za statistički značajne rezultate; AUC (područje ispod krivulje) za Mann-Whitney U test, Cramerov (ϕ) za χ^2 test.

† Median (interkvartilni raspon)

5.4. Socio-demografske razlike terapijski rezistentnih i nerezistentnih bolesnika oboljelih od shizofrenije

U tablici 9 vidljive su statistički značajne razlike u odnosu na obrazovanje ($\chi^2 = 11.59$; $df = 2$; $P = 0.003$; Cramer's phi = 0.259) te TRS bolesnici češće imaju završenu osnovnu školu ili manje dok ne-TRS bolesnici češće imaju završen fakultet.

Dalje, statistički značajna razlika nađena je u odnosu na radni status ($\chi^2 = 57.205$; $df = 2$; $P < 0.001$; Cramer's phi = 0.575) gdje su TRS bolesnici češće umirovljeni, a ne-TRS bolesnici su češće zaposleni ili u statusu nezaposlene osobe (Mann-Whitney U = 2580; $z = -2.799$; $P = 0.005$; AUC = 0.38). Također, TRS bolesnici statistički značajno imaju manje godina radnog staža u usporedbi s ne-TRS bolesnicima.

Table 9. Razlike u edukaciji, statusu zaposlenja, godinama radnog staža između TRS i ne-TRS skupine

	TRS		Ne-TRS		P; učinak
	n	(%)	n	(%)	
Obrazovanje					
osnovna škola ili manje	26	(28.3)	9	(11.1)	0.003; 0.259
srednja škola	58	(63.0)	54	(66.7)	
fakultet	8	(8.7)	18	(22.2)	
ukupno	92	(100.0)	81	(100.0)	
Radni status					
zaposlen	4	(4.3)	34	(42.0)	<0.001; 0.575
nezaposlen	11	(12.0)	24	(29.6)	
umirovljen	77	(83.7)	23	(28.4)	
ukupno	92	(100.0)	81	(100.0)	
Radni staž u godinama †	3.5	(0-12.3)	8	(2-18.5)	0.005; 0.38

Kratice: IQR = interkvartilni raspon; P = Mann-Whitney U test za kontinuirane varijable u slučaju usporedbe dvije skupine, χ^2 test za nominalne varijable sa više od dvije kategorije, razina statističke značajnosti ili vjerojatnosti greške tipa I (α); učinak – standardizirana mjera učinka za statistički značajne rezultate; AUC (područje ispod krivulje) za Mann-Whitney U test, Cramerov (ϕ) za χ^2 test.

† Median (interkvartilni raspon)

Statistički značajna razlika između TRS i ne-TRS skupine nađena je kod liječenja biperidenom (Fisher Exact $P < 0.001$; $\Phi = 0.461$) i antipsihoticima u depo obliku (Fisher Exact $P < 0.001$; $\Phi = 0.482$), gdje su TRS bolesnici češće liječeni biperidenom i antipsihotikom u depo obliku. Naime, iz medicinske dokumentacije često se nije mogao vidjeti pravi razlog ordiniranja biperidena, iako je u kliničkoj praksi uobičajena ordinacija navedenog lijeka kod pojave, ali i kod prevencije ekstrapiramidnih nuspojava.

Duljina poremećaja je statistički značajno veća kod TRS bolesnika (Mann-Whitney $U = 2652$; $z = -3.275$; $P = 0.001$; $AUC = 0.36$).

Također, TRS bolesnici imaju statistički značajno veći broj hospitalizacija (Mann-Whitney $U = 743$; $z = -9.112$; $P < 0.001$; $AUC = 0.10$), i veći ukupan broj hospitalizacija (Mann-Whitney $U = 705.5$; $z = -9.189$; $P < 0.001$; $AUC = 0.09$), u usporedbi s ne-TRS bolesnicima.

TRS bolesnici u usporedbi s ne-TRS bolesnicima liječeni su s većim brojem različitih antipsihotika u ekvivalentnoj dozi od ≥ 400 mg klorpromazina (Mann-Whitney $U = 550$; $z = -9.787$; $P < 0.001$; $AUC = 0.07$), a isto tako liječeni su s ukupno većim brojem različitih antipsihotika bez obzira na dozu (Mann-Whitney $U = 563$; $z = -9.717$; $P < 0.001$; $AUC = 0.08$).

U tablici 10. vidljivo je kako TRS bolesnici imaju statistički značajno veći broj hospitalizacija, ukupan broj dana hospitalizacija, da su liječeni sa većim brojem antipsihotika u dozi većoj od ekvivalent doze od 400mg klorpromazina dnevno, te da su češće liječeni parenteralnim dugodjelujućim antipsihotikom, te da su češće liječeni biperidenom.

Tablica 10. Razlike u kliničkim obilježjima između TRS i ne-TRS bolesnika.

	TRS		ne-TRS		P; učinak
	n	(%)	n	(%)	
Dob oboljenja †	27	(22-32)	28	(22-32)	0.866
Trajanje poremećaja u godinama †	14	(9-21.8)	9	(5.5-17.5)	0.001; 0.36
Broj hospitalizacija †	10.5	(5.3-17.8)	2	(1-4)	<0.001; 0.10
Ukupan broj dana hospitalizacija †	832.5	(491-1672.8)	114	(77-247.5)	<0.001; 0.09
Broj različitih antipsihotika s kojim su liječeni u ekvivalentnoj dozi \geq 400mg klorpromazina †	6	(5-6.8)	3	(2-4)	<0.001; 0.07
Ukupan broj različitih antipsihotika s kojima su liječeni †	7	(6-8)	3	(3-4)	<0.001; 0.08
Liječeni biperidenom					
nisu	3	(3.3)	33	(40.7)	<0.001; 0.461
jesu	89	(96.7)	48	(59.3)	
ukupno	92	(100.0)	81	(100.0)	
Liječeni depo oblikom antipsihotika					
nisu	9	(9.8)	44	(54.3)	<0.001; 0.482
jesu	83	(90.2)	37	(45.7)	

Kratice: IQR = interkvartilni raspon; P = Mann-Whitney U test za kontinuirane varijable u slučaju usporedbe dvije skupine, Fisher egzaktni test za nominalne varijable s više od dvije kategorije; χ^2 test za nominalne varijable sa više od dvije kategorije, razina statističke značajnosti ili vjerojatnosti greške tipa I (α); učinak – standardizirana mjera učinka za statistički značajne rezultate; AUC (područje ispod krivulje) za Mann-Whitney U test, Cramerov (ϕ) za χ^2 test.

† Median (interkvartilni raspon)

5.5. Razlike u psihopatološkim kliničkim karakteristikama i društvenom funkcioniranju kod TRS i ne-RS bolesnika

U tablici 11. prikazane su statistički značajne razlike TRS i ne-TRS bolesnika u odnosu na procjenu ljestvice 'opće razine funkcioniranja' (engl. General Assessment of Functioning, skraćeno GAF) (χ^2 test = 118.677; df = 7; $P < 0.001$; Cramer' phi = 0.828) gdje su TRS bolesnici procijenjeni sa težim i ozbiljnim simptomima ljestvice GAF, a ne-TRS bolesnici su procijenjeni s minimalnim ili blagim simptomima iste ljestvice. Ovi rezultati su vjerojatno posljedica neučinkovitosti terapije kod TRS bolesnika.

Tablica 11. Razlike u ljestvici opće razine funkcioniranja kod TRS i ne-TRS bolesnika.

	TRS		Ne-TRS		P; učinak
	n	(%)	n	(%)	
GAF †	7	(6-7)	2	(2-3)	<0.001; 0.05
GAF					
simptomi su odsutni ili minimalni	0	(0.0)	15	(18.5)	<0.001; 0.828
simptomi su prolazni ako su prisutni	1	(1.1)	34	(42.0)	
blagi simptomi	2	(2.2)	13	(16.0)	
umjereni simptomi	3	(3.3)	8	(9.9)	
ozbiljni simptomi	6	(6.5)	4	(4.9)	
neka oštećenja u testiranju realiteta ili u komunikaciji	32	(34.8)	5	(6.2)	
ozbiljna oštećenja u komunikaciji ili prosudbi	45	(48.9)	2	(2.5)	
opasnost od samoozljeđivanja ili ozlijede drugih	3	(3.3)	0	(0.0)	
ukupno	92	(100.0)	81	(100.0)	

Kratice: IQR = interkvartilni raspon; P = Mann-Whitney U test za kontinuirane varijable u slučaju usporedbe dvije skupine, χ^2 test za nominalne varijable sa više od dvije kategorije, razina statističke značajnosti ili vjerojatnosti greške tipa I (α); učinak – standardizirana mjera učinka za statistički značajne rezultate; AUC (područje ispod krivulje) za Mann-Whitney U test, Cramerov (ϕ) za χ^2 test.

† Median (interkvartilni raspon)

Što se tiče procjene ljestvice 'kliničkog općeg dojma' (engl. Clinical Global Impression scale, skraćeno CGI) nalaze se statistički značajne razlike između TRS i ne-TRS bolesnika (χ^2 test = 158.029; df = 5; $P < 0.001$; Cramer's phi = 0.956), gdje su TRS bolesnici procijenjeni većinom s umjereno, značajno ili teško bolesnim dok su ne-TRS bolesnici u istoj ljestvici procijenjeni s većinom blago, granično bolesnima ili nisu bolesni (tablica 12).

Tablica 12. Razlike u ljestvici općeg kliničkog dojma-težine poremećaja kod TRS i ne-TRS bolesnika.

	TRS		Ne-TRS		<i>P</i> ; učinak
	n	(%)	n	(%)	
CGI-S †	5	(4-5)	2	(2-3)	<0.001; 0.01
CGI-S (n, %)					
nije bolestan	0	(0.0)	9	(11.1)	<0.001; 0.956
granično bolestan	2	(2.2)	46	(56.8)	
blago bolestan	1	(1.1)	23	(28.4)	
umjereno bolestan	36	(39.1)	3	(3.7)	
značajno bolestan	48	(52.2)	0	(0.0)	
teško bolestan	7	(7.6)	0	(0.0)	
ukupno	92	(100.0)	81	(100.0)	

Kratice: IQR = interkvartilni raspon; *P* = Mann-Whitney U test za kontinuirane varijable u slučaju usporedbe dvije skupine, χ^2 test za nominalne varijable sa više od dvije kategorije, razina statističke značajnosti ili vjerojatnosti greške tipa I (α); učinak – standardizirana mjera učinka za statistički značajne rezultate; AUC (područje ispod krivulje) za Mann-Whitney U test, Cramerov (ϕ) za χ^2 test.

† Median (interkvartilni raspon)

TRS i ne-TRS bolesnici statistički značajno se razlikuju u odnosu na poslovnu sposobnost (Fisher Exact $P < 0.001$; Phi coefficient = 0.653), suicidalna razmišljanja (Fisher Exact $P < 0.001$; Phi coefficient = 0.501) i agresivne impulse (Fisher Exact $P < 0.001$; Phi coefficient = 0.605). TRS bolesnici imaju češće izgubljenu poslovnu sposobnost, te su češće zabilježena suicidalna razmišljanja i agresivni impulsi u usporedbi s ne-TRS bolesnicima (tablica 13.).

Tablica 13. Razlike u poslovnoj sposobnosti, suicidalnim razmišljanjima, agresivnim impulsima kod TRS i ne-TRS bolesnika.

	TRS		Ne-TRS		<i>P</i> ; učinak
	n	(%)	n	(%)	
Poslovna sposobnost					
očuvana	32	(34.8)	79	(97.5)	<0.001; 0.653
izgubljena	60	(65.2)	2	(2.5)	
ukupno	92	(100.0)	81	(100.0)	
Suicidalna razmišljanja					
nisu bila prisutna	42	(45.7)	75	(92.6)	<0.001; 0.501
bila su prisutna	50	(54.3)	6	(7.4)	
ukupno	92	(100.0)	81	(100.0)	
Agresivni impulsi					
nisu bili prisutni	15	(16.3)	62	(76.5)	<0.001; 0.605
bila su prisutna	77	(83.7)	19	(23.5)	
ukupno	92	(100.0)	81	(100.0)	

Kratice: IQR = interkvartilni raspon; P = Mann-Whitney U test za kontinuirane varijable u slučaju usporedbe dvije skupine, Fisher egzaktni test za nominalne varijable s više od dvije kategorije; χ^2 test za nominalne varijable sa više od dvije kategorije, razina statističke značajnosti ili vjerojatnosti greške tipa I (α); učinak – standardizirana mjera učinka za statistički značajne rezultate; AUC (područje ispod krivulje) za Mann-Whitney U test, Cramerov (ϕ) za χ^2 test.

† Median (interkvartilni raspon)

Statistički značajna razlika postoji i kod PANSS mjerene na početku istraživanja (tablica 14.). TRS bolesnici imaju veće prosječni zbroj bodova PANSS pozitivne podljestvice (Mann-Whitney U = 226; Z = -10.676; P < 0.001; AUC = 0.03), PANSS negativne podljestvice (Mann-Whitney U = 804; Z = -8.909; P < 0.001; AUC = 0.11), PANSS opće psihopatološke podljestvice (Mann-Whitney U = 596; Z = -9.532; P < 0.001; AUC = 0.08) kao i kod ukupnog zbroja bodova PANSS ljestvice (Mann-Whitney U = 299.5; Z = -10.427; P < 0.001; AUC = 0.04).

Tablica 14. Razlike u PANSS-u na početku istraživanja kod TRS i ne-TRS bolesnika.

	TRS		ne-TRS		P; učinak
	n	(%)	n	(%)	
PANSS 1 pozitivna podljestvica [†]	21	(18-23)	9	(7.5-11)	<0.001; 0.03
PANSS 1 negativna podljestvica [†]	22	(20-25)	12	(10-16.5)	<0.001; 0.11
PANSS 1 opća psihopatološka [†]	43	(36-47)	27	(25-31)	<0.001; 0.08
PANSS 1 ukupan zbroj bodova [†]	83	(77-92.8)	48	(43.5-58)	<0.001; 0.04

Kratice: IQR = interkvartilni raspon; P = Mann-Whitney U test za kontinuirane varijable u slučaju usporedbe dvije skupine, Fisher egzaktni test za nominalne varijable s više od dvije kategorije; χ^2 test za nominalne varijable sa više od dvije kategorije, razina statističke značajnosti ili vjerojatnosti greške tipa I (α); učinak – standardizirana mjera učinka za statistički značajne rezultate; AUC (područje ispod krivulje) za Mann-Whitney U test, Cramerov (ϕ) za χ^2 test. PANSS 1

[†] Median (interkvartilni raspon)

5.6. Razlike u raspodjeli genotipova između skupine terapijski rezistentnih i nerezistentnih bolesnika oboljelih od shizofrenije

Učestalost ispitivanih genotipova nisu odstupale od Hardy-Weinbergove ravnoteže niti u jednoj skupini ispitanika (tablica 15).

Tablica 15. Egzaktni test Hardy-Weinbergove ravnoteže putem metode Markovljevog lanca (1000000 iteracija) [94]

	uočena heterozigotnost	očekivana heterozigotnost	<i>P</i>
TRS			
<i>MDR1</i> 2677G<T/A	0.478	0.488	>0.999
<i>MDR1</i> -3435C<T	0.511	0.501	>0.999
<i>DAT</i> -VNTR	0.413	0.408	>0.999
<i>SERT</i> PR	0.511	0.500	0.837
<i>SERT</i> -in2	0.467	0.493	0.672
Ne-TRS			
<i>MDR1</i> 2677G<T/A	0.506	0.472	0.636
<i>MDR1</i> -3435C<T	0.469	0.494	0.657
<i>DAT</i> -VNTR	0.333	0.380	0.373
<i>SERT</i> PR	0.407	0.502	0.119
<i>SERT</i> -in2	0.469	0.481	>0.999

Kratice: *P* – razina statističke značajnosti; TRS – terapijski rezistentna shizofrenija; ne-TRS – terapijski nerezistentna shizofrenija; *MDR1* – gen višestruke rezistencije; *DAT* – dopaminski transporter; *SERT* – serotoniniski transporter.

Nije nađena statistički značajan razlika u učestalosti *DAT* ili *MDR1* genotipova između TRS i ne-TRS bolesnika (tablica 16).

Tablica 16. Razlike u raspodjeli genotipova *DAT*, *MDR1 2677G<T/A* i *MDR1 3435C<T* u skupini TRS i ne-TRS bolesnika

	TRS	Ne-TRS	P
	N (%)	n (%)	
<i>DAT</i>			
10/10 ili 10/12	47 (51.1)	47 (58.0)	0.537
9/10 ili 9/11	38 (41.3)	27 (33.3)	
9/9 ili 6/6	7 (7.6)	7 (8.6)	
ukupno	92 (100.0)	81 (100.0)	
<i>MDR1 2677G<T/A</i>			
GG	32 (34.8)	30 (37.0)	0.679
GT ili GA	44 (47.8)	41 (50.6)	
TT ili TA	16 (17.4)	10 (12.3)	
ukupno	92 (100.0)	81 (100.0)	
<i>MDR1 -3435C<T</i>			
CC	25 (27.2)	27 (33.3)	0.670
CT	47 (51.1)	38 (46.9)	
TT	20 (21.7)	16 (19.8)	
ukupno	92 (100.0)	81 (100.0)	

Kratice: P – χ^2 test za nominalne varijable s više od dvije kategorije; razina statističke značajnosti ili vjerojatnosti greške tipa I (α)

Nema statistički značajne razlike u raspodjeli pojedinih genotipova *SERTPR* i *SERT-in2* između skupine TRS i ne TRS (tablica 17.).

Tablica 17. Razlike *SERTPR* i *SERT-in2* genotipova između TRS i ne-TRS bolesnika

	TRS		Ne-TRS		P
	n	(%)	n	(%)	
<i>SERTPR</i>					
LaS	40	(43.5)	26	(32.1)	0.213
SS	12	(13.0)	21	(25.9)	
LaLg	7	(7.6)	7	(8.6)	
LgS	7	(7.6)	4	(4.9)	
LaLa	26	(28.3)	22	(27.2)	
LgLg	0	(0.0)	1	(1.2)	
total	92	(100.0)	81	(100.0)	
<i>SERTPR</i> ekspresija					
niska (S/S, Lg/Lg, S/Lg)	19	(20.7)	26	(32.1)	0.204
srednja (La/Lg, La/S)	47	(51.1)	33	(40.7)	
visoka (La/La)	26	(28.3)	22	(27.2)	
ukupno	92	(100.0)	81	(100.0)	
<i>SERT-in2</i>					
ll	31	(33.7)	30	(37.0)	0.806
ls	43	(46.7)	38	(46.9)	
ss	18	(19.6)	13	(16.0)	
ukupno	92	(100.0)	81	(100.0)	

Kratice: P – χ^2 test za nominalne varijable s više od dvije kategorije; razina statističke značajnosti ili vjerojatnosti greške tipa I (α)

Nije nađena statistički značajna razlika između TRS i ne-TRS bolesnika u učestalosti alela *MDR1* 2677G<T/A, *MDR1* 3435C<T, *DAT*-VNTR, *SERT*-PR i *SERT*-in2 (tablica 18). Postoji statistički značajna neravnotežna veza (engl. linkage disequilibrium) između *MDR1* 2677 G<T/A i *MDR1* 3435 C<T u skupini TRS ($\chi^2 = 95.14$; $df = 1$; $P < 0.001$) i u skupini ne-TRS bolesnika ($\chi^2 = 70.84$; $df = 1$; $P < 0.001$).

Tablica 18. Razlike u učestalosti alela *MDR1* 2677G<T/A, *MDR1* 3435C<T, *DAT*, *SERT*-PR i *SERT*-in2 između TRS i ne-TRS skupine bolesnika

	TRS		ne-TRS		<i>P</i>
	N	(%)	n	(%)	
<i>MDR1</i> 2677G<T/A					
G	108	(58.7)	101	(62.3)	0.510
T ili A	76	(41.3)	61	(37.7)	
ukupno	184	(100.0)	162	(100.0)	
<i>MDR1</i> 3435C<T					
C	97	(52.7)	92	(56.8)	0.451
T ili A	87	(47.3)	70	(43.2)	
ukupno	184	(100.0)	162	(100.0)	
<i>DAT</i>-VNTR					
6 ili 9	52	(28.3)	41	(25.3)	0.546
10 ili 11 ili 12	132	(71.7)	121	(74.7)	
ukupno	184	(100.0)	162	(100.0)	
<i>SERT</i>PR					
La	99	(53.8)	77	(47.5)	0.281
S ili Lg	85	(46.2)	85	(52.5)	
ukupno	184	(100.0)	162	(100.0)	
<i>SERT</i>-in2					
l	105	(57.1)	98	(60.5)	0.584
s	79	(42.9)	64	(39.5)	
ukupno	184	(100.0)	162	(100.0)	

Kratice: *P* – Fisher egzaktni test za nominalne varijable s dvije kategorije; razina statističke značajnosti ili vjerojatnosti greške tipa I (α)

Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti haplotipova između TRS i ne-TRS bolesnika (tablica 19.).

Tablica 19. Razlike u *MDR1* 2677 G<T/A / *MDR1* 3435 C<T procijenjenih učestalosti haplotipova između TRS i ne-TRS bolesnika.

	<i>MDR1</i> 2677 G<T/A	<i>MDR1</i> 3435 C<T	TRS	ne-TRS	<i>P</i>
H1	G	C	47 (51.0)	44 (54.1)	0.760
H2	G	T	7 (7.7)	7 (8.3)	>0.999
H3	T ili A	C	2 (1.8)	2 (2.7)	>0.999
H4	T ili A	T	36 (39.5)	28 (35.0)	0.636
ukupno			92 (100.0)	81 (100.0)	

Kratice: P – Fisher egzaktni test za nominalne varijable s dvije kategorije; razina statističke značajnosti ili vjerojatnosti greške tipa I (α)

Postoji statistički značajna neravnotežna veza između *SERTPR* i *SERT-in2* u skupini TRS bolesnika ($\chi^2 = 13.43$; $df = 1$; $P < 0.001$) i u skupini ne-TRS bolesnika ($\chi^2 = 6.72$; $df = 1$; $P = 0.010$). Za analizu neravnoteže povezanosti i za analizu haplotipova *SERTPR* S i Lg aleli grupirani su zajedno. Nema statistički značajne razlike u *SERTPR/SERT-in2* učestalosti haplotipova između TRS i ne-TRS (tablica 20).

Tablica 20. Razlike u *SERTPR/SERT-in2* učestalosti haplotipova između TRS i ne-TRS.

	<i>SERTPR</i>	<i>SERT-in2</i>	TRS (%)	Ne-TRS (%)	<i>P</i>
H1	La	L	20 (21.9)	18 (22.4)	>0.999
H2	La	S	29 (31.9)	20 (25.1)	0.398
H3	S ili Lg	L	32 (35.2)	31 (38.1)	0.639
H4	S ili Lg	S	10 (11.0)	12 (14.3)	0.497
ukupno			92 (100.0)	81 (100.0)	

Kratice: *P* – Fisher egzakti test za nominalne varijable s dvije kategorije; razina statističke značajnosti ili vjerojatnosti greške tipa I (α)

5.7. Rizični čimbenici za nastanak terapijske rezistencije u shizofreniji

Multivarijatna predikcija terapijske rezistencije je izrađena na temelju genetičke predispozicije i potencijalnih socio-demografskih i kliničkih karakteristika. Socio-demografske i kliničke karakteristike su bile one varijable koje se, na univarijatnoj razini, razlikuju od TRS i ne-TRS bolesnika s razinom statističke značajnosti manjom od $P=0.2$ i ne može se smatrati da je posljedica terapijske rezistencije.

Tablica 21. Terapijska rezistencija prema socio-demografskim karakteristikama i duljini poremećaja

	TRS		Ne-TRS		ukupno		OR _{uv}	95% CI
	n	(%)	N	(%)	n	(%)		
Dob †	44	(36.3-50)	38	(31.3-49)			1.03	(1.001-1.06)
Bračni status								
vjenčan	11	(34.4)	21	(65.6)	32	(100.0)	1	
samac	66	(55.9)	52	(44.1)	118	(100.0)	2.4	(1.07-5.47)
razveden	10	(58.8)	7	(41.2)	17	(100.0)	2.7	(0.81-9.15)
udovac	5	(83.3)	1	(16.7)	6	(100.0)	9.5	(0.99-92.17)
Vjenčan								
da	11	(34.4)	21	(65.6)	32	(100.0)	1	
ne	81	(57.4)	60	(42.6)	141	(100.0)	2.6	(1.16-5.75)
Obrazovanje								
osnovna škola i manje	26	(74.3)	9	(25.7)	35	(100.0)	1	
srednja škola	58	(51.8)	54	(48.2)	112	(100.0)	0.4	(0.16-0.86)
fakultet	8	(30.8)	18	(69.2)	26	(100.0)	0.2	(0.05-0.47)
Duljina poremećaja †	14	(9-21.8)	9	(5.5-17.5)			1.06	(1.02-1.11)

KRATICE: IQR – interkvartilni raspon; OR – omjer izgleda; 95% CI – 95%-tni interval pouzdanosti za omjer izgleda; uv = univarijatna logistička regresija; † Median (interkvartilni raspon)

U ovom istraživanju dob se statistički značajno razlikovala u istraživačkim skupinama i bila je statistički značajno povezana s terapijskom rezistencijom. Sa povećanjem svake godine šansa za razvijanje rezistencije povećava se 1.3 puta. (OR = 1.03; 95% CI = 1.001-1.06) (tablica 21.).

Bolesnici samci imaju oko 2.5 puta veću šansu za razvijanje terapijske rezistencije u usporedbi s bolesnicima koji su vjenčani (OR = 2.4; 95% CI = 1.07-5.47). Bolesnici koji nisu

bili vjenčani imaju više od 2.5 puta veću šansu za razvijanje terapijske rezistencije u usporedbi sa vjenčanim bolesnicima (OR = 2.6; 95% CI = 1.16-5.75) (tablica 21.).

Bolesnici sa završenom srednjom školom imaju više od dva puta manju šansu za razvijanje terapijske rezistencije u usporedbi s bolesnicima koji imaju završenu samo osnovnu školu ili manje (OR = 0.4; 95% CI = 0.16-0.86), dok bolesnici koji imaju završen fakultet imaju pet puta manju šansu za razvijanje terapijske rezistencije u usporedbi s bolesnicima koji imaju završenu samo osnovnu školu ili manje (OR = 0.2; 95% CI = 0.05-0.47) (tablica 21.).

Duljina poremećaja je statistički značajno povezana s terapijskom rezistencijom. Svaka godina poremećaja povećava šansu za terapijsku rezistenciju 1.06 puta (OR = 1.06; 95% CI = 1.02-1.11) (tablica 21.).

Prema genotipovima *SERT-PR*, nosioci 'LaS' genotipa imaju skoro tri puta veću šansu za razvijanje terapijske rezistencije (OR = 2.7; 95% CI = 1.14 - 6.39) u usporedbi s oboljelima koji imaju 'SS' genotip. Bolesnici su također uspoređeni prema raspodjeli svih genotipova *SERT-PR* (tablica 22.).

Tablica 22. Terapijska rezistencija prema raspodjeli genotipova *MDR1* 2677G<T/A, *MDR1* 3435C<T, *DAT-VNTR*, *SERTPR* i *SERT-in2*

	TRS		Ne-TRS		ukupno		OR _{uv}	95% CI
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
<i>DAT-VNTR</i>								
10/10 ili 10/12	47	(50.0)	47	(50.0)	94	(100.0)	1	
9/10 ili 9/11	38	(58.5)	27	(41.5)	65	(100.0)	1.4	(0.74-2.66)
9/9 ili 6/6	7	(50.0)	7	(50.0)	14	(100.0)	1.0	(0.33-3.07)
<i>MDR1</i> 2677G<T/A								
GG	32	(51.6)	30	(48.4)	62	(100.0)	1	
GT ili GA	44	(51.8)	41	(48.2)	85	(100.0)	1.0	(0.52-1.94)
TT ili TA	16	(61.5)	10	(38.5)	26	(100.0)	1.5	(0.59-3.82)
<i>MDR1</i> 3435C<T								
CC	25	(48.1)	27	(51.9)	52	(100.0)	1	
CT	47	(55.3)	38	(44.7)	85	(100.0)	1.3	(0.67-2.67)
TT	20	(55.6)	16	(44.4)	36	(100.0)	1.4	(0.58-3.17)
<i>SERTPR</i>								
SS	12	(36.4)	21	(63.6)	33	(100.0)	1	
LaS	40	(60.6)	26	(39.4)	66	(100.0)	2.7	(1.14-6.39)
LaLg	7	(50.0)	7	(50.0)	14	(100.0)	1.8	(0.49-6.20)
LgS	7	(63.6)	4	(36.4)	11	(100.0)	3.1	(0.74-12.65)
LaLa	26	(54.2)	22	(45.8)	48	(100.0)	2.1	(0.83-5.13)
LgLg	0	(0.0)	1	(100.0)	1	(100.0)	-	-
<i>SERTPR</i> ekspresija								
niska (SS; LgLg; SLg)	19	(42.2)	26	(57.8)	45	(100.0)	1	
srednja (LaLg; LaS)	47	(58.8)	33	(41.3)	80	(100.0)	1.9	(0.93-4.09)
visoka (LaLa)	26	(54.2)	22	(45.8)	48	(100.0)	1.6	(0.71-3.67)
<i>SERT-in2</i>								
ll	31	(50.8)	30	(49.2)	61	(100.0)	1	
ls	43	(53.1)	38	(46.9)	81	(100.0)	1.1	(0.56-2.13)
ss	18	(58.1)	13	(41.9)	31	(100.0)	1.3	(0.56-3.21)

KRATICE: OR – omjer izgleda; 95% CI – 95%-tni interval pouzdanosti za omjer izgleda; uv = univarijatna logistička regresija

Statistički značajna razlika je nađena u učestalosti ‘SS’ *SERTPR* genototipa između TRS i ne-TRS skupine bolesnika (Fisher Exact test; $P = 0.034$; Phi coefficient = 0.165). Bolesnici sa ‘SS’ genotipom imaju 0.4 puta manju šansu razvijanja TRS (OR = 0.4; 95% CI = 0.20 - 0.94) u usporedbi s bolesnicima koji imaju sve druge *SERTPR* genotipove (tablica 23.).

Interakcija navedenih genetičkih čimbenika je također analizirana, te je svaka genska varijabla dihotomizirana, kako bi se povećala pouzdanost regresijskih koeficijenata koje predstavljaju svaku interakciju. Temeljna genotipska skupina je ona u kojoj je udio TRS bolesnika bio najmanji, dok su drugi genotipovi svrstani u zasebnu kategoriju. Obzirom su bolesnici sa ‘SS’ *SERTPR* genotipom imali manju prevalenciju u skupini TRS bolesnika varijable ponovno svrstane na ovaj način su uporabljene za daljnje analize umjesto *SERTPR* drugih ekspresijskih grupa *SERTPR*.

Tablica 23. Terapijska rezistencija u odnosu na *SERTPR* genotipove

	TRS		Ne-TRS		ukupno		OR _{uv}	95% CI
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
SS								
ne	80	(57.1)	60	(42.9)	140	(100.0)	1	
da	12	(36.4)	21	(63.6)	33	(100.0)	0.4	(0.20-0.94)
LaS								
ne	52	(48.6)	55	(51.4)	107	(100.0)	1	
da	40	(60.6)	26	(39.4)	66	(100.0)	1.6	(0.87-3.03)
LaLg								
ne	85	(53.5)	74	(46.5)	159	(100.0)	1	
da	7	(50.0)	7	(50.0)	14	(100.0)	0.9	(0.29-2.60)
LgS								
ne	85	(52.5)	77	(47.5)	162	(100.0)	1	
da	7	(63.6)	4	(36.4)	11	(100.0)	1.6	(0.45-5.63)
LaLa								
ne	66	(52.8)	59	(47.2)	125	(100.0)	1	
da	26	(54.2)	22	(45.8)	48	(100.0)	1.1	(0.54-2.06)

KRATICE: OR – omjer izgleda; 95% CI – 95%-tni interval pouzdanosti za omjer izgleda; uv = univariatna logistička regresija

Tablica 24. TRS prema dihotomiziranim *MDR1* 2677G<T/A, *MDR1* 3435C<T, *DAT-VNTR*, *SERTPR* i *SERT-in2* genotipima.

	TRS		ne-TRS		ukupno		OR _{uv}	95% CI
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
<i>DAT-VNTR</i>								
10/10 ili 10/12	47	(50.0)	47	(50.0)	94	(100.0)	1	
9/10 ili 9/11 ili 9/9 ili 6/6	45	(57.0)	34	(43.0)	79	(100.0)	1.32	(0.73-2.42)
<i>MDR1</i> 2677G<T/A								
GG	32	(51.6)	30	(48.4)	62	(100.0)	1	
drugi	60	(54.1)	51	(45.9)	111	(100.0)	1.1	(0.59-2.06)
<i>MDR1</i> 3435C<T								
CC	25	(48.1)	27	(51.9)	52	(100.0)	1	
drugi	67	(55.4)	54	(44.6)	121	(100.0)	1.3	(0.70-2.57)
<i>SERTPR</i>								
SS	12	(36.4)	21	(63.6)	33	(100.0)	1	
drugi	80	(57.1)	60	(42.9)	140	(100.0)	2.3	(1.07-5.11)
<i>SERT-in2</i>								
ll	31	(50.8)	30	(49.2)	61	(100.0)	1	
drugi	61	(54.5)	51	(45.5)	112	(100.0)	1.2	(0.62-2.16)

KRATICE: OR – omjer izgleda; 95% CI – 95%-tni interval pouzdanosti za omjer izgleda; uv = univariatna logistička regresija

Ukupan prediktivni model napravljen je pomoću pristupa retrogradnog hijerarhijskog uklanjanja [96], s početnim modelom koji sadrži dob, obrazovanje, bračni status, duljinu poremećaja, uporabu biperidena, genetske rizične čimbenike i sve moguće parove gen-gen interakcija i spol kao kontrolnu varijablu. Analizirane su samo dvosmjerne interakcije genotipova sve dok veličina uzorka nije bila dovoljno velika kako bi se pouzdano procijenila interakcija tri ili više varijabli. Obzirom su standardne greške koeficijenata logističke regresije bile velike i jer je bilo puno interakcija koje nisu značajne pristupilo se isključivanju jedne po jedne interakcije iz modela upotrebljavajući pristup retrogradne eliminacije. Interakcija s najvećom razinom statističke značajnosti u modelu je smatrana prvom i uspoređena je s modelom logističke regresije bez te interakcije. Ako razlika između dva modela nije bila

značajna interakcija je odbačena i postupak je ponovljen do statistički najmanje značajne interakcije iz reduciranog modela.

Tablica 25. Hijerarhijska retrogradna eliminacija gen-gen interakcije

	Najmanje značajna interakcija	<i>P</i> (interakcija)	<i>P</i> (razlika među modelima)
Potpuni model*	<i>DAT</i> x <i>SERPR</i>	0.791	0.791
Reducirani model**			
1	<i>SERTPR</i> x <i>SERT-in2</i>	0.644	0.644
2	<i>MDR1</i> 2677G<T/A x 3435C<T	0.380	0.365
3	<i>MDR1</i> 3435C<T x <i>SERT-in2</i>	0.451	0.437
4	<i>MDR1</i> 2677G<T/A x <i>SERT-in2</i>	0.568	0.567
5	<i>MDR1</i> 3435C<T x <i>SERT-PR</i>	0.366	0.361
6	<i>MDR1</i> 2677G<T/A x <i>SERT-PR</i>	0.358	0.355
7	<i>DAT</i> x <i>MDR1</i> 2677G<T/A	0.259	0.249
8	<i>DAT</i> x <i>MDR1</i> 3435C<T	0.180	0.178
9	<i>DAT</i> x <i>SERT-in2</i>	0.014	0.012

Kratice: *P* (interakcija) – razina statističke značajnosti za interakcije, rezultati Waldovog χ^2 testa; *P* (razlika među modelima) – razina statističke značajnosti, usporedba modela bez interakcija i modela s interakcijom.

*Puni model sa svim mogućim uključenim parovima interakcija.

**Model sa najmanjom mogućom interakcijom iz prethodnog modela je isključen.

Sve interakcije su isključene iz prediktivnog modela osim interakcije između *DAT* i *SERT-in2*. Ova interakcija statistički značajno poboljšava predikciju TRS-a iznad predikcije temeljene na modelima bez interakcija ($\chi^2 = 6.25$; $df=1$; $p=0.012$) (tablica 25.). Uključivanje ove interakcije u model koji ne sadrži interakcije povećava Nagelkerke R kvadrat s 0.24 na 0.28.

Tablica 26. Ukupni prediktivni model TRS-a

	TRS		Ne-TRS		ukupno		OR _{mv}	95% CI	P
	n	(%)	n	(%)	n	(%)			
Dob †	44	(36.3-50)	38	(31.3-49)			1.01	(0.95-1.07)	0.764
Spol									
muški	43	(51.2)	41	(48.8)	84	(100.0)	1		
ženski	49	(55.1)	40	(44.9)	89	(100.0)	1.18	(0.59-2.38)	0.640
Vjenčani									
jesu	11	(34.4)	21	(65.6)	32	(100.0)	1		
nisu	81	(57.4)	60	(42.6)	141	(100.0)	3.65	(1.35-9.90)	0.011
Obrazovanje									
osnovna škola i manje	26	(74.3)	9	(25.7)	35	(100.0)	1		
srednja škola	58	(51.8)	54	(48.2)	112	(100.0)	0.33	(0.12-0.88)	0.027
fakultet	8	(30.8)	18	(69.2)	26	(100.0)	0.16	(0.05-0.57)	0.005
Trajanje poremećaja †	14	(9-21.8)	9	(5.5-17.5)			1.06	(0.99-1.15)	0.108
DAT-VNTR									
ako SERT-in2 II									
10/10 ili 10/12	12	(35.3)	22	(64.7)	34	(100.0)	1		
9/10, 9/11, 9/9 ili 6/6	19	(70.4)	8	(29.6)	27	(100.0)	5.23	(1.56-17.54)	0.007
DAT-VNTR									
ako SERT-in2 nisu II									
10/10 ili 10/12	35	(58.3)	25	(41.7)	60	(100.0)	1		
9/10, 9/11, 9/9 ili 6/6	26	(50.0)	26	(50.0)	52	(100.0)	0.83	(0.36-1.94)	0.668
MDR1 2677G<T/A									
GG	32	(51.6)	30	(48.4)	62	(100.0)	1		
drugi	60	(54.1)	51	(45.9)	111	(100.0)	0.65	(0.24-1.81)	0.412
MDR1 3435C<T									
CC	25	(48.1)	27	(51.9)	52	(100.0)	1		
drugi	67	(55.4)	54	(44.6)	121	(100.0)	2.10	(0.71-6.24)	0.180
SERTPR									
SS	12	(36.4)	21	(63.6)	33	(100.0)	1		
drugi	80	(57.1)	60	(42.9)	140	(100.0)	2.04	(0.80-5.22)	0.136
SERT-in2 ako DAT 10/10 ili 10/12									
II	12	(35.3)	22	(64.7)	34	(100.0)	1		
drugi	35	(58.3)	25	(41.7)	60	(100.0)	2.44	(0.92-6.48)	0.073
SERT-in2 ako DAT 9/10, 9/11, 9/9 ili 6/6									
II	19	(70.4)	8	(29.6)	27	(100.0)	1		
drugi	26	(50.0)	26	(50.0)	52	(100.0)	0.39	(0.12-1.23)	0.108
DAT*SERT-in2							0.16	(0.04-0.69)	0.014

KRATICE: OR – omjer izgleda; 95% CI – 95%-tni interval pouzdanosti za omjer izgleda; mv = multivarijatna logistička regresija; † Median (interkvartilni raspon)

U multivarijantnoj predikciji, nakon što je prilagođena za sve druge varijable, nevjenčani bolesnici imaju 3.5 puta veću šansu postati TRS bolesnici (OR = 3.65; 95% CI = 1.35-9.90) (tablica 26.).

Kada je u pitanju obrazovanje tada oni sa srednjoškolskim obrazovanjem imaju 67% manju šansu postati TRS u usporedbi s bolesnicima samo sa osnovnom školom ili manje (OR = 0.33; 95% CI = 0.12-0.88) a za one sa fakultetskim obrazovanjem šansa za postati TRS je 84% manja (OR = 0.16; 95% CI = 0.05-0.57) (tablica 26.).

S obzirom da su *DAT* i *SERT-in2* genotipovi bili dijelovi proizvoda, regresijski koeficijent *DAT* genotipa bio je postavljen tako da je vrijednost *SERT-in2* bila nula, referenta skupina, a regresijski koeficijent *SERT-in2* je također bio postavljen uz referentnu skupinu *DAT* genotipa [98]. Kako bio se odredio regresijski koeficijent za bilo koju od ovih varijabli kada je vrijednost druge varijable bila drugačija od referentne skupine, referente skupine su bile promijenjene a analiza ponovljena.

U skupini bolesnika koji su nosioci *SERT-in2* 'll' genotipa i *DAT* 9/10, 9/11, 9/9 i 6/6 genotipa (zajedno) imaju više od pet puta veću šansu za razvijanje terapijske rezistencije u usporedbi sa onima koji su nosioci 10/10 ili 10/12 genotipa (OR = 5.23; 95% CI = 1.56-17.54). U skupini bolesnika koji su nosioci genotipa bilo kojeg osim *SERT-in2* 'll' (npr. ls or ss), *DAT* nije bio statistički značajan prediktor terapijske rezistencije (OR = 0.83; 95% CI = 0.36-1.94) (tablica 26.).

Povezanost *SERT* i *DAT* s terapijskom rezistencijom u shizofreniji

Tablica 27. Hijerarhijska retrogradna eliminacija gen-gen interakcije

	Najmanje značajna interakcija	<i>P</i> (interakcija)	<i>P</i> (razlika među modelima)
Potpuni model*	<i>SERTPR</i> x <i>SERT-in2</i>	0.883	0.883
Reducirani model**			
1	<i>DAT</i> x <i>SERTPR</i>	0.508	0.506
2	<i>DAT</i> x <i>SERT-in2</i>	0.013	0.011

Kratice: *P* (interakcija) – razina statističke značajnosti za interakcije, rezultati Waldovog χ^2 testa; *P* (razlika među modelima) – razina statističke značajnosti, usporedba modela bez interakcija i modela s interakcijom.

*Puni model sa svim mogućim uključenim parovima interakcija.

**Model sa najmanjom mogućom interakcijom iz prethodnog modela je isključen.

Interakcija *SERTPR* sa *DAT* i *SERT-in2* bila je isključena iz prediktivnog modela a interakcija između *DAT* i *SERT-in2* statistički značajno povećava predikciju terapijske rezistencije, iznad predikcije temeljene na modelu koji ne sadrži interakcije ($\chi^2 = 6.44$; $df=1$; $p=0.011$).

Uključivanje ove interakcije u model koji ne sadrži interakcije povećava Nagelkerke R kvadrat sa 0.23 na 0.27.

Tablica 28. Ukupni prediktini model terapijske rezistencije

	TRS		Ne-TRS		Ukupno		OR _{mv}	95% CI	P
	n	(%)	n	(%)	n	(%)			
Dob †	44	(36.3-50)	38	(31.3-49)			1.01	(0.96-1.07)	0.685
Spol									
muški	43	(51.2)	41	(48.8)	84	(100.0)	1		
ženski	49	(55.1)	40	(44.9)	89	(100.0)	1.14	(0.57-2.29)	0.702
Vjenčani									
jesu	11	(34.4)	21	(65.6)	32	(100.0)	1		
nisu	81	(57.4)	60	(42.6)	141	(100.0)	3.80	(1.42-10.18)	0.008
Obrazovanje									
osnovna škola i manje	26	(74.3)	9	(25.7)	35	(100.0)	1		
srednja škola	58	(51.8)	54	(48.2)	112	(100.0)	0.36	(0.14-0.96)	0.041
fakultet	8	(30.8)	18	(69.2)	26	(100.0)	0.18	(0.05-0.61)	0.006
Trajanje poremećaja †	14	(9-21.8)	9	(5.5-17.5)			1.06	(0.98-1.14)	0.148
DAT-VNTR									
ako SERT-in2 II									
10/10 ili 10/12	12	(35.3)	22	(64.7)	34	(100.0)	1		
9/10, 9/11, 9/9 ili 6/6	19	(70.4)	8	(29.6)	27	(100.0)	5.12	(1.56-16.83)	0.007
DAT-VNTR									
ako SERT-in2 nisu II									
10/10 ili 10/12	35	(58.3)	25	(41.7)	60	(100.0)	1		
9/10, 9/11, 9/9 ili 6/6	26	(50.0)	26	(50.0)	52	(100.0)	0.82	(0.35-1.89)	0.635
SERTPR									
SS	12	(36.4)	21	(63.6)	33	(100.0)	1		
drugi	80	(57.1)	60	(42.9)	140	(100.0)	2.14	(0.84-5.41)	0.110
SERT-in2 ako DAT									
10/10 or 10/12									
II	12	(35.3)	22	(64.7)	34	(100.0)	1		
drugi	35	(58.3)	25	(41.7)	60	(100.0)	2.66	(1.01-6.99)	0.048
SERT-in2 ako DAT									
9/10, 9/11, 9/9 ili 6/6									
II	19	(70.4)	8	(29.6)	27	(100.0)	1		
drugi	26	(50.0)	26	(50.0)	52	(100.0)	0.42	(0.14-1.29)	0.131
DAT*SERT-in2							0.16	(0.04-0.68)	0.013

KRATICE: OR – omjer izgleda; 95% CI – 95%-tni interval pouzdanosti za omjer izgleda; uv = univarijatna logistička regresija; † Median (interkvartilni raspon)

U multivarijatnom predikcijskom modelu, kada je prilagođena na sve druge varijable, nevjenčani bolesnici su imali više od 3.5 puta veću šansu razvijanja terapijske rezistencije

(OR = 3.80; 95% CI = 1.42-10.18). U odnosu na obrazovanje šansa razvijanja terapijske rezistencije za bolesnike sa završenom srednjom školom je 64% manja u usporedbi s bolesnicima koji imaju završenu osnovnu školu ili manje (OR = 0.36; 95% CI = 0.14-0.96), a šansa za one sa završenim fakultetom je čak 82% manja (OR = 0.18; 95% CI = 0.05-0.61) (tablica 28).

S obzirom da su *DAT* i *SERT-in2* genotipovi bili dijelovi proizvoda, regresijski koeficijent *DAT* genotipa bio je postavljen tako da je vrijednost *SERT-in2* bila nula, referenta skupina, a regresijski koeficijent *SERT-in2* je također bio postavljen uz referentnu skupinu *DAT* genotipa [98]. Kako bio se odredio regresijski koeficijent za bilo koju od ovih varijabli kada je vrijednost druge varijable bila drugačija od referentne skupine, referente skupine su bile promijenjene a analiza ponovljena.

U skupini bolesnika koji su nosioci *SERT-in2* 'll' genotipa i *DAT* 9/10, 9/11, 9/9 i 6/6 genotipova (uzetih zajedno) su imali više od pet puta veću šansu za razvijanje terapijske rezistencije u usporedbi s nosiocima 10/10 ili 10/12 genotipa (OR = 5.12; 95% CI = 1.56-16.83). U skupini bolesnika koji su nosioci bilo kojeg genotipa osim *SERT-in2* 'll' (npr. ls ili ss), *DAT* nije bio statistički značajan prediktor terapijske rezistencije (OR = 0.82; 95% CI = 0.35-1.89) (tablica 28).

U skupini bolesnika koji su nosioci *DAT* 10/10 ili 10/12 genotipa zajedno sa *SERT-in2* 'ls' ili 'ss' genotipa postoji više od 2.5 puta veća šansa razvijanja terapijske rezistencije u usporedbi sa nosiocima 'll' genotipa (OR=2.66; 95% CI: 1.01-6.99). U skupini bolesnika koji su nosioci *DAT* 9/10, 9/11, 9/9 ili 6/6 genotipa, *SERT-in2* nije bio statistički značajan prediktor terapijske rezistencije (OR=0.42; 95% CI: 0.14-1.29) (tablica 28).

5.9. Povezanost polimorfizama *DAT*, *SERT* i *MDRI* i PANSS ljestvice

Skupine ne-TRS bolesnika sa različitim *SERT*PR ekspresijskim skupinama imaju statistički značajno različiti PANSS rezultat zbroja bodova pozitivne podljestvice ($\chi^2 = 6.82$; $df = 2$; $P = 0.033$; $\eta^2=0.09$), te su za potrebe dodatne analize različitosti skupine uspoređene pomoću Mann-Whitney U testa. Obzirom su ovdje bile tri usporedbe, uporabili smo Bonferroni ispravljena razina statističke značajnosti i svaka razina statističke značajnosti manja od 0.017 (npr. $0.05/3$) je smatrana statistički značajnom. Bolesnici srednje ekspresijske skupine su imali statistički značajno veći zbroj bodova pozitivne podljestvice PANSS-a u usporedbi s bolesnicima iz skupine s niskom ekspresijom (Mann-Whitney $U = 269.0$; $P = 0.013$; $AUC=0.31$). Bolesnici iz skupine s visokom ekspresijom su imali viši rezultat u usporedbi sa bolesnicima iz skupine s niskom ekspresijom samo kod razine statističke značajnosti $P = 0.05$, ali ne i kod Bonferroni ispravljene razine statističke značajnosti (Mann-Whitney $U=192.0$; $p=0.048$; $AUC=0.34$). Zbroj bodova pozitivne podljestvice PANSS-a nije se statistički značajno razlikovala između skupina sa srednjom i visokom ekspresijom (Mann-Whitney $U=362.5$; $p=0.993$) (tablica 29).

Tablica 29. PANSS pozitivna podljestvica

	TRS			Ne-TRS		
	Median	(IQR)	P	Median	(IQR)	P
DAT-VNTR						
10/10 ili 10/12	21.0	(18.0-23.0)	0.617	9.0	(8.0-11.0)	0.563
9/10 ili 9/11	21.0	(18.75-23.0)		9.0	(7.0-10.0)	
9/9 ili 6/6	19.0	(18.0-20.0)		11.0	(7.0-13.0)	
DAT-VNTR						
homozigoti	20.5	(18.0-23.0)	0.452	9.0	(7.75-11.0)	0.448
heterozgoti	21.0	(19.0-22.75)		9.0	(7.0-10.0)	
MDR1 2677G<T/A						
GG	21.0	(19.25-23.75)	0.167	9.0	(7.0-11.0)	0.645
GT ili GA	20.0	(18.0-22.0)		9.0	(8.0-11.0)	
TT ili TA	20.5	(19.0-22.75)		9.0	(7.0-10.0)	
MDR1 3435C<T						
CC	21.0	(20.0-23.5)	0.225	9.0	(8.0-12.0)	0.620
CT	20.0	(18.0-22.0)		9.0	(7.75-10.25)	
TT	20.0	(19.0-22.75)		9.0	(7.0-10.75)	
SERTPR ekspresija						
niska (SS; LgLg; SLg)	22.0	(19.0-25.0)	0.201	8.0	(7.0-9.25)	0.033
srednja (LaLg; LaS)	20.0	(18.0-22.0)		9.0	(8.5-11.0)	
visoka (LaLa)	21.0	(19.0-22.25)		10.0	(7.75-11.25)	
SERT-in2						
ll	21.0	(18.0-24.0)	0.733	9.5	(8.0-11.25)	0.124
ls	20.0	(18.0-22.0)		9.0	(7.0-10.0)	
ss	21.0	(18.0-23.0)		9.0	(7.0-16.5)	

Kratice: IQR – interkvartilni raspon; P = Kruskal-Wallis test za usporedbu tri skupine, Mann-Whitney U test za usporedbu dvije skupine, razina statističke značajnosti ili vjerojatnosti greške tipa I (α).

Nije bilo statistički značajne razlike u negativnoj podljestvici PANSS-a između TRS i ne-TRS skupine (tablica 30).

Tablica 30. PANSS negativna podljestvica

	TRS		<i>P</i>	Ne-TRS		<i>P</i>
	Median	(IQR)		Median	(IQR)	
DAT-VNTR						
10/10 ili 10/12	22.0	(21.0-25.0)	0.175	11.0	(9.0-16.0)	0.580
9/10 ili 9/11	20.0	(19.0-25.0)		12.0	(10.0-17.0)	
9/9 ili 6/6	21.0	(16.0-22.0)		12.0	(12.0-22.0)	
DAT-VNTR						
homozigoti	22.0	(21.0-24.75)	0.223	12.0	(9.75-16.25)	0.840
heterozigoti	20.5	(19.25-25.0)		12.0	(10.0-17.0)	
MDR1 2677G<T/A						
GG	21.0	(20.0-24.75)	0.434	12.5	(9.0-20.0)	0.430
GT ili GA	22.0	(20.0-25.0)		11.0	(10.0-16.0)	
TT ili TA	24.0	(21.0-25.0)		11.0	(9.0-12.25)	
MDR1 3435C<T						
CC	22.0	(20.0-25.5)	0.311	13.0	(9.0-20.0)	0.272
CT	21.0	(20.0-24.0)		11.5	(10.0-17.0)	
TT	23.0	(20.25-25.0)		10.5	(9.0-12.0)	
SERTPR ekspresija						
niska (SS; LgLg; SLg)	21.0	(20.0-24.0)	0.868	11.5	(10.0-15.0)	0.135
srednja (LaLg; LaS)	22.0	(20.0-25.0)		14.0	(10.0-19.0)	
visoka (LaLa)	21.5	(19.75-25.0)		11.0	(9.0-14.75)	
SERT-in2						
ll	22.0	(20.0-24.0)	0.809	11.5	(9.75-17.5)	0.750
ls	22.0	(20.0-25.0)		12.0	(9.75-15.25)	
ss	24.0	(19.75-25.0)		12.0	(9.5-20.5)	

Kratice: IQR – interkvartilni raspon; *P* = Kruskal-Wallis test za usporedbu tri skupine, Mann-Whitney U test za usporedbu dvije skupine, razina statističke značajnosti ili vjerojatnosti greške tipa I (α).

Nije bilo statistički značajne razlike u općoj psihopatološkoj podljestvici PANSS-a između TRS i ne-TRS skupine (tablica 31).

Tablica 31. PANSS opća psihopatološka podljestvica

	TRS		<i>P</i>	Ne-TRS		<i>P</i>
	Median	(IQR)		Median	(IQR)	
DAT-VNTR						
10/10 ili 10/12	41.0	(36.0-47.0)	0.894	27.0	(25.0-31.0)	0.705
9/10 ili 9/11	43.0	(34.75-47.0)		27.0	(25.0-31.0)	
9/9 ili 6/6	40.0	(37.0-50.0)		29.0	(26.0-32.0)	
DAT-VNTR						
homozigoti	40.5	(36.0-47.75)	0.987	27.0	(25.0-31.0)	0.868
heterozigoti	43.0	(35.25-46.75)		27.0	(25.0-31.0)	
MDR1 2677G<T/A						
GG	43.0	(36.25-47.75)	0.655	27.0	(26.0-31.0)	
GT ili GA	41.5	(35.25-46.75)		27.0	(25.0-31.0)	
TT ili TA	42.0	(36.5-48.25)		25.0	(24.0-31.0)	
MDR1 3435C<T						
CC	46.0	(36.5-50.5)	0.068	27.0	(26.0-32.0)	0.493
CT	40.0	(35.0-45.0)		27.0	(25.0-31.0)	
TT	40.0	(36.5-46.0)		26.5	(24.25-30.5)	
SERT-PR ekspresija						
niska (SS; LgLg; SLg)	40.0	(31.0-49.0)	0.753	26.5	(24.0-29.0)	0.189
srednja (LaLg; LaS)	43.0	(36.0-47.0)		27.0	(25.0-32.0)	
visoka (LaLa)	43.0	(36.0-46.25)		27.0	(26.0-31.0)	
SERT-in2						
ll	43.0	(37.0-47.0)	0.694	27.5	(25.75-31.0)	0.121
ls	41.0	(35.0-47.0)		26.0	(25.0-29.5)	
ss	43.0	(35.75-50.25)		29.0	(26.0-32.0)	

Kratice: IQR – interkvartilni raspon; *P* = Kruskal-Wallis test za usporedbu tri skupine, Mann-Whitney U test za usporedbu dvije skupine, razina statističke značajnosti ili vjerojatnosti greške tipa I (α).

5.10. Povezanost polimorfizama *DAT*, *SERT* i *MDRI* i suicidalnosti bolesnika

Nije bilo statistički značajne razlike u suicidalnim razmišljanjima između TRS i ne-TRS skupine. Kod nerezistentnih pacijenata svega njih 6 je imalo suicidalne misli, stoga se nisu mogle testirati razlike (tablica 32).

Tablica 32. Suicidalna razmišljanja: TRS bolesnici

	Da		ne		<i>P</i>	OR	(95% CI)
	N	(%)	n	(%)			
<i>DAT</i>							
10/10 ili 10/12	24	(48.0)	23	(54.8)	0.587	1	
9/10 ili 9/11	23	(46.0)	15	(35.7)		1.47	(0.62-3.49)
9/9 ili 6/6	3	(6.0)	4	(9.5)		0.72	(0.15-3.57)
ukupno	50	(100.0)	42	(100.0)			
<i>DAT-VNTR</i>							
homozigoti	25	(50.0)	27	(64.3)	0.207	1	
heterozigoti	25	(50.0)	15	(35.7)		1.80	(0.78-4.17)
ukupno	50	(100.0)	42	(100.0)			
<i>MDRI 2677 G<T/A</i>							
GG	19	(38.0)	13	(31.0)	0.620	1	
GT ili GA	24	(48.0)	20	(47.6)		0.82	(0.33-2.06)
TT ili TA	7	(14.0)	9	(21.4)		0.53	(0.16-1.79)
ukupno	50	(100.0)	42	(100.0)			
<i>MDRI -3435C<T</i>							
CC	16	(32.0)	9	(21.4)	0.417	1	
CT	25	(50.0)	22	(52.4)		0.64	(0.24-1.73)
TT	9	(18.0)	11	(26.2)		0.46	(0.14-1.53)
ukupno	50	(100.0)	42	(100.0)			
<i>SERTPR</i> ekspresija							
niska (S/S; Lg/Lg; S/Lg)	10	(20.0)	9	(21.4)	0.854	1	
srednja (LaLg; LaS)	27	(54.0)	20	(47.6)		1.22	(0.42-3.54)
visoka (La/La)	13	(26.0)	13	(31.0)		0.90	(0.28-2.94)
ukupno	50	(100.0)	42	(100.0)			
<i>SERT-in2</i>							
ll	19	(38.0)	12	(28.6)	0.310	1	
ls	24	(48.0)	19	(45.2)		0.80	(0.31-2.04)
ss	7	(14.0)	11	(26.2)		0.40	(0.12-1.32)
ukupno	50	(100.0)	42	(100.0)			

Kratice: P – χ^2 test za nominalne varijable; razina statističke značajnosti ili vjerojatnosti greške tipa I (α); OR – univarijatni omjer izgleda; 95% CI – 95%-tni interval pouzdanosti za omjer izgleda

5.11. Povezanost polimorfizama *DAT*, *SERT* i *MDRI* i agresivnosti bolesnika

Postoji statistički značajna razlika u prevalenciji *MDRI* 2677 G<T/A genotipova između TRS bolesnika s agresivnim impulsima i onih bez agresivnih impulsa ($\chi^2=7.64$; $df=2$; $p=0.019$; Cramer's $\phi=0.29$). Šansa razvijanja agresivnih impulsa za nositelje *MDRI* 2677 'TT' ili 'TA' genotipova je oko 90% manja u usporedbi sa nositeljima 'GG' genotipa (OR=0.11; 95% CI: 0.02-0.64) (tablica 33).

Također, postoji statistički značajna razlika u prevalenciji *MDRI* 3435 C<T genotipova između TRS bolesnika s agresivnim impulsima i onih bez agresivnih impulsa ($\chi^2=7.97$; $df=2$; $p=0.018$; Cramer's $\phi=0.29$). Šansa bolesnika nosilaca *MDRI* 3435 'TT' genotipa za ispoljavanje agresivnog ponašanja bila je oko 90% manja u usporedbi sa nosiocima 'CC' genotipa (OR=0.08; 95% CI: 0.01-0.70) (tablica 33).

Tablica 33. Agresivni impulsi: TRS bolesnici

	Da		ne		P	OR	(95% CI)
	N	(%)	n	(%)			
DAT							
10/10 ili 10/12	38	(49.4)	9	(60.0)	0.390	1	
9/10 ili 9/11	34	(44.2)	4	(26.7)		2.01	(0.57-7.14)
9/9 ili 6/6	5	(6.5)	2	(13.3)		0.59	(0.10-3.56)
ukupno	77	(100.0)	15	(100.0)			
DAT-VNTR							
homozigoti	42	(54.5)	10	(66.7)	0.413	1	
heterozigoti	35	(45.5)	5	(33.3)		1.67	(0.52-5.34)
ukupno	77	(100.0)	15	(100.0)			
MDR1 2677 G<T/A							
GG	30	(39.0)	2	(13.3)	0.019	1	
GT ili GA	37	(48.1)	7	(46.7)		0.35	(0.07-1.82)
TT ili TA	10	(13.0)	6	(40.0)		0.11	(0.02-0.64)
ukupno	77	(100.0)	15	(100.0)			
MDR1 3435C<T							
CC	24	(31.2)	1	(6.7)	0.018	1	
CT	40	(51.9)	7	(46.7)		0.24	(0.03-2.06)
TT	13	(16.9)	7	(46.7)		0.08	(0.01-0.70)
ukupno	77	(100.0)	15	(100.0)			
SERT-PR ekspresija							
niska (S/S; Lg/Lg; S/Lg)	16	(20.8)	3	(20.0)	0.201	1	
srednja (LaLg; LaS)	42	(54.5)	5	(33.3)		1.58	(0.34-7.37)
visoka (La/La)	19	(24.7)	7	(46.7)		0.51	(0.11-2.30)
ukupno	77	(100.0)	15	(100.0)			
SERT-in2							
ll	26	(33.8)	5	(33.3)	0.712	1	
ls	37	(48.1)	6	(40.0)		1.19	(0.33-4.30)
ss	14	(18.2)	4	(26.7)		0.67	(0.16-2.92)
ukupno	77	(100.0)	15	(100.0)			

Kratice: P – χ^2 test za nominalne varijable; razina statističke značajnosti ili vjerojatnosti greške tipa I (α); OR – univarijatni omjer izgleda; 95% CI – 95%-tni interval pouzdanosti za omjer izgleda

Ne-TRS bolesnici sa *MDR1* 3435 'TT' genotipom su imali granično veću statistički značajnu šansu ispoljavati agresivne porive u usporedbi sa bolesnicima nosiocima 'CC' genotipa (OR=4.80; 95% CI: 0.999-23.07; P = 0.05) (tablica 34).

Tablica 34. Agresivni impulsi: ne-TRS bolesnici

	Da		ne		P	OR	(95% CI)
	N	(%)	n	(%)			
DAT							
10/10 ili 10/12	12	(63.2)	35	(56.5)	0.717	1	
9/10 ili 9/11	5	(26.3)	22	(35.5)		0.66	(0.21-2.14)
9/9 ili 6/6	2	(10.5)	5	(8.1)		1.17	(0.20-6.82)
ukupno	19	(100.0)	62	(100.0)			
DAT-VNTR							
homozigoti	14	(73.7)	40	(64.5)	0.582	1	
heterozigoti	5	(26.3)	22	(35.5)		0.65	(0.21-2.04)
ukupno	19	(100.0)	62	(100.0)			
MDR1 2677 G<T/A							
GG	4	(21.1)	26	(41.9)	0.201	1	
GT ili GA	11	(57.9)	30	(48.4)		2.38	(0.68-8.40)
TT ili TA	4	(21.1)	6	(9.7)		4.33	(0.84-22.47)
ukupno	19	(100.0)	62	(100.0)			
MDR1 3435 C<T							
CC	3	(15.8)	24	(38.7)	0.137	1	
CT	10	(52.6)	28	(45.2)		2.86	(0.70-11.59)
TT	6	(31.6)	10	(16.1)		4.80	(0.999-23.07)
ukupno	19	(100.0)	62	(100.0)			
SERTPR ekspresija							
niska (S/S; Lg/Lg; S/Lg)	5	(26.3)	21	(33.9)	0.191	1	
srednja (LaLg; LaS)	11	(57.9)	22	(35.5)		2.10	(0.62-7.07)
visoka (La/La)	3	(15.8)	19	(30.6)		0.66	(0.14-3.16)
ukupno	19	(100.0)	62	(100.0)			
SERT-in2							
ll	7	(36.8)	23	(37.1)	0.827	1	
ls	8	(42.1)	30	(48.4)		0.88	(0.28-2.77)
ss	4	(21.1)	9	(14.5)		1.46	(0.34-6.23)
ukupno	19	(100.0)	62	(100.0)			

Kratice: P – χ^2 test za nominalne varijable; razina statističke značajnosti ili vjerojatnosti greške tipa I (α); OR – univarijatni omjer izgleda; 95% CI – 95%-tni interval pouzdanosti za omjer izgleda

Povezanost polimorfizama *DAT*, *SERT* i *MDRI* i GAF ljestvice

Nije bilo statistički značajne razlike u ljestvici općeg funkcioniranja između TRS i ne-TRS skupine.

Tablica 1. GAF ljestvica

	TRS		P	Ne-TRS		P
	Median	(IQR)		Median	(IQR)	
<i>DAT</i>-VNTR						
10/10 ili 10/12	7.0	(6.0-7.0)	0.760	2.0	(2.0-3.0)	0.404
9/10 ili 9/11	6.5	(6.0-7.0)		2.0	(1.0-3.0)	
9/9 ili 6/6	6.0	(6.0-7.0)		2.0	(2.0-4.0)	
<i>DAT</i>-VNTR						
homozigoti	7.0	(6.0-7.0)	0.661	2.0	(2.0-4.0)	0.249
heterozigoti	6.5	(6.0-7.0)		2.0	(1.0-3.0)	
<i>MDRI</i> 2677G<T/A						
GG	6.0	(6.0-7.0)	0.424	2.0	(1.75-3.25)	0.982
GT ili GA	6.5	(6.0-7.0)		2.0	(2.0-3.5)	
TT ili TA	7.0	(6.0-7.0)		2.0	(2.0-3.25)	
<i>MDRI</i> 3435C<T						
CC	7.0	(6.0-7.0)	0.063	2.0	(2.0-4.0)	0.980
CT	6.0	(6.0-7.0)		2.0	(2.0-3.0)	
TT	7.0	(6.0-7.0)		2.0	(2.0-3.75)	
<i>SERT</i>PR ekspresija						
niska (SS; LgLg; SLg)	6.0	(5.0-7.0)	0.129	2.0	(1.75-2.25)	0.149
srednja (LaLg; LaS)	6.0	(6.0-7.0)		2.0	(2.0-4.0)	
visoka (LaLa)	7.0	(6.0-7.0)		2.0	(2.0-3.25)	
<i>SERT</i>-in2						
ll	7.0	(6.0-7.0)	0.601	2.0	(2.0-3.25)	0.514
ls	7.0	(6.0-7.0)		2.0	(2.0-3.0)	
ss	6.0	(6.0-7.0)		2.0	(1.0-6.0)	

Kratice: IQR – interkvartilni raspon; *P* = Kruskal-Wallis test za usporedbu tri skupine, Mann-Whitney U test za usporedbu dvije skupine, razina statističke značajnosti ili vjerojatnosti greške tipa I (α).

6. RASPRAVA

U ovom radu statistički značajno je nekoliko nalaza:

- TRS je statistički značajno povezana sa *SERTPR* polimorfizmom, odnosno nosioci *SERTPR* 'SS' genotipa imaju manju šansu razvijanja terapijske rezistencije u usporedbi s nosiocima svih drugih *SERTPR* genotipova.
- TRS je statistički značajno povezana s osobama koji su nosioci interakcija polimorfizama *DAT* i *SERT-in2* gena, odnosno bolesnici nosioci *SERT-in2* 'll' genotipa i *DAT-VNTR* 9/10, 9/11, 9/9 i 6/6 genotipa imaju oko pet puta veću šansu razvijanja terapijske rezistencije u usporedbi s nosiocima *DAT-VNTR* '10/10' i '10/12' genotipa.
- Također, bolesnici koji su nosioci *DAT-VNTR* 10/10 ili 10/12 genotipa i *SERT-in2* 'ls' ili 'ss' genotipa imaju više od 2.5 puta veću šansu razvijanja terapijske rezistencije u usporedbi s nosiocima 'll' genotipa.
- Bolesnici srednje ekspresije *SERTPR* (nosioci 'LaLg' i 'LaS' genotipa) imaju statistički značajno viši zbroj bodova pozitivne podljestvice PANSS-a u usporedbi sa skupinom niske ekspresije *SERTPR* gena (nosioci 'SS', 'LgLg' 'SLg' genotipa).
- TRS bolesnici nosioci *MDR1/ABCB1-2677G<T/A* 'TT' ili 'TA' genotipa imaju 90% manje ispoljavanja agresivnosti u usporedbi s nosiocima 'GG' genotipa. Također,
- TRS bolesnici nosioci *MDR1/ABCB1-3435C<T* 'TT' genotipa imaju 90% manju šansu ispoljavanja agresivnosti u usporedbi s nosiocima 'CC' genotipa.
- Ne-TRS bolesnici nosioci *MDR1/ABCB1-3435C<T* 'TT' genotipa imaju granično veću šansu razviti agresivno ponašanje u usporedbi s nosiocima 'CC' genotipa.

- Neoženjeni bolesnici, te oni sa nižom razinom obrazovanja (osnovna škola ili manje) imaju veću šansu biti terapijski rezistentni.

Prema sadašnjim saznanjima ovo je prvo istraživanje povezanosti oboljelih od terapijski rezistentne shizofrenije i varijabilnosti gena *DAT*, *SERT* i *MDR1/ABC1*.

Shizofrenija je tijekom povijesti uvijek zauzimala središnju pažnju u psihijatriji, kako u liječenju tako i u istraživanjima, te se opravdano smatra paradigmom prave duševne bolesti. Usprkos ogromnom napretku psihofarmakološkog liječenja zadnjih desetljeća shizofrenija i danas predstavlja veliki teret kako za pojedinca, tako i za obitelj oboljelog, pa i za društvo jer i dalje nije postignuto ne samo izlječenje, već kod mnogih bolesnika nije postignuto niti zalječenje bolesti zbog prisutnosti fenomena terapijske rezistencije.

U našem istraživanju u ispitivanoj skupini nalazili su se bolesnici koji u potpunosti zadovoljavaju kriterije terapijske rezistencije kroz nekoliko godina i koji su disfunkcionalni u radnom i socijalnom dijelu života barem pet godina prije uključivanja u ovo istraživanje. Bolesnici ispitivane skupine, oboljeli od terapijski rezistentne shizofrenije (TRS bolesnici), čine dobro karakteriziranu skupinu sa specifičnim socio-demografskim obilježjima. Zbog inzistiranja na jasnom definiranju terapijski rezistentne skupine postoji statistički značajna razlika u dobi ispitanika između ispitivane, terapijski rezistentne skupine, i kontrolne, terapijski nerezistentne skupine (ne-TRS) bolesnika oboljelih od shizofrenije a što je jedno od ograničenja ovoga istraživanja. Bolesnici ispitivane skupine (TRS bolesnici) u ovom istraživanju su praćeni tijekom bolničkog liječenja, odnosno najmanje mjesec dana kako bi se izbjegle moguća terapijska neučinkovitost zbog neuzimanja terapije. Naime, bolesnici su praćeni najmanje mjesec dana, kako je predviđeno usvojenim planom istraživanja, te su za vrijeme bolničkog liječenja bili procijenjeni PANSS, CGI-S i CG ljestvicom na početku

istraživanja i nakon mjesec dana i time ispunio ispunili kriteriji terapijske rezistencije (da li je došlo do poboljšanja shizofrenije). Svi terapijski rezistentni bolesnici za vrijeme bolničkoga liječenja ordiniranu terapiju uzimali su ispred medicinske sestre ili tehničara radi provjere mogućega neuzimanja lijekova.

U studijama u kojima su autori istraživali povezanost shizofrenije i polimorfizama *DAT* ili *SERT* središte pažnje bilo je usmjereno na terapijski odgovor [49, 99]. Međutim, u tim studijama teško je predvidjeti mogući razvoj buduće terapijske rezistencije samo na temelju neodgovarajućeg terapijskog odgovora na liječenje antipsihoticima. Razvoj terapijske rezistencije nije moguće utvrditi ako bolesnici nisu liječeni s najmanje dva antipsihotika, uključujući klozapin kojega se smatra terapijom izbora kod oboljelih od terapijski rezistentne shizofrenije. Također, terapijska rezistencija se ne može utvrditi ako bolesnik nije ispoljavao određeno vrijeme disfunkcionalnost u radnom i socijalnom dijelu života.

U našem radu našli smo statistički značajnu povezanost TRS bolesnika s polimorfizmom gena za *SERTPR*. Ustanovljeno je da bolesnici nosioci 'SS' varijante *SERTPR* gena imaju statistički značajno manju šansu za razvoj terapijski rezistentnog oblika shizofrenije u usporedbi sa svim drugim genotipovima *SERTPR*. Nosioci 'LaS' *SERTPR* gena imaju gotovo tri puta veću šansu za razvijanje TRS u usporedbi sa 'SS' nosiocima polimorfizma *SERTPR* gena. Bolesnici srednje ekspresije *SERTPR* (nosioci 'LaLg' i 'LaS' genotipa) imaju statistički značajno viši zbroj bodova pozitivne podljestvice PANSS-a u usporedbi sa skupinom niske ekspresije *SERTPR* gena (nosioci 'SS', 'LgLg' 'SLg' genotipa).

Serotonin i serotoninska neurotransmisija je važna u etiopatogenezi shizofrenije zahvaljujući mehanizmima djelovanja atipičnih antipsihotika koji više preko 5-HT_{2A} ili 5-HT_{2C} nego preko D2 receptora ostvaruju poboljšanje kliničke slike akutno psihotičnih bolesnika[100]. Klasične pregledne studije D'Souza i Craig sugeriraju da je kratki alel ('S' alel) *SERTPR* povezan s manjim transkripcijskim potencijalom i lošijim terapijskim ishodom bolesnika koji boluju od

poremećaja depresivnog i anksioznog sindroma [101]. Prvo saznanje da duga, 'L', varijanta *SERTPR* gena ima veću transkripcijsku efikasnost od kratke, 'S', varijante dolazi iz radova u kojima je 'S' varijanta gena spojena u DNA koja je umetnuta u stanice ljudskog posteljičnoga koriokarcinoma koje sintetiziraju *SERT* [52]. Manja ekspresija i smanjena funkcija serotoninskog transportera posljedično dovodi do veće koncentracije serotonina te do utjecaja na transkripciju i translaciju serotoninskih receptora. Navedeni mehanizam bi možda mogao igrati ulogu u stvaranju stabilnog i poželjnog stanja za uspješno djelovanje antipsihotičnih lijekova sa smanjenom vjerojatnosti razvijanja terapijske rezistencije. U radu Božine i suradnika je našla da nosioci 'L' varijante *SERTPR* imaju statistički značajniji bolji terapijski odgovor u radu u kojemu je srednje istraživana povezanost nosilaca polimorfizama *SERTPR* ženskih bolesnica oboljelih od shizofrenije s terapijskim odgovorom i olanzapinom uzrokovan porast tjelesne težine [63]. U našoj studiji našli smo da polimorfizam *SERTPR* gena koji kodira srednju izraženu aktivnost SERT je statistički značajno povezan s razvijenom terapijskom rezistencijom oboljelih od shizofrenije što sugerira složeniju prirodu serotoninskog i dopaminskog sustava kao ključa razvoja terapijske rezistencije u oboljelih od shizofrenije. Također, možemo pretpostaviti i da su još neke druge nepoznate aktivne varijante gena povezan sa složenim serotoninskim i dopaminskim sustavom. Lin nalazi da različite, pa čak i suprotne, povezanosti mogu biti potvrda da aktivne varijante značajno utječu na proučavani fenomen [102]. Tako, oni smatraju da se učinak i varijacije u povezanosti više različitih gena koji se nalaze na različitim mjestima DNA može objasniti tzv. flip-flop fenomenom. Upotrebljavajući teorijski model objasnili su da se flip-flop povezanost može pojaviti kada je istraživana varijanta povezana kroz međudjelatan učinak ili neravnotežu povezanosti (engl. Linkage disequilibrium), a posebice kada je rizični alel dio ciljanog mjesta relativno čest i kada je LD među lokusima razlikuje među različitim populacijama ili unutar same populacije posebice s genskim markerima s niskim LD.

Druge studije nude oprečne rezultate koji se odnose na polimorfizam gena za serotonininski transporter. Vazquez-Bourgon je našao da bolesnici koji oboljuju od shizofrenije i nosioci su 'L/S' *SERTPR* genotipa imaju bolji odgovor 'negativnih' simptoma na antipsihotičnu terapiju [103]. Međutim, u toj studiji ispitivani su bolesnici koji su imali prvu epizodu psihoze i koji do tada nisu bili liječeni antipsihoticima te su praćeni u trajanju od šest tjedana. Prva epizoda psihoze je heterogena skupina psihotičnih poremećaja i smatramo da razdoblje praćenja od šest tjedana nije dovoljno kako bi se zaključilo o terapijskom ishodu.

U ovom radu 'L' varijanta *SERTPR* je dodatno genotipizirana na specifičnije podvarijante- 'La' i 'Lg'. Novije studije prikazuju polimorfizam *SERTPR* u funkcionalnoj trialelnoj varijanti pri čemu se, uz 'S' alel, 'L' alel može imati podvarijante 'La' i 'Lg'. 'Lg' varijanta funkcionalno se ponaša kao 'S' varijanta, odnosno smanjuje ekspresijsku aktivnost gena za *SERT*, dok se 'La' ponaša kao 'L' alel koji povećava ekspresiju gena *SERTPR* [53-54].

Tsai u svojoj studiji nije našao povezanost između polimorfizma *SERT-PR* gena i terapijskog odgovora na klopazin [104]. On je definirao TRS skupinu bolesnika samo na temelju izostanka terapijskog odgovora pri liječenju visokim dozama antipsihotika i uz izostanak razdoblja disfunkcionalnosti kao jednog od definirajućih kriterija terapijske rezistencije. Rezultat našega istraživanja odgovaraju onom od Tsai et al koji jedini promatra terapijski rezistentne bolesnike na primjerenom uzorku, no na različitoj populaciji-kineskoj i koji primjenjuje različitu skalu-BPRS. Lee, također, nije našao povezanost između polimorfizma gena za *SERT* i terapijskog odgovora kod liječenja atipičnim antipsihoticima [62]. On je prospektivno pratio bolesnike s različitim tipovima shizofrenije u vremenskom razdoblju od samo šest tjedana. Za razliku od navedenih nalaza Malhotra potvrđuje postojanje povezanosti 'LL' genotipa *SERT-PR* gena s težinom psihoze, ali ne i s terapijskim odgovorom [105]. Ispitivana skupina se sastojala od samo 50 bolesnika koji su bolovali od shizofrenije ili shizoafektivnog poremećaja prema DSM-III-R kriterijima. U velikom uzorku od 694

bolesnika oboljela od shizofrenije Kaiser kod bolnički liječenih bolesnika nije našao povezanost polimorfizma gena za SERT s terapijskim odgovorom, ali nalazi da bi 44-pb polimorfizam mogao biti povezan s shizoafektivnim poremećajem a 17-pb VNTR bi mogao biti povezan s rezidualnim i paranoidnim tipom shizofrenije [106].

U našem radu nismo pronašli statistički značajnu povezanost terapijske rezistencije i polimorfizma za SERT-In2.

SERT-in2 je funkcionalni VNTR polimorfizam serotoninskog transportera lociran na drugom intronu gdje ima ulogu transkripcijskog regulatora. Pokazalo se kako je ponavljanje sekvence od 12 puta snažniji pojačivač od polimorfizma s 10 ponavljanja sekvence sugerirajući da ponavljanje djeluje kao regulator transkripcije navedenog gena u diferenciranim embrionalnim staničnim lozama [107].

U meta analiza koju je napravio Fan JB zaključeno je da je SERT-in2 12 alelno ponavljanje rizični faktor za shizofreniju[108]. On je, također, zaključio da je povezanost SERT-in2 VNTR i shizofrenije zagonetna i da nije nađeno povezanosti s bliskim SERT-PR polimorfizmom, a koji je jedan od najviše proučavanih[108].

U našem istraživanju ne postoji statistički značajna povezanost između TRS i polimorfizma gena *DAT*. Dopaminska hipoteza jedna je od najvažnijih u koncipiranoj etiologiji shizofrenije i koja se temelji na učinku tipičnih antipsihotika u blokiranju D2 dopaminskih receptora te time u poboljšavanju pozitivnih simptoma shizofrenije. Za istraživače najinteresantniji je *DAT*-VNTR polimorfizam koji regulira ekspresiju *DAT*[109].

Prema našim saznanjima do sada nije bilo studije koja istražuje povezanost TRS i polimorfizma gena *DAT*.

Xu je istraživao povezanost polimorfizma gena *DAT* i terapijski odgovor te je zaključio da postoji više nezavisnih polimorfizama gena *DAT* koji utječu na terapijski odgovor klopapina

te na klorpromazineom inducirane ekstrapiramidne nuspojave u kineskoj populaciji oboljelih od shizofrenije[110].

Druge studije koje su proučavale polimorfizam gena *DAT* dale su oprečne rezultate kada je proučavana povezanost sa shizofrenijom. Zheng je dokazao kako polimorfizam gena *DAT* može biti povezan s razvojem pozitivnih simptoma shizofrenije te tako utjecati na težinu psihotičnih simptoma u kineskoj populaciji [111]. Nažalost, u navedenom ispitivanju nije se pratio terapijski ishod. Huang je zaključio da je promotor polimorfizma gena *DAT* povezan sa razvojem shizofrenije, ali ne i sa težinom kliničke slike poremećaj [112]. U ovoj studiji autor je istraživao samo povezanost između polimorfizma i dijagnoze shizofrenije bez mjerenja terapijskog ishoda. Guzey je našao da bi Taq1A A1 alel dopaminskog DRD2 receptora i 9 ponavljanja sekvence *DAT-VNTR* mogli biti rizični čimbenici ekstrapiramidnih simptoma nastalih liječenjem antipsihoticima [47]. Zhang nije našao statistički značajne povezanosti u terapijskom odgovoru kod različitih polimorfizama *DAT-VNTR*[49]. Szekeres nije našao razlike u simptomima ili kognitivnim simptomima kod oboljelih od shizofrenije s različitim *DAT* genotipovima [113]. Lafuente je zaključio da *DAT-VNTR* polimorfizam ne utječe na antipsihoticima inducirane ekstrapiramidne nuspojave i da ne utječe na ekspresiju *DAT* gena ili funkciju dopaminskog transportera [114].

U našem radu našli smo statistički značajnu povezanost između TRS i interakcije polimorfizama gena *DAT* i polimorfizma *SERT-in2* gena. Bolesnici s kombinacijom genotipova *SERT-in2* 'll' i *DAT* 9/10, 9/11, 9/9 i 6/6 imaju pet puta veću šansu a razvoj TRS u usporedbi s nosiocima 10/10 ili 10/12 genotipa. U skupini bolesnika sa kombinacijom *DAT* 10/10 ili 10/12 genotipa i onih koji su istodobno nosioci *SERT-in2* 'ls' ili 'ss' genotipa imaju više od dva i pol puta veću šansu za razvoj TRS u usporedbi s nosiocima 'll' genotipa. Poznato je da aktivnost serotoninskih receptora ima različit i suprotan učinak na dopamin i njihov mehanizam aktivnosti i da se može razlikovati u funkcionalnosti zbog utjecaja različitih

čimbenika. Tako je poznato da striatalni 5-HT_{2A} receptori kada su aktivirani potiču izlučivanje DA vjerojatno preko sinteze DA, a suprotno tome striatalni 5-HT_{2C} receptori vrše pojačavaju kontrolu izlučivanja bazalnih DA[115]. Isto tako, poznato je da molekule koje djeluju na 5-HT_{1A} receptora različito utječu na elektrofiziološku aktivnost centralnih DA neurona ovisno o regiji u kojoj se nalaze[116]. Minabe u svom istraživanju na štakorima zaključuje da se različitom duljinom izlaganja selektivnom antagonistu 5-HT(2A) receptora mijenja spontana aktivnost DA neurona u substanciji nigri pars compacta i ventralnom tegmentalnoj areii [117]. U našoj studiji, oprečna aktivnost *SERT-in2* i *DAT* (kombinacija visoke aktivnosti *SERT-in2* 'll' i niske aktivnosti *DAT-VNTR* ili srednje i niske aktivnosti *SERT-in2* i visoke aktivnosti *DAT-VNTR* je statistički značajna za razvoj TRS. Ovaj model, u kojemu je interakcija *SERT-in2* polimorfizma i *DAT* polimorfizma povezana sa TRS bi možda mogla objasniti kontradiktorne rezultate vezane uz ulogu *DAT* i *SERT* u terapijskoj rezistenciji shizofrenije.

Također, različiti nalazi u svim gore spomenutim studijama bi mogli biti posljedica različitih metodologija, dizajna istraživanja te čimbenika zabune (engl. confounding factors) kao što su razlike u terapiji i konkomitantnoj terapiji, razlike u dozama, suradljivosti u liječenju, duljini neliječene psihoze, duljini liječenja, dobi, spolu, heterogenosti psihotičnih poremećaja.

U našem radu nismo našli povezanost terapijske rezistencije oboljelih od shizofrenije i polimorfizma *MDR1/ABCB1* gena, no rezultati dosadašnjih istraživanja su različiti.

Božina u istraživanju povezanosti polimorfizma *MDR1* gena i terapijskog odgovora u bolesnika oboljelih od shizofrenije nalazi da su 'T' alel 'TT' genotip povezani s boljim terapijskim odgovorom mjerenim promjenom zbrojem bodova PANSS-a [78]. U ovom radu istraživanje se provodilo s bolesnicima na početku poremećaja, te nije mjerena razina funkcioniranja, te samo na ženskoj populaciji bolesnika od kojih su mnogi bili vanbolnički liječeni te ostaje upitna suradljivost u liječenju. U našem radu usredotočili smo se na

istraživanje bolesnika sa jasno definiranom terapijskom rezistencijom, odnosno slabim terapijskim odgovorom i loše ocijenjenom razinom funkcioniranja. Terapijski rezistentni bolesnici u našem istraživanju su bili obvezno bolnički liječeni sa sigurnim uzimanjem prepisane terapije.

Bašić nalazi statistički značajnu povezanost polimorfizma *MDR1*-C3435T gena sa koncentracijom fenobarbitola u cerebrospinalnom likvoru i serumu te time doprinosi razvoju rezistencije u antiepileptičkom liječenju[118]. Kastelić u svom istraživanju ne nalazi statistički značajnu povezanost *MDR1/ABCB1* polimorfizma s terapijskim odgovorom u liječenju risperidonom na uzorku od 59 ispitanika oboljela od shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja i mjerenjem koncentracije risperidona i metabolita u serumu [119]. U oba rada provjeravala se povezanost polimorfizma *MDR1* gena se koncentracijom lijeka i njihovih metabolita u krvi, dok se ne objašnjava razvoj terapijske rezistencije bolesnika.

Alenius u svom istraživanju zaključuje da bolesnici oboljeli od shizofrenije i liječeni olanzapinom, homozigoti za *MDR1/ABCB1*-3435T imaju više društvenih i kliničkih potreba od drugih bolesnika[38].

Yasui-Furukori nalazi povezanost polimorfizma *MDR1/ABCB1* C3435T s terapijskim odgovorom u liječenju s bromperidolom, kao i poboljšanje kognitivnih funkcija[80].

Takao nije našao statistički značajnu povezanost polimorfizama *MDR1/ABCB1* G2677T i C3435T s TRS. Ovo je prvo istraživanje povezanosti polimorfizama *MDR1/ABCB1* gena sa TRS no ispitivana skupina TRS bolesnika od svega 16 ispitanika je premalena.

U našem istraživanju TRS bolesnici koji su nosioci *MDR1/ABCB1*-2677G<T/A 'TT' ili 'TA' genotipa imaju 90% manje zabilježenih ispoljavanja agresivnosti u usporedbi s nosiocima 'GG' genotipa. Također, TRS bolesnici nosioci *MDR1/ABCB1*-3435C<T 'TT' genotipa imaju 90% manju šansu ispoljavanja agresivnosti u usporedbi s nosiocima 'CC' genotipa. Ne-TRS bolesnici nosioci *MDR1/ABCB1*-3435C<T 'TT' genotipa imaju granično veću šansu razviti

agresivno ponašanje u usporedbi s nosiocima 'CC' genotipa. U dosadašnjoj literaturi nema radova koji povezuju agresivnost u oboljelih od shizofrenije s polimorfizmom *MDR1/ABC1* gena.

6.1. Ograničenja istraživanja

U mnogim istraživanjima koriste se slični kriteriji terapijske rezistencije shizofrenije, no jasna definicija toga fenomena ne postoji. Različiti kriteriji procjene terapijske rezistencije shizofrenije i različite metodologije i dizajni studija mogu utjecati na ishod rezultata studije. Stoga je moguće da različiti kriteriji terapijske rezistencije shizofrenije mogu dovesti do različitih rezultata.

Mali uzorak može rezultirati greškom tipa 2 te su važne replikacije na većim studijama.

TRS bolesnici su bili stariji, češće samci, slabijeg obrazovanja i s različitom duljinom poremećaja. Postoji statistički značajna razlika u vremenu uključivanja bolesnika u studiju u odnosu na početak poremećaja ili na prvu postavljenu dijagnozu. Nastojali smo kontrolirati neke od navedenih razlika pomoću multivarijatne analize.

Bolesnici su liječeni različitim vrstama antipsihotika za vrijeme trajanja studije, a koncentracije lijekova i CYP enzimski sustav nije mjereno te nije bilo moguće procijeniti utjecaj navedenih faktora u istraživanju terapijske rezistencije shizofrenije.

Iako je shizofrenija multifaktorijalni poremećaj, kao i terapijska rezistencija, usredotočili smo se samo na varijabilnosti gena *DAT*, *SERT* i *MDR1*. Buduće studije trebale bi uključiti polimorfizme drugih genetskih faktora povezanih sa shizofrenijom, kao što je GABA, glutamat, COMT, citokrom P450.

Stoga su buduće, dobro dizajnirane studije terapijske rezistencije shizofrenije sa većim uzorkom potrebne za potvrdu nalaza i mehanizama uključenih u nastanak terapijske rezistencije.

7. ZAKLJUČCI

Na temelju navedenih rezultata može se izvući nekoliko zaključaka:

- Bolesnici oboljeli od shizofrenije nosioci SERT-PR 'SS' genotipa imaju manju šansu razvijanja terapijske rezistencije u usporedbi s nosiocima svih drugih SERT-PR genotipova.
- TRS je statistički značajno povezana s bolesnicima oboljelim od shizofrenije koji su nosioci SERT-in2 'll' genotipa i *DAT*-VNTR 9/10, 9/11, 9/9 i 6/6 genotipa.
- Također, bolesnici koji su nosioci *DAT*-VNTR 10/10 ili 10/12 genotipa i SERT-in2 'ls' ili 'ss' genotipa imaju veću šansu razvijanja terapijske rezistencije.
- Bolesnici srednje ekspresije SERT-PR (nosioci 'LaLg' i 'LaS' genotipa) imaju teže pozitivne simptome shizofrenije.
- TRS bolesnici nosioci *MDR1/ABCB1*-2677G<T/A 'TT' ili 'TA' genotipa i *MDR1/ABCB1*-3435C<T 'TT' genotipa imaju 90% manju šansu ispoljavanja agresivnosti u usporedbi s nosiocima 'CC' genotipa.

Buduće, dobro dizajnirane studije terapijske rezistencije shizofrenije sa većim uzorkom potrebne za potvrdu nalaza i mehanizama uključenih u nastanak terapijske rezistencije.

8. KRATKI SADRŽAJ

Petina do trećina oboljelih od shizofrenije pripada terapijski rezistentnim bolesnicima (TRS). Istraživali smo povezanost oboljelih od shizofrenije koji jasno ispunjavaju kriterije terapijske rezistencije s polimorfizmima *DAT-VNTR*, *SERTPR*, *SERT-in2* i *MDRI/ABCBI* gena. U istraživanje je uključeno 173 bolesnika, od kojih je 92 bolesnika bilo TRS. Bolesnici su klinički procijenjeni 'pozitivnom i negativnom sindromskom ljestvicom' (PANSS) i 'kliničkom ljestvicom općeg dojma' (CGI-S i CGI-I), te ljestvicom 'opće razine funkcioniranja' (GAF). Nosioi *SERTPR* 'SS' genotipa su imali manju šansu razvijanja TRS (OR = 0.4; 95% CI = 0.20 - 0.94). Bolesnici sa kombinacijom *SERT-in2* 'll' i *DAT* '9/10', '9/11', '9/9' i '6/6' genotipa su imali veću šansu postati TRS u usporedbi s nosiocima '10/10' ili '10/12' genotipe (OR = 5.1; 95% CI = 1.6-16.8). U skupini bolesnika s *DAT* 10/10 ili 10/12 genotipom oni koji su nosioci *SERT-in2* 'ls' ili 'ss' genotipa su imali veću šansu postati TRS u usporedbi s 'll' genotipom (OR = 2.7; 95% CI = 1.0-7.0). Model u kojemu je interakcija između *SERT-in2* i *DAT* polimorfizama povezana s TRS možda može objasniti prethodne oprečne rezultate koji se odnose na *DAT* i *SERT* polimorfizam TRS. Nije bilo statistički značajne povezanosti između TRS i *MDRI/ABCBI* polimorfizama.

Potrebna su daljnja istraživanja.

8.1. SUMMARY

One fifth to one third of all patients diagnosed with schizophrenia are resistant to drug treatment. We explored associations between carefully characterized TRS and *DAT-VNTR*, *SERTPR*, *SERT-in2* and *MDR1/ABCB1* polymorphisms. There were 173 patients enrolled in the study that were clinically evaluated using Positive and Negative Syndrome Scale and Clinical Global Impressions Scales and divided into two groups based on treatment resistance (92 patients in TRS group). Carriers of *SERT-PR* 'SS' genotype were more less likely to have TRS (OR = 0.4; 95% CI = 0.20 - 0.94). Patients with a combination of *SERT-in2* ll and *DAT* 9/10, 9/11, 9/9 and 6/6 genotype were more likely to have TRS, compared to those with 10/10 or 10/12 genotype (OR = 5.1; 95% CI = 1.6-16.8). In the group of patients with *DAT* 10/10 or 10/12 genotype, those who also shared *SERT-in2* ls or ss genotype were more likely to have TRS, compared to ll genotype carriers (OR = 2.7; 95% CI = 1.0-7.0). The model in which interaction between *SERT-in2* and *DAT* polymorphisms is linked to TRS can possibly explain contradictory previous results regarding role of *DAT* and *SERT* in TRS. There were no statistical significant associations between TRS and *MDR1/ABCB1* polymorphisms.

Further researches are needed.

9. POPIS LITERATURE

1. Folnegovic, Z., V. Folnegovic-Smalc, and Z. Kulcar, The incidence of schizophrenia in Croatia. *Br J Psychiatry*, 1990. 156: p. 363-5.
2. Folnegović Šmalc V., F.Z., *Epidemiologija duševnih bolesti. Medicus*, 1998. 7: p. 15-19.
3. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2012. godinu, Registar za psihoze. 2013, Hrvatski zavod za javno zdravstvo. p. 275-278.
4. Piccinelli, M., et al., Gender differences in the epidemiology of affective disorders and schizophrenia. 1997, Geneva: World Health Organization. 142 p.
5. Folnegovic, Z. and V. Folnegovic-Smalc, Schizophrenia in Croatia: interregional differences in prevalence and a comment on constant incidence. *J Epidemiol Community Health*, 1992. 46(3): p. 248-55.
6. Stahl, S.M., *Stahl's essential psychopharmacology : neuroscientific basis and practical application*. 4th ed. 2013, Cambridge: Cambridge University Press. xv, 608 pages.
7. Maier, W., A. Zobel, and K.U. Kuhn, Clinical impact of recently detected susceptibility genes for schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*, 2006. 8(1): p. 79-84.
8. Tsuang, M.T., W.S. Stone, and S.V. Faraone, Genes, environment and schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*, 2001. 40: p. s18-24.
9. Kato, T., et al., Genetic or epigenetic difference causing discordance between monozygotic twins as a clue to molecular basis of mental disorders. *Mol Psychiatry*, 2005. 10(7): p. 622-30.
10. Lieberman, J.A., J.M. Kane, and J. Alvir, Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 1987. 91(4): p. 415-33.
11. Stahl, S.M., *Stahl's Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Applications, Third Edition*. 2008.
12. Sadock, B.J.S., V.A., *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry, Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, Tenth Edition*. 2007.
13. Howes, O.D. and S. Kapur, The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull*, 2009. 35(3): p. 549-62.
14. Creese, I., D.R. Burt, and S.H. Snyder, Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1996. 8(2): p. 223-6.

15. Laruelle, M., et al., Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996. 93(17): p. 9235-40.
16. Breier, A., et al., Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. 94(6): p. 2569-74.
17. Meltzer, H.Y., Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 1989. 99 Suppl: p. S18-27.
18. Cannon, M., P.B. Jones, and R.M. Murray, Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*, 2002. 159(7): p. 1080-92.
19. Lieberman, J.A., Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry*, 1999. 46(6): p. 729-39.
20. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. 2004; Tenth revision:[Available from: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>].
21. Brenner, H. and M. Merlo, Definition of therapy-resistant schizophrenia and its assessment. *Eur Psychiatry*, 1995. 10 Suppl 1: p. 11s-7s.
22. Brenner, H.M., MC, Definition of therapy-resistant schizophrenia and its assessment. *Eur Psychiatry*, 1995. 10(suppl 1):11s-17s.
23. Kane JM, H.G., Singer J, Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, 1988. 45:789-96.
24. Lehman, A.F., et al., The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull*, 2004. 30(2): p. 193-217.
25. Lindenmayer, J.P., Treatment refractory schizophrenia. *Psychiatr Q*, 2000. 71(4): p. 373-84.
26. Geddes, J., et al., Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*, 2000. 321(7273): p. 1371-6.
27. Leucht, S., et al., Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, 2009. 373(9657): p. 31-41.
28. Shôn W. Lewis, T.R.E.B., Linda Davies, Robin M. Murray, Graham Dunn, Karen P. Hayhurst, Alison Markwick, Helen Lloyd, and Peter B. Jones, Randomized Controlled Trial of Effect of Prescription of Clozapine Versus Other Second-Generation Antipsychotic Drugs in Resistant Schizophrenia *Schizophrenia Bulletin*, 2006.

29. Lewis, S.W., et al., Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. *Health Technol Assess*, 2006. 10(17): p. iii-iv, ix-xi, 1-165.
30. Buckley, P., et al., When symptoms persist: clozapine augmentation strategies. *Schizophr Bull*, 2001. 27(4): p. 615-28.
31. Schulte, P., What is an adequate trial with clozapine?: therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. *Clin Pharmacokinet*, 2003. 42(7): p. 607-18.
32. Shiloh, R., et al., Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*, 1997. 171: p. 569-73.
33. Anil Yagcioglu, A.E., et al., A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry*, 2005. 66(1): p. 63-72.
34. Remington, G., et al., Augmentation strategies in clozapine-resistant schizophrenia. *CNS Drugs*, 2005. 19(10): p. 843-72.
35. Kho, K.H., et al., Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia--an open label study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2004. 254(6): p. 372-9.
36. Rathod, S., et al., Cognitive-behavioral therapy for medication-resistant schizophrenia: a review. *J Psychiatr Pract*, 2008. 14(1): p. 22-33.
37. Risch, N.J., Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature*, 2000. 405(6788): p. 847-56.
38. Alenius, M., et al., Gene polymorphism influencing treatment response in psychotic patients in a naturalistic setting. *J Psychiatr Res*, 2008. 42(11): p. 884-93.
39. Amara, S.G. and M.S. Sonders, Neurotransmitter transporters as molecular targets for addictive drugs. *Drug Alcohol Depend*, 1998. 51(1-2): p. 87-96.
40. Giros, B., et al., Cloning, pharmacological characterization, and chromosome assignment of the human dopamine transporter. *Mol Pharmacol*, 1992. 42(3): p. 383-90.
41. Vandenberg, D.J., et al., Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics*, 1992. 14(4): p. 1104-6.

42. Kawarai, T., et al., Structure and organization of the gene encoding human dopamine transporter. *Gene*, 1997. 195(1): p. 11-8.
43. Sano, A., et al., A 40-nucleotide repeat polymorphism in the human dopamine transporter gene. *Hum Genet*, 1993. 91(4): p. 405-6.
44. Talkowski, M.E., et al., A network of dopaminergic gene variations implicated as risk factors for schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 2008. 17(5): p. 747-58.
45. Cordeiro, Q., et al., Lack of association between VNTR polymorphism of dopamine transporter gene (SLC6A3) and schizophrenia in a Brazilian sample. *Arq Neuropsiquiatr*, 2004. 62(4): p. 973-6.
46. Khodayari, N., et al., Association of the dopamine transporter gene (DAT1) core promoter polymorphism -67T variant with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2004. 129B(1): p. 10-2.
47. Guzey, C., et al., Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: associations with dopamine and serotonin receptor and transporter polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007. 63(3): p. 233-41.
48. Lafuente A, B.M., Mas S, Crescenti A, Aparici M, Gassó P, Catalan R, Mateos JJ, Lomeña F, Parellada E, Dopamine transporter (DAT) genotype (VNTR) and phenotype in extrapyramidal symptoms induced by antipsychotics. *Schizophr Res*, 2007. 90(1-3):115-22.
49. Zhang, A., et al., Dopamine transporter polymorphisms and risperidone response in Chinese schizophrenia patients: an association study. *Pharmacogenomics*, 2007. 8(10): p. 1337-45.
50. Ramamoorthy, S., et al., Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993. 90(6): p. 2542-6.
51. Nakamura, M., et al., The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry*, 2000. 5(1): p. 32-8.
52. Heils, A., et al., Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*, 1996. 66(6): p. 2621-4.
53. Hu, X.Z., et al., Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*, 2006. 78(5): p. 815-26.
54. Martin, J., et al., Mapping regulatory variants for the serotonin transporter gene based on allelic expression imbalance. *Mol Psychiatry*, 2007. 12(5): p. 421-2.

55. M. Nakamura, S.U., A. Sano & H. Tanabe The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Molecular Psychiatry* 2000. 5: 32–38.
56. Heils A, T.A., Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of Neurochemistry* 1996. 66 (6): 2621–2624.
57. Lesch, K.P., et al., Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect*, 1994. 95(2): p. 157-62.
58. MacKenzie, A. and J. Quinn, A serotonin transporter gene intron 2 polymorphic region, correlated with affective disorders, has allele-dependent differential enhancer-like properties in the mouse embryo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. 96(26): p. 15251-5.
59. Rauch JL, J.M., Fei You-Jun, et al, Initial conditions of serotonin transporter kinetics and genotype: influence on SSRI trial outcome. *Biol Psychiatry* 2002. 51:723-732.
60. Lin, C., et al., Haplotype analysis confirms association of the serotonin transporter (5-HTT) gene with schizophrenia in the Han Chinese population. *Neurosci Lett*, 2009. 453(3): p. 210-3.
61. Vijayan, N.N., et al., Evidence of association of serotonin transporter gene polymorphisms with schizophrenia in a South Indian population. *J Hum Genet*, 2009.
62. Lee, H.Y., et al., No association of serotonin transporter polymorphism (5-HTTVNTR and 5-HTTLPR) with characteristics and treatment response to atypical antipsychotic agents in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009. 33(2): p. 276-80.
63. Bozina, N., et al., Association study of olanzapine-induced weight gain and therapeutic response with SERT gene polymorphisms in female schizophrenic patients. *J Psychopharmacol*, 2007. 21(7): p. 728-34.
64. Kuzman, M.R., et al., The influence of 5-HT(2C) and MDR1 genetic polymorphisms on antipsychotic-induced weight gain in female schizophrenic patients. *Psychiatry Res*, 2008. 160(3): p. 308-15.
65. Cordon-Cardo, C., et al., Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989. 86(2): p. 695-8.
66. Aller, S.G., et al., Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding. *Science*, 2009. 323(5922): p. 1718-22.

67. Thiebaut, F., et al., Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987. 84(21): p. 7735-8.
68. Ambudkar, S.V., et al., Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1999. 39: p. 361-98.
69. Benet, L.Z., et al., Intestinal MDR transport proteins and P-450 enzymes as barriers to oral drug delivery. *J Control Release*, 1999. 62(1-2): p. 25-31.
70. Li, M., et al., Regulation and expression of multidrug resistance (MDR) transcripts in the intestinal epithelium. *Br J Cancer*, 1999. 80(8): p. 1123-31.
71. Hoffmeyer, S., et al., Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000. 97(7): p. 3473-8.
72. Balram, C., et al., Frequency of C3435T single nucleotide MDR1 genetic polymorphism in an Asian population: phenotypic-genotypic correlates. *Br J Clin Pharmacol*, 2003. 56(1): p. 78-83.
73. Tang, K., et al., Distinct haplotype profiles and strong linkage disequilibrium at the MDR1 multidrug transporter gene locus in three ethnic Asian populations. *Pharmacogenetics*, 2002. 12(6): p. 437-50.
74. Illmer, T., et al., MDR1 gene polymorphisms affect therapy outcome in acute myeloid leukemia patients. *Cancer Res*, 2002. 62(17): p. 4955-62.
75. Drescher, S., et al., MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br J Clin Pharmacol*, 2002. 53(5): p. 526-34.
76. Hitzl, M., et al., The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells. *Pharmacogenetics*, 2001. 11(4): p. 293-8.
77. Moriya, Y., et al., Effects of polymorphisms of MDR1, MRP1, and MRP2 genes on their mRNA expression levels in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects. *Biol Pharm Bull*, 2002. 25(10): p. 1356-9.
78. Bozina, N., et al., Associations between MDR1 gene polymorphisms and schizophrenia and therapeutic response to olanzapine in female schizophrenic patients. *J Psychiatr Res*, 2008. 42(2): p. 89-97.
79. Lin, Y.C., et al., The relationship between P-glycoprotein (PGP) polymorphisms and response to olanzapine treatment in schizophrenia. *Ther Drug Monit*, 2006. 28(5): p. 668-72.

80. Yasui-Furukori, N., et al., Association between multidrug resistance 1 (MDR1) gene polymorphisms and therapeutic response to bromperidol in schizophrenic patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2006. 30(2): p. 286-91.
81. Yasui-Furukori, N., et al., Association between major Multidrug Resistance 1 (MDR1) gene polymorphisms and plasma concentration of prolactin during risperidone treatment in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007. 31(6): p. 1230-4.
82. Shinkai, T., et al., Functional polymorphism of the human multidrug resistance gene (MDR1) and polydipsia-hyponatremia in schizophrenia. *Neuromolecular Med*, 2008. 10(4): p. 362-7.
83. De Luca, V., et al., MDR1 gene in tardive dyskinesia scale scores: comparison of strategies for quantitative trait haplotype analysis. *Schizophr Res*, 2009. 110(1-3): p. 200-1.
84. Shim, S.S., Strategies for Recognizing Schizophrenia and Treating to Remission. *Psychiatric Times*, 2008. 26 No. 8
85. Jeanpierre, M.A., A rapid method for the purification of DNA from blood. *Nucl Acid Res*, 1987. 15:9611.
86. Miller SA, D.D., Polesky H F, A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cell. *Nucl Acid Res* 1988. 16 (3):1215.
87. Vandenberg DJ, P.A., Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW, et al, Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p 15.3 and displays a VNTR. *Genomics*, 1992. 14:1104-6.
88. Lin JJ, Y.K., Chang DC, Chang CY, Yeh YH, Lin SZ, The homozygote 10-copy genotype of variable number tandem repeat dopamine transporter gene may confer protection against Parkinson's disease for male, but not female patients. *J Neurol Sci* 2003. 209:87-92.
89. Ito K, Y.K., Sato K, et al., A variable number of tandem repeats in the serotonin transporter gene does not affects the antidepressant response to fluvoxamine. *Psychiatry Res* 2002. 111:235-239.
90. Arjomand-Nahad F, D.K., Landt O et al, Genotyping of the triallelic variant G2677T/A in MDR1 using LightCycler with locked-nucleic-acid-modified hybridization probes. *Anal Biochem* 2004. 334:201-3.
91. Oselin K, G.T., Mrozikiewicz PM et al, MDR1 polymorphisms G2677T in exon 21 and C3435T in exon 26 fail to affect rhodamine 123 efflux in peripheral blood lymphocytes. *Fundam Clin Pharmacol* 2003. 17:463-9.

92. von Ahsen N, R.M., Grupp C et al, No influence of the MDR-1 C3435T polymorphism or a CYP3A4 promoter polymorphism (CYP3A4-V allele) on dose-adjusted cyclosporin A trough concentrations or rejection incidence in stable renal transplant recipients. *Clin Chem* 2001. 47:1048-52.
93. Sakaeda T, N.T., Horinouchi M, et al, MDR1 genotype related pharmacokinetics of digoxin after oral administration in healthy Japanese subjects. *Pharm Res* 2001. 18(10):1400-1404.
94. Guo, S.W. and E.A. Thompson, Performing the exact test of Hardy-Weinberg proportion for multiple alleles. *Biometrics*, 1992. 48(2): p. 361-72.
95. Excoffier, L. and H.E. Lischer, Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Mol Ecol Resour*, 2010. 10(3): p. 564-7.
96. Kleinbaum, D.G., *Logistic regression : a self-learning text. Statistics in the health sciences.* 1994, New York: Springer. xiii, 282 p.
97. Leucht, S., et al., What does the PANSS mean? *Schizophr Res*, 2005. 79(2-3): p. 231-8.
98. Jaccard, J., *Interaction effects in logistic regression. A Sage university paper.* 2001, Thousand Oaks, Calif. ; London: Sage Publications. vii, 70 p.
99. Potkin, S.G., et al., D1 receptor alleles predict PET metabolic correlates of clinical response to clozapine. *Mol Psychiatry*, 2003. 8(1): p. 109-13.
100. Meltzer, H.Y., Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. *Schizophr Bull*, 1992. 18(3): p. 515-42.
101. D'Souza, U.M. and I.W. Craig, Functional polymorphisms in dopamine and serotonin pathway genes. *Hum Mutat*, 2006. 27(1): p. 1-13.
102. Lin, Z. and G.R. Uhl, Human dopamine transporter gene variation: effects of protein coding variants V55A and V382A on expression and uptake activities. *Pharmacogenomics J*, 2003. 3(3): p. 159-68.
103. Vazquez-Bourgon, J., et al., Serotonin transporter polymorphisms and early response to antipsychotic treatment in first episode of psychosis. *Psychiatry Res*, 2010. 175(3): p. 189-94.
104. Tsai, S.J., et al., Association study of a functional serotonin transporter gene polymorphism with schizophrenia, psychopathology and clozapine response. *Schizophr Res*, 2000. 44(3): p. 177-81.

105. Malhotra, A.K., et al., A functional serotonin transporter (5-HTT) polymorphism is associated with psychosis in neuroleptic-free schizophrenics. *Mol Psychiatry*, 1998. 3(4): p. 328-32.
106. Kaiser, R., et al., Correlation between serotonin uptake in human blood platelets with the 44-bp polymorphism and the 17-bp variable number of tandem repeat of the serotonin transporter. *Am J Med Genet*, 2002. 114(3): p. 323-8.
107. Fiskerstrand, C.E., E.A. Lovejoy, and J.P. Quinn, An intronic polymorphic domain often associated with susceptibility to affective disorders has allele dependent differential enhancer activity in embryonic stem cells. *FEBS Lett*, 1999. 458(2): p. 171-4.
108. Fan, J.B. and P. Sklar, Meta-analysis reveals association between serotonin transporter gene STin2 VNTR polymorphism and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 2005. 10(10): p. 928-38, 891.
109. Miller, G.M. and B.K. Madras, Polymorphisms in the 3'-untranslated region of human and monkey dopamine transporter genes affect reporter gene expression. *Mol Psychiatry*, 2002. 7(1): p. 44-55.
110. Xu, M., et al., Pharmacogenetic effects of dopamine transporter gene polymorphisms on response to chlorpromazine and clozapine and on extrapyramidal syndrome in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010. 34(6): p. 1026-32.
111. Zheng, C., Y. Shen, and Q. Xu, Association of intron 1 variants of the dopamine transporter gene with schizophrenia. *Neurosci Lett*, 2012. 513(2): p. 137-40.
112. Huang, S.Y., et al., Association of promoter variants of human dopamine transporter gene with schizophrenia in Han Chinese. *Schizophr Res*, 2010. 116(1): p. 68-74.
113. Szekeres, G., et al., Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in cognitive dysfunctions and therapeutic response to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2004. 124B(1): p. 1-5.
114. Lafuente, A., et al., Dopamine transporter (DAT) genotype (VNTR) and phenotype in extrapyramidal symptoms induced by antipsychotics. *Schizophr Res*, 2007. 90(1-3): p. 115-22.
115. Lucas, G. and U. Spampinato, Role of striatal serotonin2A and serotonin2C receptor subtypes in the control of in vivo dopamine outflow in the rat striatum. *J Neurochem*, 2000. 74(2): p. 693-701.

116. Arborelius, L., et al., The 5-HT_{1A} receptor selective ligands, (R)-8-OH-DPAT and (S)-UH-301, differentially affect the activity of midbrain dopamine neurons. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1993. 347(4): p. 353-62.
117. Minabe, Y., et al., Acute and repeated administration of the selective 5-HT_{2A} receptor antagonist M100907 significantly alters the activity of midbrain dopamine neurons: an in vivo electrophysiological study. *Synapse*, 2001. 40(2): p. 102-12.
118. Basic, S., et al., Lack of association between the C3435T polymorphism in the human multidrug resistance (MDR1) gene and response to antiepileptic drug treatment. *Epilepsia*, 2006. 47(2): p. 449; author reply 450.
119. Kastelic, M., et al., MDR1 gene polymorphisms and response to acute risperidone treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010. 34(2): p. 387-92.

10. ŽIVOTOPIS

Petar Bilić, dr.med., specijalist psihijatrije

Datum i mjesto rođenja: 9.srpnja 1980.g., Požega.

Adresa stanovanja: Grada Mainza 24, 10000 Zagreb; mob.: 095 860 77 33.

Adresa posla: Zavod za dijagnostiku i intenzivno liječenje, Klinika za psihijatriju Vrapče, Bolnička cesta 32, 10090 Zagreb.

Obrazovanje: 1994.-1998.: Gimnazija, Požega
1998.-2004.: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu;
2004.-2005.: Liječnički staž u Općoj bolnici „dr.Ivo Pedišić“ – Sisak;
2005.: položen državni ispit;
2006.-2010.g.: specijalizacija psihijatrije
2010.- odjelni liječnik Zavoda za dijagnostiku i intenzivno liječenje
2014.- uža specijalizacija iz biologijske psihijatrije

Članstvo i aktivnosti u znanstvenim i strukovnim udruženjima:

od 2003.: Hrvatsko katoličko liječničko društvo;

od 2005.: Hrvatska liječnička komora;

od 2007.: Hrvatski liječnički zbor;

od 2010.: Hrvatsko psihijatrijsko društvo.

Uz aktivno sudjelovanje na više kongresa sa oralnim i poster prezentacijama objavljeni su i slijedeći radovi:

- Bilić, Petar; Jukić, Vlado; Vilibić, Maja; Savić, Aleksandar; Božina, Nada. Treatment-resistant schizophrenia and DAT and SERT polymorphisms. //Gene. 2014 Mar 27. pii: S0378-1119(14)00385-0. doi: 10.1016/j.gene.2014.03.050 (članak, znanstveni).

- Bilić, Petar; Ivaniš, Ana; Vidović, Domagoj; Jukić, Vlado. Changing the structure of the hospitalized patients at the Psychiatric Clinic Vrapce. //Srp Arh Celok Lek. 2011 Dec;139 Suppl 1:33-5 (članak, znanstveni)
- Hrabrić, Krešimir; Jukić, Vlado; Bilić, Petar; Ćelić, Ivan; Herceg, Miroslav. //Neuroradiologic diagnostics in patients hospitalized in Vrapce Psychiatric Hospital. Lijec Vjesn. 2009 May-Jun;131(5-6):122-5. Croatian. (članak, znanstveni).
- Čulav Sumić, Jadranka; Barić, Vesna; Bilić, Petar; Herceg, Miroslav; Sisek-Šprem, Mirna; Jukić, Vlado. QTc and psychopharmacs: are there any differences between monotherapy and polytherapy. //Ann Gen Psychiatry. 2007 May 3;6:13. (članak, znanstveni).
- Brečić, Petrana; Ostojić, Draženka; Vidović, Domagoj; Jukić, Vlado; Bagarić, Dario; Vilibić, Maja; Ćelić, Ivan; Križaj, Aida; Bilić, Petar. Characteristics of patients who committed suicide during hospitalization in Psychiatric Hospital "Vrapce" in the period 1996-2006. //Coll Antropol. 2009 Mar;33(1):233-6 (članak, znanstveni).
- Jukić, Vlado; Petrović, Zrinka; Brečić, Petrana; Križaj, Aida; Savić, Aleksandar; Bačeković, Ana; Bilić, Petar; Sušac, Jelena; Mandić, Antonija; Pražen, Ivana. Psychofarmacology in the prevention of somatic comorbid diseases in mentally ill patients. //Psychiatr Danub. 2009 Sep;21(3):350-5

11. PRILOZI

11.1. Prilog A

Ocjenska ljestvica – Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Pozitivna i negativna sindromska ljestvica

Stanley R. Kay, dr. sc.

Lewis A. Opler, liječnik, dr. sc.

Abraham Fiszbein, liječnik

Prijevod: Dragica Kozarić-Kovačić

OCJENSKI KRITERIJI

Pozitivna Ljestvica (P)

P1. Sumanutosti. Vjerovanja koja su neosnovana, nerealistična i idiosinkrazijska. Osnova za ocjenu: sadržaj misli iskazanih u intervjuu i njihov utjecaj na socijalne odnose i ponašanje prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriteriji
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Prisutnost jedne ili dvije sumanutosti, koje su neodređene, nejasne i koje se ne održavaju uporno. Sumanutosti ne interferiraju s mišljenjem, socijalnim odnosima ili ponašanjem.
4	Umjereno	Prisutnost ili kaleidoskopskog niza slabo oblikovanih, nestabilnih sumanutosti, ili nekoliko dobro oblikovanih sumanutosti koje povremeno utječu na mišljenje, socijalne odnose ili ponašanje.
5	Umjereno jako	Prisutnost brojnih dobro oblikovanih sumanutosti koje se uporno održavaju i povremeno utječu na mišljenje, socijalne odnose ili ponašanje.
6	Jako	Prisutnost stabilnog niza sumanutosti koje su jasne, eventualno sistematizirane, uporno se održavaju i jasno utječu na mišljenje, socijalne odnose ili ponašanje.
7	Ekstremno	Prisutnost stabilnog niza sumanutosti koje su ili u velikoj mjeri sistematizirane, ili jako brojne, i koje dominiraju u većini područja bolesnikovog života. Ovo često rezultira neprimjerenim i neodgovornim djelovanjem koje može čak i ugroziti sigurnost bolesnika ili drugih osoba.

Pozitivna Ljestvica (P)

P2. Konceptualna dezorganizacija. Dezorganiziran proces mišljenja karakteriziran prekidima u mišljenju usmjerenim prema cilju navođenja, tj. opširnost, tangencijalnost, gubitak asocijacija, pogrešno zaključivanje, značajna nelogičnost, ili blok misli. Osnova za ocjenu: kognitivno-verbalni procesi vidljivi tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Mišljenje je opsežno, tangencijalno ili nelogično. Postoje određene poteškoće u usmjeravanju misli k cilju i pod pritiskom može doći do slabljenja asocijacija.
4	Umjereno	Sposoban je usmjeriti misli kada su komunikacije kratke i strukturirane, ali se asocijacije gube ili postaju nevažne kada se treba suočiti sa složenijim komunikacijama ili kada je pod minimalnim pritiskom.
5	Umjereno jako	Općenito ima poteškoća s organiziranjem misli što se pokazuje čestim zastranjenjima, prekidanjem ili gubitkom asocijacija čak i kada nije pod pritiskom.
6	Jako	Mišljenje je ozbiljno narušeno i bez unutrašnje konzistencije, što rezultira značajnim zastranjenjima i prekidom procesa mišljenja, što se događa gotovo stalno.
7	Ekstremno	Misli su isprekidane do točke nepovezanosti. Postoji jasan gubitak asocijacija što rezultira potpunim prekidom u komuniciranju, tj. “salata od riječi” ili mutizam.

Pozitivna Ljestvica (P)

P3. Halucinatorno ponašanje. Verbalni iskazi ili ponašanje koji ukazuju na opažanja koja nisu nastala pod vanjskim podražajem. Mogu se pojaviti u slušnom, vidnom, njušnom ili tjelesnom području. Osnova za ocjenu: verbalni iskaz i tjelesne manifestacije u toku intervjua kao i podaci o ponašanju od strane djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Jedna ili dvije jasno oblikovane, ali ne česte halucinacije ili pak brojna neodređena abnormalna opažanja koja ne rezultiraju u iskrivljavanju mišljenja i ponašanja.
4	Umjereno	Halucinacije se pojavljuju često, ali ne stalno i bolesnikovo mišljenje i ponašanje su samo minimalno narušeni.
5	Umjereno jako	Halucinacije su učestale, mogu uključivati više nego jedno osjetno područje i imaju tendenciju da iskrivljuju mišljenje i/ili poremete ponašanje. Bolesnik može imati sumanutu interpretaciju ovih iskustava i može na njih emocionalno reagirati, kao i povremeno verbalno.
6	Jako	Halucinacije su prisutne gotovo stalno uzrokujući značajno narušavanje mišljenja i ponašanja. Bolesnik doživljava opažanja stvarnima i njegovo funkcioniranje je otežano čestim emocionalnim i verbalnim odgovorima na njih.
7	Ekstremno	Bolesnik je gotovo potpuno preokupiran halucinacijama, koje doslovno dominiraju mišljenjem i ponašanjem. Halucinacije omogućavaju krute sumanute interpretacije i provociraju verbalne odgovore i ponašanja uključujući poslušnost u odnosu na imperativne halucinacije.

Pozitivna Ljestvica (P)

P4. Uzbuđenje. Hiperaktivnost koja se očituje kao ubrzano motoričko ponašanje, pojačana pobudljivost na podražaje, pojačana budnost ili neumjerena labilnost raspoloženja. Osnova za ocjenu: manifestacije ponašanja tijekom intervjua kao i podaci o ponašanju od strane djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Sklonost da bude umjereno uznemiren, pojačano budan, ili blago pobuđen tijekom intervjua, ali bez jasnih epizoda uzbuđenosti ili značajne labilnosti raspoloženja. Govor može biti blago pod pritiskom.
4	Umjereno	Uznemirenost ili pobuđenost je jasno izražena tijekom intervjua, djeluje na govor i opću pokretljivost, ili se povremeno javljaju epizodični napadi uznemirenosti
5	Umjereno jako	Uočava se značajna hiperaktivnost ili česte provale motornih aktivnosti, koje bolesniku otežavaju mirno sjedenje dulje od nekoliko minuta u bilo koje vrijeme.
6	Jako	Značajna uzbuđenost dominira tijekom intervjua, ograničava pažnju, i do određene mjere utječe na osobne funkcije kao što su uzimanje hrane i spavanje.
7	Ekstremno	Značajna uzbuđenost ozbiljno utječe na uzimanje hrane i spavanje i stvarno onemogućava interpersonalne interakcije. Ubrzanje govora i motoričkih aktivnosti može rezultirati u nekoherentnosti i iscrpljenosti.

Pozitivna Ljestvica (P)

P5. Grandioznost. Pretjerana umišljenost i nerealna vjerovanja o superiornosti, uključujući sumanutosti o neuobičajenim vještinama, bogatstvu, znanju, slavi, moći i moralnoj pravičnosti. Osnova za ocjenu: sadržaj misli izražen tijekom intervjua i njihov utjecaj na ponašanje prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Određena ekspanzivnost i hvalisavost su evidentni, ali bez očiglednih grandioznih sumanutosti.
4	Umjereno	Osjeća izrazitu i nerealnu superiornost u odnosu na druge. Mogu biti prisutne slabo oblikovane sumanutosti o specijalnom statusu ili sposobnostima, ali bolesnik se ne ponaša u skladu s njima.
5	Umjereno Jako	Izražene su očigledne sumanutosti koje se odnose na osobite sposobnosti, status ili moć i utječu na stavove, ali ne i na ponašanje.
6	Jako	Izražene su očigledne sumanutosti o osobitoj superiornosti uključujući više od jednog parametra (bogatstvo, znanje, slava, itd.) i značajno utječu na interakcije i bolesnik se može ponašati u skladu s njima.
7	Ekstremno	Razmišljanjem, interakcijama i ophođenjem dominiraju višestruke sumanutosti o nevjerojatnim sposobnostima, bogatstvu, znanju, slavi, moći i/ili moralnom ugledu, koje mogu poprimiti bizarnu kvalitetu.

Pozitivna Ljestvica (P)

P6. Sumnjičavost/Proganjanje. Nerealne ili pretjerane ideje o proganjanju koje se odražavaju u oprezu, nepovjerljivom ponašanju, sumnjičavoj i pojačanoj budnosti, ili otvorene sumanutosti da ga drugi namjeravaju povrijediti. Osnova za ocjenu: sadržaj misli izražen tijekom intervjua i njihov utjecaj na ponašanje prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Pokazuje oprezan ili čak otvoreno nepovjerljiv stav, ali su mu misli, interakcije i ponašanje minimalno pogođeni.
4	Umjereno	Nepovjerljivost je jasno vidljiva i nameće se kroz intervju i/ili ponašanje, ali nema dokaza o sumanutostima proganjanja. Alternativno može postojati indikacija za slabo oblikovane sumanutosti proganjanja, ali one izgleda ne utječu na bolesnikov stav ili interpersonalne odnose.
5	Umjereno jako	Bolesnik pokazuje značajnu nepovjerljivost koja vodi do velikog narušavanja interpersonalnih odnosa, ili ima jasne sumanutosti proganjanja koje imaju ograničen utjecaj na interpersonalne odnose i ponašanje.
6	Jako	Jasno prožimajuće sumanutosti proganjanja koje mogu biti sistematizirane i značajno utječu na interpersonalne odnose.
7	Ekstremno	Mreža sistematiziranih sumanutosti proganjanja koje dominiraju u bolesnikovom mišljenju, socijalnim odnosima i ponašanju.

Pozitivna Ljestvica (P)

P7. Neprijateljstvo. Verbalna i neverbalna izražavanja bijesa i ljutnje uključujući sarkazam, pasivno agresivno ponašanje, verbalno zlostavljanje i vrijeđanje. Osnova za ocjenu: interpersonalno ponašanje zamijećeno tijekom intervjua i prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Indirektno ili suzdržano očitovanje bijesa, kao su što su sarkazam, neuvažavanje, izraženo neprijateljstvo i povremena iritabilnost.
4	Umjereno	Očituje izrazito neprijateljski stav, pokazujući učestalu iritabilnost i direktnu ekspresiju bijesa i ljutnje.
5	Umjereno jako	Bolesnik je veoma iritabilan i povremeno verbalno zlostavlja ili prijeti.
6	Jako	Nesuradnja i verbalno zlostavljanje ili prijetnje uočljivo utječu na intervju i ozbiljno djeluju na socijalne odnose. Bolesnik može biti nasilan i destruktivan, ali ne napada fizički druge osobe.
7	Ekstremno	Upadljiv bijes rezultira u ekstremnoj nesuradnji, isključujući druge interakcije ili epizodama fizičkog nasilja prema drugima.

Negativne Ljestvice (N)

N1. Zatupljen afekt. Smanjen emocionalni odgovor, karakteriziran smanjenjem mimike lica, modulacije osjećaja i komunikacijskih gesta. Osnova za ocjenu: opažanje fizičkih manifestacija afektivnog tona i emocionalne reakcije tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Promjene u mimici lica i komunikacijskim gestama izgledaju pompozne, usiljene, neprirodne ili oskudne u modulaciji.
4	Umjereno	Smanjeni opseg mimike lica i malo izražajnih gesta koje rezultiraju priglupim izgledom.
5	Umjereno jako	Afekt je generalno “tup”, samo s nekoliko povremenih promjena u mimici lica i pomanjkanje komunikacijskih gesta.
6	Jako	Uočljiva zaravnjenost i nedostatak emocija pojavljuju se u najvećem dijelu vremena. Mogu postojati nemodulirani ekstremi afektivnog pražnjenja kao što su: uzbuđenje, bijes, ili neodgovarajući nekontrolirani smijeh.
7	Ekstremno	Gotovo su odsutne promjene u mimici lica i pojava komunikacijskih gesta. Bolesnik izgleda da kontinuirano pokazuje oskudan ili “drveni” izraz.

Negativne Ljestvice (N)

N2. Emocionalno povlačenje. Nedostatak interesa za sudjelovanjem i afektivnim odnosom prema životnim zbivanjima. Osnova za ocjenu: podaci o funkcioniranju od strane djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Obično mu nedostaje inicijative i povremeno može pokazivati manjkav interes za zbivanja u okolini.
4	Umjereno	Bolesnik je općenito emocionalno distanciran od okoline i njenih izazova, ali se uz poticaj može uključiti.
5	Umjereno jako	Bolesnik je jasno emocionalno odvojen od osoba i zbivanja u okolini, odbijajući sve napore za uključivanjem. Bolesnik izgleda udaljen, poslušan i besciljan, ali može biti uključen barem na tren u komunikaciju i okrenut osobnim potrebama, ponekad uz pomoć.
6	Jako	Znatan nedostatak interesa i emocionalnog angažiranja koje rezultira ograničenom konverzacijom s drugima i čestim zapostavljanjem osobnih funkcija, za koje je bolesniku neophodan nadzor.
7	Ekstremno	Bolesnik je gotovo potpuno povučen, nekomunikativan, i nemaran za osobne potrebe kao rezultat dubokog nedostatka interesa i emocionalnog vezivanja.

Negativne Ljestvice (N)

N3. Siromaštvo odnosa. Nedostatak interpersonalne empatije, otvorenosti u konverzaciji ili smisla za prisnost, interesa, ili sudjelovanja s osobom koja ga intervjuira. Ovo je vidljivo u interperosnalnoj udaljenosti i smanjenoj verbalnoj i neverbalnoj komunikaciji. Osnova za ocjenu: interpersonalno ponašanje tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Konverzacija je okarakterizirana usiljenim, nategnutim i neprirodnim tonom. Može se pojaviti nedostatak emocionalne dubine ili težnja da se ostane na neosobnom, intelektualnom planu.
4	Umjereno	Bolesnik je tipično rezerviran, sa sasvim očitom interpersonalnom distancom. Bolesnik može odgovarati na pitanja mehanički, pokazivati da se dosađuje ili izražavati nezainteresiranost.
5	Umjereno jako	Neuključivanje je očito i jasno ometa produktivnost intervjua. Bolesnik može težiti izbjegavanju kontakta očima ili licem.
6	Jako	Bolesnik je veoma ravnodušan, sa značajnom interpersonalnom distancom. Odgovori su površni i ima malo neverbalnih dokaza o sudjelovanju. Kontakti očima i licem se često izbjegavaju.
7	Ekstremno	Bolesnik je potpuno neangažiran u razgovoru s osobom koja ga intervjuira. Čini se da je bolesnik potpuno indiferentan i dosljedno izbjegava verbalne i neverbalne interakcije tijekom intervjua.

Negativne Ljestvice (N)

N4. Pasivno/apatično socijalno povlačenje. Smanjen interes i inicijativa u socijalnim interakcijama uslijed pasivnosti, apatije, anergije ili bezvoljnosti. Ovo vodi smanjenim interpersonalnim sudjelovanjima i zanemarivanju aktivnosti svakodnevnog življenja. Osnova za ocjenu: podaci o socijalnom ponašanju od strane djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Pokazuje povremen interes u socijalnim zbivanjima, ali s oskudnom inicijativom. Obično se uključuje s drugima samo kad mu oni pristupe.
4	Umjereno	Pasivno pristaje na većinu socijalnih aktivnosti, ali na nezainteresiran ili mehanički način. Naginje se stopiti s pozadinom.
5	Umjereno jako	Pasivno sudjeluje samo u malom broju aktivnosti i gotovo ne pokazuje interes ili inicijativu. Općenito provodi malo vremena s drugima.
6	Jako	Naginje biti apatičan i izoliran, rijetko sudjeluje u socijalnim aktivnostima i povremeno zapostavlja osobne potrebe. Ima vrlo malo spontanih socijalnih kontakta.
7	Ekstremno	Duboko apatičan, socijalno izoliran i osobno se zanemaruje.

Negativne Ljestvice (N)

N5. Teškoće u apstraktnom mišljenju. Smanjena upotreba apstraktno-simboličnog načina mišljenja, što se očituje teškoćama u klasificiranju, oblikovanju generalizacija, i u prevladavanju konkretnog i egocentričnog mišljenja pri rješavanju problemskih zadataka. Osnova za ocjenu: odgovori na pitanja o sličnostima i o interpretaciji poslovice, te upotreba konkretnog nasuprot apstraktnog načina mišljenja tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Sklon je dati doslovne ili personalizirane interpretacije na teže poslovice i može imati određene probleme s konceptima koji su prilično apstraktni ili nejasno povezani.
4	Umjereno	Često koristi konkretan način mišljenja. Ima poteškoća s većinom poslovice i nekim kategorijama. Sklon je biti zbunjen funkcionalnim aspektima i istaknutim karakteristikama.
5	Umjereno jako	Primarno postupa po konkretnom načinu, pokazujući poteškoće s većinom poslovice i mnogim kategorijama.
6	Jako	Nesposoban da uhvati apstraktno značenje bilo koje poslovice ili figurativnih izraza i može formulirati klasifikacije samo za najjednostavnije primjere sličnosti. Mišljenje je ili prazno ili zatvoreno u funkcionalnim aspektima, istaknutim karakteristikama i idiosinkrazijskim interpretacijama.
7	Ekstremno	Može upotrijebiti samo konkretne načine mišljenja. Ne pokazuje nikakvo razumijevanje poslovice, zajedničkih metafora ili poredba i jednostavnih kategorija. Čak i istaknuti i funkcionalni atributi ne služe kao baza za klasifikaciju. Ova procjena može se primijeniti na one koji ne mogu uspostaviti čak ni minimalnu interakciju s ispitivačem, uslijed značajnog kognitivnog oštećenja.

Negativne Ljestvice (N)

N6. Nedostatak spontanosti i nesmetanog tijeka konverzacije. Smanjenje normalnog tijeka komunikacije povezano s apatijom, bezvoljnošću, defanzivnošću i kognitivnim manjkom. Ovo se manifestira smanjenom tečnošću i produktivnošću verbalno-interakcijskih procesa. Osnova za ocjenu: kognitivno-verbalni procesi zamijećeni tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	U konverzaciji pokazuje malo inicijative. Bolesnikovi odgovori su kratki i nedotjerani, zahtijevaju direktna i sugestivna pitanja od osobe koja ga intervjuira.
4	Umjereno	Konverzaciji nedostaje slobodan tijek i izgleda neujednačeno ili isprekidano. Često su potrebna sugestivna pitanja da bi se iznudili adekvatni odgovori i produljila konverzacija.
5	Umjereno Jako	Bolesnik pokazuje značajan nedostatak spontanosti i otvorenosti, odgovarajući na pitanja samo s jednom ili dvije kratke rečenice.
6	Jako	Bolesnikovi odgovori su ograničeni uglavnom na nekoliko riječi ili kratke fraze da bi namjerno izbjegao ili skratio komunikaciju. (Npr. "Ne znam.", "Ne mogu reći."). Stoga je konverzacija ozbiljno narušena i intervju je visoko neproduktivan.
7	Ekstremno	Verbalni učinak je ograničen, najviše na nekoliko slučajnih izjava što onemogućuje konverzaciju.

Negativne Ljestvice (N)

N7. Stereotipno mišljenje. Smanjena tečnost, spontanost i fleksibilnost mišljenja što je vidljivo iz rigidnog, ponavljajućeg ili oskudnog sadržaja misli. Osnova za ocjenu: kognitivno-verbalni procesi zamijećeni tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Određena rigidnost vidljiva u ponašanju ili vjerovanjima. Bolesnik može odbiti razmotriti alternativne pozicije ili ima poteškoću u prijelazu s jedne ideje na drugu.
4	Umjereno	Konverzacija se okreće oko ponavljajuće teme, rezultirajući u teškom prebacivanju na novu temu.
5	Umjereno Jako	Mišljenje je rigidno i ponavljajuće do točke kad je konverzacija ograničena na samo dvije ili tri dominante teme, unatoč naporu osobe koja ga intervjuira.
6	Jako	Nekontrolirano ponavljanje zahtjeva, izjava, ideja ili pitanja koje jako narušavaju konverzaciju.
7	Ekstremno	U mišljenju, ponašanju i konverzaciji dominira konstantno ponavljanje određenih ideja ili limitiranih fraza, vodeći ka značajnoj rigidnosti, neprikladnosti i ograničenju u bolesnikovoj komunikaciji.

Opća Psihopatološka Ljestvica (G)

G1. Somatske brige. Fizičke pritužbe ili vjerovanja u vezi s bolestima ili nefunkcioniranjem tijela. Ovo se može kretati u granicama od neodređenog osjećaja da je bolestan do jasnih sumanutosti o katastrofalnoj tjelesnoj bolesti. Osnova za ocjenu: sadržaj misli izražen tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Jasna zabrinutost za zdravlje ili tjelesna pitanja, što se opaža kroz povremena pitanja i željom za razuvjeravanjem.
4	Umjereno	Pritužbe o slabom zdravlju ili tjelesnom nefunkcioniranju, ali bez sumanutih uvjerenja, te pretjerana zabrinutost mogu biti ublaženi uvjeravanjem.
5	Umjereno Jako	Bolesnik izražava brojne ili česte žalbe o tjelesnoj bolesti ili tjelesnom nefunkcioniranju, ili pak bolesnik pokazuje jednu ili dvije jasne sumanutosti uključujući ove teme, ali nije preokupiran njima.
6	Jako	Bolesnik je preokupiran s jednom ili nekoliko jasnih sumanutosti o tjelesnoj bolesti ili organskom nefunkcioniranju, ali afektom nije sasvim udubljen u ove teme i misli mu mogu biti odvrćene od osobe koja ga intervjuira uz određeni napor.
7	Ekstremno	Mnogobrojne i učestalo prijavljene tjelesne sumanutosti ili samo nekoliko tjelesnih sumanutosti katastrofične prirode koje potpuno dominiraju bolesnikovim afektom i mišljenjem.

Opća Psihopatološka Ljestvica (G)

G2. Anksioznost. Subjektivno iskustvo napetosti, brige, bojazni ili nemira, koje se kreće u granicama od prekomjerne brige o sadašnjosti ili budućnosti do osjećaja panike. Osnova za ocjenu: verbalni izvještaj tijekom intervjua i odgovarajuće tjelesne manifestacije.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Pokazuje određenu brigu, prezabrinutost ili subjektivnu uznemirenost, ali nema izvještaja ili dokaza o tjelesnim posljedicama ili posljedicama u ponašanju.
4	Umjereno	Bolesnik prijavljuje jasne simptome uznemirenosti koji su vidljivi kao blage tjelesne manifestacije, npr., fini tremor ruku i prekomjerno znojenje.
5	Umjereno jako	Bolesnik prijavljuje ozbiljne probleme anksioznosti koja ima značajne tjelesne posljedice i posljedice u ponašanju, kao što su značajna napetost, oskudna koncentracija, palpitacije ili narušen san.
6	Jako	Subjektivno stanje gotovo konstantnog straha udruženog s fobijama, značajan nemir i brojne tjelesne manifestacije.
7	Ekstremno	Bolesnikov život je ozbiljno narušen anksioznošću, koja je prisutna gotovo neprekidno i ponekad dostiže panične razmjere ili se manifestira kao pravi panični napadi.

Opća Psihopatološka Ljestvica (G)

G3. Osjećaj krivnje. Grižnja savjesti ili samooptuživanje za realna ili umišljena nedjela u prošlosti. Osnova za ocjenu: verbalni izvještaj o osjećaju krivnje tijekom intervjua i utjecaj na ponašanje i mišljenje.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Ispitivanjem se može uočiti neodređeni osjećaj krivnje ili samooptuživanje za manji nevažan slučaj, ali bolesnik očigledno nije previše zabrinut.
4	Umjereno	Bolesnik pokazuje vidljivu zabrinutost za svoju odgovornost za realni slučaj u svom životu, ali nije preokupiran time i stav i ponašanje nisu bitno pogođeni.
5	Jako umjereno	Bolesnik pokazuje jak osjećaj krivnje udružen sa samoomalovaženjem ili vjerovanjem da zaslužuje kaznu. Osjećaji krivnje mogu imati sumanutu osnovu, mogu se javiti spontano, mogu biti izvor za preokupaciju i/ili depresivno raspoloženje, i ne mogu se jednostavno ublažiti od strane osobe koja ga intervjuira.
6	Jako	Silne ideje o krivnji koje poprimaju kvalitetu sumanutosti i vode k stavu beznadežnosti ili bezvrijednosti. Bolesnik vjeruje da treba primiti okrutne kazne za nedjela i može čak smatrati svoju sadašnju životnu situaciju kao kaznu.
7	Ekstremno	U bolesnikovom životu dominiraju nestabilne sumanutosti krivnje za koje osjeća da zaslužuju drastičnu kaznu, kao što je doživotni zatvor, tortura ili smrt. Mogu biti pridružene i suicidalne misli ili pripisivanje problema drugih svojim vlastitim nedjelima iz prošlosti.

Opća Psihopatološka Ljestvica (G)

G4. Napetost. Očite fizičke manifestacije straha, anksioznost i agitacije, kao što su ukočenost, tremor, obilno znojenje i uznemirenost. Osnova za ocjenu: verbalni izvještaj koji svjedoči o anksioznosti, i na toj osnovi o ozbiljnosti tjelesnih manifestacija napetosti opažene tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Stav tijela i kretanja pokazuju laganu zabrinutost, kao što su neznatna ukočenost, povremena uznemirenost, promjene položaja ili fini brzi tremor ruku.
4	Umjereno	Jasna napetost vidljiva je kroz razne manifestacije, kao što su uzvrpoljeno ponašanje, očigledni tremor ruku, obilno znojenje ili nervozni manirizmi.
5	Umjereno Jako	Naglašena napetost je evidentna u različitim manifestacijama, kao što su nervozno drhtanje, profuzno znojenje i uznemirenost, ali ponašanje tijekom intervjua nije značajno narušeno.
6	Jako	Naglašena napetost do točke kad su interpersonalni odnosi narušeni. Bolesnik, npr., može biti stalno uzvrpoljen, nesposoban da ostane miran kroz duže razdoblje ili hiperventilira.
7	Ekstremno	Primjetna napetost koja se manifestirana znacima panike i velikim motoričkim ubrzanjem, kao što su brzo nemirno hodanje i nemogućnost zadržavanja u sjedećem položaju dulje od jedne minute, što onemogućava kontinuiranu konverzaciju.

Opća Psihopatološka Ljestvica (G)

G5. Manirizmi i stav tijela. Neprirodni pokreti ili držanje tijela karakterizirani nezgrapnošću, neprirodnošću, dezorganiziranim ili bizarnim izgledom. Osnova za ocjenu: opažanje tjelesnih manifestacija tijekom intervjua kao i prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Lagana nespretnost u kretanjima ili manja rigidnost u stavu tijela.
4	Umjereno	Kretanja su značajno nespretna ili nezgrapna, ili se neprirodni stav tijela održava kraće vremensko razdoblje.
5	Umjereno jako	Uočavaju se povremeni bizarni rituali ili iskrivljeni stav tijela, ili se jedna abnormalna pozicija održava kroz dulja vremenska razdoblja.
6	Jako	Česta ponavljanja bizarnih rituala, manirizama ili stereotipnih kretnji, ili se iskrivljen stav tijela održava kroz dulja vremenska razdoblja.
7	Ekstremno	Funkcioniranje je ozbiljno narušeno gotovo konstantnim ritualnim, maniriranim ili stereotipnim kretanjima ili jednim neprirodno nepromjenljivim stavom tijela koji se održava većinu vremena.

Opća Psihopatološka Ljestvica (G)

G6. Depresija. Osjećaji tuge, obeshrabrenosti, bespomoćnosti i pesimizma. Osnova za ocjenu: verbalni izvještaj o depresivnom raspoloženju za vrijeme intervjua i njegov uočeni utjecaj na držanje i ponašanje prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Pokazuje određenu tugu ili obeshrabrenost samo na upit, ali nema dokaza o depresiji u općem držanju ili ponašanju.
4	Umjereno	Jasni osjećaji tuge ili beznada, koji mogu biti spontano otkriveni, ali depresivno raspoloženje nema velik utjecaj na ponašanje ili socijalno funkcioniranje, i bolesnika se obično može oraspoložiti.
5	Umjereno Jako	Vidljivo depresivno raspoloženje je udruženo s očiglednom tugom, pesimizmom, gubitkom socijalnog interesa, psihomotornom retardacijom uz određene smetnje apetita i spavanja. Bolesnika se ne može lako oraspoložiti.
6	Jako	Primjetno depresivno raspoloženje je udruženo s kontinuiranim osjećajima jada, povremenim plakanjem, osjećajem beznada ili bezvrijednosti. Dodatno, postoji velik utjecaj na apetit i/ili spavanje kao i na normalne motorne i socijalne funkcije, sa mogućim znacima samozapuštanja.
7	Ekstremno	Depresivni osjećaji ozbiljno interferiraju s većinom važnih funkcija. Manifestacije uključuju često plakanje, jako izražene tjelesne simptome, oštećenu koncentraciju, psihomotornu retardaciju, pad socijalnih interesa, samozapuštanje, moguće depresivne ili nihilističke sumanutosti, i/ili moguće suicidalne misli ili akcije.

Opća Psihopatološka Ljestvica (G)

G7. Motorna retardacija. Redukcija u motornoj aktivnosti koja je vidljiva u usporavanju ili smanjivanju kretnji i govora, smanjenom reagiranju na podražaje i reduciranom tonusu tijela.

Osnova za ocjenu: manifestacije tijekom intervjua kao i prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Slabo, ali primjetno smanjenje brzine kretnji i govora. Bolesnik može biti nešto manje produktivan u konverzaciji i gestama.
4	Umjereno	Bolesnik je jasno spor u kretnjama, govor može biti okarakteriziran oskudnom produktivnošću, uključujući dugu latenciju odgovora, produžene pauze ili usporenje brzine hoda.
5	Umjereno Jako	Primjetna redukcija u motornoj aktivnosti čini komunikaciju visoko neproduktivnom ili ograničava funkcioniranje u socijalnim ili profesionalnim situacijama. Bolesnik se obično može zateći u sjedećem ili ležećem položaju.
6	Jako	Kretnje su ekstremno usporene, rezultirajući u minimalnim aktivnostima i govoru. Konkretno, provodi dan u beskorisnom sjedenju ili ležanju.
7	Ekstremno	Bolesnik je gotovo u potpunosti nepokretan i gotovo ne odgovara na vanjske podražaje.

Opća Psihopatološka Ljestvica (G)

G8. Nesuradljivost. Aktivno odbijanje da se pokori volji njemu značajnih osoba, uključujući osobu koja ga intervjuira, osoblje bolnice ili obitelj, što može biti udruženo s nepovjerenjem, obrambenim stavom, tvrdoglavošću, negativizmom, odbijanjem autoriteta, neprijateljstvom ili ratobornošću. Osnova za ocjenu: interpersonalno ponašanje zapaženo tijekom intervjua kao i prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Pridržava se obrasca ozlojeđenosti, nestrpljivosti ili sarkazma. Može neuvredljivo prigovoriti osjetljivom ispitivanju tijekom intervjua.
4	Umjereno	Povremena potpuna odbijanja da se pokori normalnim socijalnim zahtjevima kao što su pospremanje svog kreveta, sudjelovanje u planiranim programima, itd. Bolesnik može pokazati neprijateljstvo, obrambeni stav, ili negativno ophođenje, ali obično se može djelovati na njega.
5	Umjereno Jako	Bolesnik je često nesuradljiv na zahtjeve svoje okoline i može biti okarakteriziran od drugih kao “izopćenik” ili kao čovjek koji ima “problem s ponašanjem”. Nesuradnja se ogleda u očiglednim obrambenim stavovima ili iritabilnošću prema osobi koja ga intervjuira, te mogućom nespremnosti za odgovaranje na mnoga pitanja.
6	Jako	Bolesnik je izraženo nesuradljiv, negativističan, moguće i ratoboran. Odbija se pokoriti većini socijalnih zahtjeva i može biti nespreman da započne ili završi cijeli intervju.
7	Ekstremno	Aktivni otpor koji ozbiljno utječe gotovo na sva bitnija područja funkcioniranja. Bolesnik može odbiti bilo kakve socijalne radnje, njegovanje osobne higijene, razgovor sa članovima obitelji, i barem kratko sudjelovanje u intervjuu.

Opća Psihopatološka Ljestvica (G)

G9. Neobičan sadržaj misli. Mišljenje je okarakterizirano neobičnim, fantastičnim ili bizarnim idejama, počevši od izoliranih ili atipičnih do onih koje su iskrivljene, nelogične i očigledno apsurdne. Osnova za ocjenu: sadržaj misli izražen tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Sadržaj misli je malo neobičan ili idiosinkrazijski, ili su uobičajene misli formulirane u jednom neobičnom kontekstu.
4	Umjereno	Ideje su često iskrivljene i povremeno se čine bizarnima.
5	Umjereno Jako	Bolesnik pokazuje puno čudnih i fantastičnih misli (npr., da je usvojeni kraljev sin, da je bjegunac od smrtne kazne i sl.) ili one koje su očigledno apsurdne (npr., da ima stotinjak djece, da prima radio poruke iz nekog drugog svemira kroz zubnu plombu i sl.).
6	Jako	Bolesnik izražava mnoge nelogične ili apsurdne ideje ili ideje koje imaju osobito bizarni karakter (npr., da ima tri glave, da je posjetilac s neke druge planete i sl.).
7	Ekstremno	Mišljenje obiluje apsurdima, bizarnostima ili grotesknim idejama.

Opća Psihopatološka Ljestvica (G)

G10. Dezorijentacija. Nedostatak svijesti o svom odnosu prema okolini, uključujući osobe, mjesta i vrijeme što se može javiti uslijed konfuzije ili povlačenja. Osnova za ocjenu: odgovori na pitanja o orijentaciji u intervjuu.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Opća orijentacija je adekvatna, ali ima određenih poteškoća s pojedinostima. Na primjer, bolesnik zna svoju lokaciju, ali ne zna adresu ulice; zna imena bolničkog osoblja, ali ne i njihove funkcije; zna mjesec, ali miješa dan u tjednu sa susjednim danom; ili pogriješi datum za više od dva dana. Može postojati sužavanje interesa, što je uočeno od strane obitelji, s neposrednom, ali ne i širom okolinom, kao što je nemogućnost da se identificira osoblje, ali ne i župan, guverner ili predsjednik.
4	Umjereno	Samo je djelomično uspješan u prepoznavanju osoba, mjesta ili vremena. Na primjer, bolesnik zna da je u bolnici, ali ne zna ime bolnice; zna ime svog grada, ali ne i dio grada ili četvrt; zna ime svog terapeuta, ali ne i puno drugih direktno uključenih zdravstvenih radnika; zna godinu i godišnje doba, ali nije siguran koji je mjesec.
5	Umjereno Jako	Značajan neuspjeh u prepoznavanju osoba, mjesta ili vremena. Bolesnik ima samo nejasan dojam gdje se nalazi i ne poznaje većinu ljudi u svojoj okolini. Može identificirati točno ili približno godinu, ali ne zna tekući mjesec, dan u tjednu, ili čak i godišnje doba.
6	Jako	Znatan neuspjeh u prepoznavanju osoba, mjesta ili vremena. Na primjer, bolesnik ne zna gdje se nalazi; brka datum za više od jedne godine; može imenovati samo jednu ili dvije osobe u svom sadašnjem životu.
7	Ekstremno	Bolesnik izgleda kompletno dezorijentiran u pogledu osoba, mjesta i vremena. Postoji velika konfuzija ili kompletno ignoriranje njegove lokacije, tekuće godine i čak većine poznatih osoba kao što su roditelji, supruga/suprug, prijatelji i terapeut.

Opća Psihopatološka Ljestvica (G)

G11. Oskudna pažnja. Nedostatak u fokusiranju budnosti, što se manifestira u oskudnoj koncentraciji, udaljavanjem od unutarnjih i vanjskih podražaja i poteškoćama u obuzdavanju, održavanju ili mijenjanjem pažnje na novi podražaj. Osnova za ocjenu: manifestacije tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Ograničena koncentracija koja se očituje u povremenoj rastresenosti ili kolebanju pažnje potkraj intervjua.
4	Umjereno	Konverzacija je pod utjecajem sklonosti da bude lako rastrojena, poteškoće u duljem održavanju koncentracije na danoj temi, ili problemi pri skretanju pažnje na nove teme.
5	Umjereno Jako	Konverzacija je ozbiljno sputana oskudnom koncentracijom, rastrojenošću i poteškoćama u pravovremenom mijenjanju pažnje.
6	Jako	Bolesnikova pažnja može biti privučena samo na nekoliko trenutaka ili s velikim trudom, radi znatnog ometanja od unutarnjih ili vanjskih podražaja.
7	Ekstremno	Pažnja je toliko isprekidana da je čak i kratka konverzacija nemoguća.

G12. Nedostatak rasuđivanja i uvida. Smanjenje svjesnosti ili razumijevanja vlastitog psihijatrijskog stanja i životne situacije. Evidentirano je u neuspjehu da se prepozna prošla ili sadašnja psihijatrijska bolest ili simptom, u negiranju potrebe za psihijatrijskom hospitalizacijom ili liječenjem, odlukama karakteriziranim slabim prosuđivanjem u nerealnom kratkoročnom i dugoročnom planiranju. Osnova za ocjenu: izražaj tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Prepoznaje da ima psihijatrijsku bolest, ali jasno umanjuje njezinu ozbiljnost, indikacije za liječenjem, ili važnost u poduzimanju mjera da bi se izbjeglo vraćanje na staro stanje. Planiranje budućnosti može biti slabo razumljivo.
4	Umjereno	Bolesnik pokazuje samo neodređeno ili površno prepoznavanje bolesti. Mogu postojati fluktuacije u priznanju bolesti, ili snižena svjesnost o važnim simptomima koji su prisutni, kao što su sumanutosti, dezorganizacija mišljenja, sumnjičavost i socijalno povlačenje. Bolesnik može racionalizirati potrebu za liječenjem u smislu oslobađanja manjih simptoma kao što su anksioznost, napetost ili poteškoće sa spavanjem.
5	Umjereno Jako	Prepoznaje prošli, ali ne i sadašnji psihijatrijski poremećaj. Ako ga se izazove, bolesnik može priznati prisutnost nekih nepovezanih ili nebitnih simptoma koje nastoji objasniti netočnom interpretacijom ili sumanutim mišljenjem. Potreba za psihijatrijskim liječenjem također prolazi neprepoznom.
6	Jako	Bolesnik negira da ima bolest. Ne priznaje prisutnost bilo kakvih psihijatrijskih simptoma u prošlosti i sadašnjosti i prema tome negira potrebu za liječenjem i hospitalizacijom.
7	Ekstremno	Izrazito negiranje prošle i sadašnje psihijatrijske bolesti. Trenutnoj hospitalizaciji i liječenju dana je sumanuta interpretacija (kao kazna za nedjela, proganjanje od mučitelja, itd.) i stoga bolesnik može odbijati suradnju s terapeutima, lijekove ili ostale aspekte liječenja.

Opća Psihopatološka Ljestvica (G)

G13. Poremećaj volje. Poremećaj u voljnoj inicijativi, održavanju i kontroliranju vlastitih misli, ponašanju, pokretima i govoru. Osnova za ocjenu: sadržaj misli i ponašanje uočeno tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Postoje dokazi o neznatnoj neodlučnosti u konverzaciji i mišljenju, koji mogu poremetiti u manjoj mjeri verbalne i kognitivne procese.
4	Umjereno	Bolesnik je često ambivalentan i pokazuje jasne poteškoće u donošenju odluka. Konverzacija može biti obilježena promjenama u mišljenju, i kao rezultat toga, verbalno i kognitivno funkcioniranje su jasno narušeni.
5	Umjereno Jako	Poremećaj volje interferira s mišljenjem i ponašanjem. Bolesnik pokazuje jasno izraženu neodlučnost koja narušava inicijativu, kontinuitet socijalnih i motornih radnji, što isto tako može biti vidljivo u usporeju govora.
6	Jako	Poremećaj volje interferira s ispunjavanjem jednostavnih, automatskih motornih funkcija, kao što su oblačenje i dotjerivanje, i značajno utječe na govor.
7	Ekstremno	Gotovo potpun neuspjeh u upotrebi volje evidentan je u značajnoj inhibiciji kretnji i govora te rezultira nepokretnošću i/ili mutizmom.

Opća Psihopatološka Ljestvica (G)

G14. Slaba kontrola impulsa. Neuređena regulacija i kontrola akcija ili unutarnjih poriva, što rezultira iznenadnim, nemoduliranim, samovoljnim ili krivo usmjerenim pražnjenjem napetosti i emocija bez obzira na posljedice. Osnova za ocjenu: ponašanje tijekom intervjua i prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Bolesnik je sklon bijesu i frustraciji kada se suoči sa stresom ili pri uskraćenoj gratifikaciji, ali rijetko reagira na impuls.
4	Umjereno	Bolesnik postaje ljutit i verbalno zlostavlja na minimalnu provokaciju. Može povremeno prijetiti, postati destruktivan, ili imati jednu ili dvije epizode koje uključuju fizičku konfrontaciju ili manje svađe.
5	Umjereno Jako	Bolesnik pokazuje višekratne epizode impulzivnosti koje uključuju verbalno zlostavljanje, uništavanje imovine ili fizičke prijetnje. Postoje jedna ili dvije epizode koje uključuju ozbiljan napad za koje bolesnik zahtjeva izolaciju, fizičko ograničenje ili sedative.
6	Jako	Bolesnik je često impulzivno agresivan, prijeti, postavlja zahtjeve i postaje destruktivan bez neke jasne brige o posljedicama. Pokazuje napadno ponašanje i može isto tako biti seksualno uvredljiv i vjerojatno ponašanjem odgovara na imperativne halucinacije.
7	Ekstremno	Bolesnik pokazuje ubilačke napade, seksualnu prijetnju, ponavljajuću brutalnost ili autoagresivno ponašanje. Zahtjeva konstantni nadzor ili vanjsku fiksaciju zbog nemogućnosti da kontrolira opasne impulse.

Opća Psihopatološka Ljestvica (G)

G15. Zaokupljenost. Preokupiranost unutarnjim stvorenim mislima i osjećajima s autističnim iskustvima, gubitkom realne orijentacije i adaptivnog ponašanja. Osnova za ocjenu: interpersonalno ponašanje uočeno tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Prekomjerno okretanje prema osobnim zahtjevima i problemima, tako da se konverzacija mijenja u smjeru egocentričnih tema i postoji smanjeni interes prema drugima.
4	Umjereno	Bolesnik povremeno ostavlja dojam samozaokupljenosti kao da fantazira, ili kao da je uključen u unutarnja iskustva koja u manjoj mjeri interferiraju s komunikacijom.
5	Umjereno Jako	Bolesnik često izgleda angažiran autističnim iskustvima što se pokazuje kroz ponašanje koje značajno utječe na socijalne i komunikacijske funkcije, kao što su prisutnost ukočenog pogleda, mrmljanje ili pričanje sa samim sobom, ili uključivanje u stereotipne motoričke obrasce.
6	Jako	Značajna preokupacija autističnim iskustvima koja ozbiljno ograničavaju koncentraciju, sposobnost za konverzaciju i orijentaciju u okolini. Bolesnik često može biti viđen kako se smijulji, smije, mrmlja, priča ili više sam na sebe.
7	Ekstremno	Značajna zaokupljenost autističnim iskustvima koja temeljno utječu na sva bitna područja ponašanja. Bolesnik na halucinacije može konstantno odgovarati verbalno ili ponašajno i pokazati sniženu svjesnost za druge ljude i za vanjski okoliš.

Opća Psihopatološka Ljestvica (G)

G16. Aktivno socijalno izbjegavanje. Smanjeno socijalno uključivanje udruženo s neosnovanim strahom, neprijateljstvom ili nepovjerenjem. Osnova za ocjenu: podaci o socijalnom funkcioniranju od strane djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Bolesnik izgleda nelagodno u prisutnosti drugih i preferira da vrijeme provodi sam, iako sudjeluje u socijalnim interakcijama kada ima potrebu.
4	Umjereno	Bolesnik bezvoljno slijedi sve ili većinu socijalnih aktivnosti, ali mora ga se nagovarati ili ih može prekinuti prijevremeno zbog anksioznosti, sumnjičavosti ili neprijateljstva.
5	Umjereno Jako	Bolesnik plačljivo ili ljutito izbjegava mnoge socijalne interakcije unatoč nagovaranjima drugih da se uključi. Sklon je provoditi vrijeme sam, nestrukturirano.
6	Jako	Bolesnik zbog straha, neprijateljstva ili nepovjerenja sudjeluje u samo nekoliko socijalnih aktivnosti. Kada mu se priđe, bolesnik pokazuje silnu tendenciju da prekine interakcije i općenito izgleda da se izolira od drugih.
7	Ekstremno	Bolesnik ne može biti uključen u socijalne aktivnosti zbog jasno izraženog straha, neprijateljstva ili sumanutosti proganjanja. Izbjegava sve interakcije do te mjere da ostaje izoliran od drugih.

11.2. Prilog B

Ljestvica kliničkog općeg dojma-težina bolesti (engl.: Clinical Global Impression-Severity – CGI-S)

Ocjenski kriteriji

CGI-S

- | | |
|---|-------------------------|
| 1 | bolesnik nije bolestan |
| 2 | granično bolestan |
| 3 | blago bolestan |
| 4 | srednje teško bolestan |
| 5 | značajno bolestan |
| 6 | teško bolestan |
| 7 | izuzetno teško bolestan |

11.3. Prilog C

Ljestvica kliničkog općeg dojma-poboljšanje bolesti (engl.: Clinical Global Impression-Improvement – CGI-I)

Ocjenski kriteriji

CGI-I

- | | |
|---|-------------------------|
| 1 | vrlo veliko poboljšanje |
| 2 | veliko poboljšanje |
| 3 | minimalno poboljšanje |
| 4 | bez promjene |
| 5 | minimalno pogoršanje |
| 6 | veliko pogoršanje |
| 7 | vrlo veliko pogoršanje |

11.4. Prilog D

Ljestvica opće procjene funkcioniranja (engl.: Global Assessment of Functioning Scale – GAF)

Ocjenski kriteriji

GAF (DSM-IV axis V.)

Ocjena

100-91 **Nema simptoma.** Odlično funkcioniranje na širokom polju aktivnosti, životni problemi nikad ne izgledaju kao da izmiču iz ruku, tražen/a je zbog svojih pozitivnih osobina.

90-81 **Simptoma nema ili su minimalni** (npr. blaga anksioznost prije ispita), dobro funkcioniranje na svim područjima, zanima se i uključuje u široko područje aktivnosti, socijalno učinkovit/a, općenito zadovoljan/na životom, prisutne samo svakodnevne brige i problemi (npr. povremene svađe s članovima obitelji)

80-71 **Ako postoje simptomi, prolazni su i predstavljaju očekivanu reakciju na psihosocijalne stresore** (npr. teškoće koncentriranja nakon svađe u obitelji); samo blago oštećenje socijalnog radnog ili funkcioniranja u školi (npr. privremeno zaostajanje sa školskim gradivom).

70-61 **Neki blagi simptomi** (npr. depresivno raspoloženje i blaga insomnija) **ILI** neke teškoće u socijalnom, radnom ili funkcioniranju u školi (npr. povremeno markiranje, ili krađa u vlastitom domaćinstvu), inače prilično dobro opće funkcioniranje, ima neke svrsishodne interpersonalne odnose.

60-51 **Umjereni simptomi** (npr. sniženi afekt i povremeni govor, povremene panične atake) **ILI** umjerene teškoće u socijalnom, radnom, ili funkcioniranju u školi (npr. malo prijatelja, sukobi s vršnjacima ili kolegama).

50-41 **Ozbiljni simptomi** (npr. suicidalne ideje, teški opsesivni rituali, učestale krađe u dućanima) ILI bilo kakvo ozbiljno oštećenje socijalnog, radnog ili funkcioniranja u školi (npr. nema prijatelja, nesposoban/na da zadrži posao)

40-31 **Neke teškoće u poimanju realnosti ili komunikaciji** (npr. govor je povremeno nelogičan, nejasan ili irelevantan) ILI veliko oštećenje na nekoliko područja, kao što je posao, škola, obiteljski odnosi, prosuđivanje, mišljenje ili raspoloženje (npr. depresivan čovjek izbjegava prijatelje, zanemaruje obitelj i nesposoban je za rad; dijete često tuče mlađu djecu, prkosi kod kuće i ne zadovoljava u školi).

30-21 **Na ponašanje prilično utječe sumanutost ili halucinacije ILI postoji ozbiljno oštećenje komunikacije ili prosuđivanja** (npr. ponekad inkoherentan/na, ponaša se prilično neprikladno, suicidalne preokupacije) ILI nesposobnost funkcioniranja na gotovo svim područjima (npr. ostaje u krevetu cijeli dan; nema posla, doma, prijatelja).

20-11 **Postoji opasnost ozljeđivanja sebe ili drugih** (npr. pokušaji suicida bez jasnih namjera da se ubije; česta nasilnost; manično uzbuđenje) ILI ponekad ne uspije održavati minimalnu osobnu higijenu (npr. razmazuje feces) ILI veliko oštećenje komunikacije (npr. uglavnom nekoherentan/na ili šuti).

10-1 **Trajna opasnost od ozbiljnog ozljeđivanja sebe ili drugih** (rekurentna nasilnost) ILI trajna nesposobnost održavanja minimalne osobne higijene ILI ozbiljan pokušaj suicida s jasnim namjerama da se ubije.

0 **Neadekvatna informacija**

11.5. Prilog D

Bilić, Petar; Jukić, Vlado; Vilibić, Maja; Savić, Aleksandar; Božina, Nada.

Treatment-resistant schizophrenia and DAT and SERT polymorphisms. //Gene. 2014

Mar 27. pii: S0378-1119(14)00385-0. doi: 10.1016/j.gene.2014.03.050.