

# Polimorfna regija vezana za gen serotoninskog transportera u bolesnika s posttraumatskim stresnim poremećajem

---

Kovačić, Zrnka

Doctoral thesis / Disertacija

2010

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:105:558176>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Zrnka Kovačić**

**Polimorfna regija vezana za gen  
serotoninskog transportera u bolesnika s  
posttraumatskim stresnim poremećajem**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2010.**

Disertacija je izrađena u Hrvatskom institutu za istraživanje mozga, Klinici za opću i forenzičnu psihijatriju i kliničku psihofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu Psihijatrijske bolnice Vrapče i Zavodu za molekularnu medicinu Instituta Ruđer Bošković.

Voditelj rada: doc. dr. sc. Neven Henigsberg

Suvoditeljica: dr. sc. Nela Pivac, znanstvena savjetnica

Osobitu zahvalu dugujem svojim mentorima, doc. dr. sc. Nevenu Henigsbergu i dr.sc. Neli Pivac, znanstvenoj savjetnici, na velikom entuzijazmu i poticaju, podršci, znanstvenim, stručnim i prijateljskim savjetima i sugestijama u izradi disertacije.

Zahvaljujem dr. sc. Dorotei Mück-Šeler, znanstvenoj savjetnici i svim djelatnicima Laboratorija za molekularnu neuropsihijatriju Zavoda za molekularnu medicinu Instituta Ruđer Bošković, a posebice dipl. ing. Gordani Nedić, na korisnim savjetima te na pomoći u biokemijskim i genetskim određivanjima.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Veri Folnegović-Šmalc i prof. dr. sc. Rudolfu Gregureku u pomoći pripreme disertacije, od javne obrane teme do dana obrane disertacije.

Zahvaljujem kolegicama i kolegama psihijatrima koji su pomogli u tehničkom djelu istraživanja.

Zahvalnost dugujem i lektorici Željki Potočki, profesorici hrvatskog jezika koja je lektorirala disertaciju.

Osobitu zahvalnost dugujem svim ispitanicima koji su doprinjeli svojim dragovoljnim sudjelovanjem ovom istraživanju.

Posebno veliko hvala mojoj dragoj obitelji.

## POPIS KRATICA I OZNAKA

AADC: Enzim dekarboksilaza L-aromatskih aminokiselina

ACD: Acid-citrat dekstroza

ACTH: Adrenokortikotropni hormon

AMPA: Receptor  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionske kiseline

ANOVA: Jednosmjerna analiza varijance

ATP: Adenozin trifosfat

bp: Parovi baza; engl. *base pair*

BDNF Val66Met: Polimorfizam moždanog neurotrofnog čimbenika

CAPS: Klinička skala za posttraumatski stresni poremećaj

CISD: Kritični debriefing nakon situacijskog stresa; engl. *critical incident stress debriefing*

COMT: Katehol-O-metil transferaza

CRH: Hormon koji oslobađa kortikotropin; engl. *corticotropin releasing hormone*

Cronbach  $\alpha$ : Koeficijent unutarnje konzistencije

CSF: cerebrospinalna tekućina; engl. *cerebrospinal fluid*

DA: Dopamin

DAT: Dopaminski transporter

DBH: Dopamin beta-hidroksilaza

df: Stupnjevi slobode; engl. *degrees of freedom*

DNK: Deoksiribonukleinska kiselina

DOPA: 3,4-dihidroksifenilalanin

DOPAC: 3,4-dihidroksifenil octena kiselina

DRD2: dopaminski receptor

DSM-I: Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, prva revizija

DSM-II: Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, druga revizija

DSM-III: Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, treća revizija

DSM-III-TR: Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, treća revizija, privremno revidirana

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

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

DST: Deksametazonski test; engl. *dexamethasone suppression test*

EMDR: Desenzibilizacija i reprociranje pokretima očiju, engl. *eye movement desensitization and reprocessing-EMDR*

F: Varijanca

GABA: Gamaaminomaslačna kiselina  
GABA-T: 2-oksoglutarataminotransferaza  
GAD: Enzim glutamat-dekarboksilaza  
Gi: Inhibirajući G-protein  
Gs: Stimulirajući G-protein  
HAMA: Hamiltonova skala za anksioznost  
HAMD: Hamiltonova skala za depresiju  
HHN: Os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda  
 $\chi^2$ -test: Hi-kvadrat test  
KBT: Kognitivno-bihevioralna terapija  
L alel: Dugački alel; engl. *long allele*  
LTP: Fenomen dugotrajne potencijacije; engl. *long term potentiation*  
MAO: Monoaminooksidaza  
MAO-A: Monoaminooksidaza tipa A  
MAO-B: Monoaminooksidaza tipa B  
mGluR1, mGluR2, mGluR3, mGluR4, mGluR5: Kainatni i metabotropni receptori  
MINI: Međunarodni neuropsihijatrijski intervju  
MKB-10: Međunarodna klasifikacija bolesti, deseta revizija  
MRS: MR spektroskopija (magnetska rezonancija)  
NAA: N-acetil-aspartat  
NMDA: Iontropni N-metil D-aspartatni receptor  
p: Statistička vjerojatnost  
PANSS: Skala pozitivnih i negativnih psihotičnih simptoma  
PCR: lančana reakcija polimerazom, engl. *polymerase chain reaction*  
PET: Pozitronska emisijska tomografija; engl. *positrone emission tomography*  
5-HIAA: 5-hidroksiindol octena kiselina  
5-HT: 5-hidroksitriptamin (serotonin)  
5-HTP: 5-hidroksitriptofan  
5-HT1 receptori: Serotoninski (5-HT: 5-hidroksitriptamin, serotonin) 1 receptori  
5-HT2 receptori: Serotoninski (5-HT: 5-hidroksitriptamin, serotonin) 2 receptori  
5-HT3 receptori: Serotoninski (5-HT: 5-hidroksitriptamin, serotonin) 3 receptori  
5-HT4 receptori: Serotoninski (5-HT: 5-hidroksitriptamin, serotonin) 4 receptori  
5-HT5 receptori: Serotoninski (5-HT: 5-hidroksitriptamin, serotonin) 5 receptori  
5-HT6 receptori: Serotoninski (5-HT: 5-hidroksitriptamin, serotonin) 6 receptori  
5-HT7 receptori: Serotoninski (5-HT: 5-hidroksitriptamin, serotonin) 7 receptori

5-HTT, SERT: Gen za serotoniniski transporter  
5-HTTLPR: Polimorfizam serotoniniskog transportera, Polimorfna regija vezana za gen 5-HTT, engl. *5-HTT gene linked polymorphic region*  
Polimorfizam gena FKBP5  
POMC: Proopiomelanokortin, engl. *proopiomelanocortin*  
PRP: Plazma bogata trombocitima, engl. *platelet rich plasma*  
PTSP: Posttraumatski stresni poremećaj  
RCLB: Pufer za lizu eritrocita, engl. *red cells lysis buffer*  
S alel: Kratki alel; engl. *short allele*  
SBP: Protein koji veže 5-HT, engl. *serotonin binding protein*  
SD: Standardna devijacija  
SERT, 5-HTT, 5-HT transporter: Serotoniniski transporter  
SIPUS: Selektivni inhibitori ponovnog unosa serotoninina; engl. *selective serotonin reuptake inhibitors-SSRIs*  
SNP: Jednostavna zamjena baza, engl. *single nucleotide polymorphism*  
SPECT: Jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija; engl. *single photon emission*  
SZO: Svjetska zdravstvena organizacija  
SŽS: Središnji živčani sustav  
<sup>3</sup>H-LSD: Tricijem obilježeni dietilamid lizergičke kiseline  
TCA: triciklički antidepresivi  
UNICEF: engl. *United Nations International Children's Emergency Fund*  
VNTR: Varijabilni broj ponavljajućih sljedova; engl. *variable number of tandem repeats*

## SADRŽAJ

<b>I. UVOD</b>	<b>1</b>
<b>II. PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA</b>	<b>4</b>
1. Koncept PTSP-a	5
2. Dijagnostičke klasifikacije	5
3. Epidemiologija PTSP-a	10
4. Rizični čimbenici za nastanak PTSP-a	11
5. PTSP i komorbiditet	14
6. Simptomatologija PTSP-a	14
7. Neurobiologija PTSP-a	16
7.1 Serotonin	18
7.1.1. Metabolizam serotonina	18
7.1.2. Središnji (moždani) serotonin	18
7.1.3. Serotonin kao neurotransmitor	19
7.1.4. Periferni (trombocitni) serotonin	23
7.2. Uloga serotonina u PTSP-u	24
7.3. Os HHN i PTSP	25
7.3.1. Hormon koji oslobađa kortikotropin	27
7.4. Neuropeptid Y	27
7.5. Endogeni opiodi	27
7.6. Kateholamini: noradrenalin, adrenalin i dopamin	28
7.6.1. Noradrenalin i adrenalin	28
7.6.2. Dopamin	29
7.7. Gamaaminomaslačna kiselina	30
7.8. Glutamat i aspartat	31
8. Veza neurobioloških nalaza s obilježjima PTSP-a	32
9. Strukturalna i funkcionalna neuroanatomija PTSP-a	33
9.1. Hipokampalne promjene u PTSP-u	33
9.2. Promjene u amigdali kod PTSP-a	34
9.3. Promjene u prefrontalnom korteksu kod PTSP-a	34
10. Fiziološka pobudljivost u PTSP-u	34
11. Odgovori na traumu: rizik prema otpornosti	35

11.1. Genetski rizični čimbenici za PTSP	35
11.2. Serotonin i geni	37
11.2.1. Serotoninski transporter	37
11.2.2. Polimorfizam serotoninskog transportera u psihičkim poremećajima	39
11.2.3. Polimorfizam serotoninskog transportera i PTSP	41
12. Translacijska istraživanja PTSP-a	43
13. Liječenje PTSP-a	48
13.1. Psihoterapija PTSP-a	48
13.1.1. Izbor psihoterapijske tehnike	48
13.1.2. Vrste psihoterapijskih pristupa u liječenju PTSP-a	48
13.1.2.1. Kognitivno-bihevioralna psihoterapija	49
13.1.2.2. Desenzibilizacija i reprociranje pokretima očiju (engl. Eye movement desensitisation and reprocessing-EMDR)	49
13.1.2.3. Psihodinamska psihoterapija	49
13.1.2.4. Integrativna psihoterapija	49
13.1.2.5. Druge psihoterapijske tehnike	49
13.2. Farmakoterapija PTSP-a	50
14. Prevencija PTSP-a	60
<b>III. METODE</b>	<b>62</b>
1. Cilj i hipoteza istraživanja	63
1.1. Hipoteza	63
1.2. Opći cilj	63
1.3. Specifični cilj	63
2. Ispitanici i postupak istraživanja	63
2.1. Ispitanici	63
2.2. Samoubilačko ponašanje	65
2.3. Zdravi ispitanici	66
2.4. Kriteriji uključivanja i isključivanja u istraživanje	66
2.5. Postupak istraživanja	66
2.6. Uzorci krvi	67
2.7. Statistička analiza podataka	68



<b>IV. REZULTATI</b>	<b>70</b>
<b>1. Prikaz različitih simptoma koji se javljaju u PTSP-u pomoću broja bodova na kliničkim skalama (CAPS, PANSS, HAMD, HAMA)</b>	<b>71</b>
<b>1.1. Prikaz broja bodova na CAPS skali u ratnih veterana s PTSP-om</b>	<b>71</b>
<b>1.2. Prikaz broja bodova na PANSS skali u ratnih veterana s PTSP-om</b>	<b>72</b>
<b>1.3. Prikaz broja bodova na HAMD skali u ratnih veterana s PTSP-om</b>	<b>73</b>
<b>1.4. Prikaz broja bodova na HAMA skali u ratnih veterana s PTSP-om</b>	<b>74</b>
<b>2. Prikaz samoubilačkih poriva u ratnih veterana s PTSP-om i kliničkih skala (CAPS, PANSS, HAMD, HAMA)</b>	<b>75</b>
<b>2.1. Prikaz broja bodova na CAPS skali u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima i bez samoubilačkih poriva</b>	<b>75</b>
<b>2.2. Prikaz broja bodova na CAPS skali u ratnih veterana s PTSP-om prema pitanju 3 HAMD skale</b>	<b>76</b>
<b>2.3. Prikaz broja bodova na PANSS skali u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima i bez samoubilačkih poriva</b>	<b>77</b>
<b>2.4. Prikaz broja bodova na PANSS skali u ratnih veterana s PTSP-om prema pitanju 3 HAMD skale</b>	<b>78</b>
<b>2.5. Prikaz broja bodova na HAMD skali u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima i bez samoubilačkih poriva</b>	<b>79</b>
<b>2.6. Prikaz broja bodova na HAMD skali u ratnih veterana s PTSP-om prema pitanju 3 HAMD skale</b>	<b>80</b>
<b>2.7. Prikaz broja bodova na HAMA skali u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima i bez samoubilačkih poriva</b>	<b>81</b>
<b>2.8. Prikaz broja bodova na HAMA skali u ratnih veterana s PTSP-om prema pitanju 3 HAMD skale</b>	<b>82</b>
<b>3. Prikazi koncentracija trombocitnog 5-HT-a</b>	<b>83</b>
<b>3.1. Prikaz koncentracije trombocitnog 5-HT-a u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika</b>	<b>83</b>
<b>3.2. Prikaz koncentracije trombocitnog 5-HT-a u svih ratnih veterana s PTSP-om podijeljenih na ratne veterane s PTSP-om sa ili bez komorbidnih poremećaja, ratne veterane bez PTSP-a i zdrave ispitanike</b>	<b>84</b>
<b>3.3. Prikaz koncentracije trombocitnog 5-HT-a u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima ili bez samoubilačkih poriva</b>	<b>86</b>

<b>4. Prikaz varijanti gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR</b>	<b>87</b>
<b>4.1. Hardy-Weinbergova ravnoteža</b>	<b>87</b>
<b>4.2. Prikaz frekvencije genotipova gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika</b>	<b>88</b>
<b>4.3. Prikaz frekvencije genotipova gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika</b>	<b>89</b>
<b>4.4. Prikaz frekvencije alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika</b>	<b>91</b>
<b>4.5. Prikaz frekvencije alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika</b>	<b>91</b>
<b>4.6. Prikaz frekvencije S nosilaca prema LL homozigotima gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika</b>	<b>92</b>
<b>4.7. Prikaz frekvencije S nosilaca prema LL homozigotima gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika</b>	<b>93</b>
<b>5. Prikaz samoubilačkog ponašanja i gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR</b>	<b>94</b>
<b>5.1. Hardy-Weinbergova ravnoteža</b>	<b>94</b>
<b>5.2. Prikaz frekvencije genotipova gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima ili bez samoubilačkih poriva</b>	<b>94</b>
<b>5.3. Prikaz frekvencije alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima ili bez samoubilačkih poriva</b>	<b>95</b>

5.4. Prikaz frekvencije LL homozigota prema S nosiocima gena za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR podijeljenih u ratne veterane s PTSP-om sa samoubilačkim porivima i bez samoubilačkih poriva	96
5.5. Prikaz frekvencije genotipova gena za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om podijeljenih prema broju bodova na pitanju 3 HAMD skale	97
5.6. Prikaz frekvencije alela gena za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om podijeljenih prema broju bodova na pitanju 3 HAMD skale	98
5.7. Prikaz frekvencije LL homozigota prema S nosiocima gena za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR podijeljenih prema broju bodova na pitanju 3 HAMD skale	98
<b>V. RASPRAVA</b>	<b>100</b>
1. Prikaz različitih simptoma PTSP-a i kliničke skale (CAPS, PANSS, HAMD, HAMA)	101
2. Samoubilački porivi u ratnih veterana s PTSP-om i kliničke skale (CAPS, PANSS, HAMD, HAMA)	104
3. Koncentracija trombocitnog 5-HT u ratnih veterana s PTSP-om	108
4. Koncentracija trombocitnog 5-HT u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima	110
5. PTSP i 5HTTLPR	111
6. Samoubilačko ponašanje i gen za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR	115
<b>VI. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA</b>	<b>120</b>
<b>VII. ZAKLJUČCI</b>	<b>122</b>
<b>VIII. SAŽETAK</b>	<b>125</b>
<b>IX. SUMMARY</b>	<b>128</b>
<b>X. POPIS LITERATURE</b>	<b>131</b>

**XI. ŽIVOTOPIS**

**154**

**XII. PRILOZI**

**159**

## **I. UVOD**

## I. UVOD

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) je jedan od najkontroverznijih psihijatrijskih poremećaja. Unatoč tome što je prevalencija PTSP-a vrlo visoka i što se PTSP pojavljuje u komorbiditetu s različitim psihijatrijskim i tjelesnim poremećajima, još uvijek se raspravlja o validnosti ove dijagnostičke kategorije (1). Zbog komplicirane koncepcije, nozologije i dijagnostičke evaluacije PTSP-a, ponekad se PTSP opisuje kao "problematična dijagnostička kategorija (2). Stoga postoji veći broj različitih ekspertnih konsenzusa o različitim pristupima dijagnostici i liječenju ovog poremećaja.

PTSP je službeno, kao zasebna dijagnostička kategorija, uveden u Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, treća revizija (DSM-III), 1980. godine (3). PTSP se javlja nakon izlaganja traumatskim događajima, te je jedini psihijatrijski poremećaj za čiji nastanak je nedvojbeno potreban vanjski čimbenik, tj. ekstremno traumatsko iskustvo. Danas se u literaturi opisuje čitav niz traumatskih iskustava koja mogu dovesti do pojave PTSP-a. PTSP se javlja nakon što osoba sama doživi ili svjedoči nekim traumatskim iskustvima koja su izvan uobičajenih iskustava kao što su rat, borbena iskustva, teroristički napadi, teške nesreće, prirodne katastrofe, fizički napadi, silovanje, i drugo. U PTSP-u simptomi mogu biti akutni (traju manje od tri mjeseca) ili kronični (4), prema definiciji opisanoj u Dijagnostičkom i statističkom priručniku za mentalne poremećaje, četvrta revizija, privremeno revidirana (DSM-IV-TR). PTSP je produžena reakcija na ekstremno traumatsko iskustvo sa specifičnim definirajućim simptomima: ponovno i trajno prisjećanje na traumatski događaj, praćeno pretjeranom pobudljivošću i izbjegavanjem, te simptomima obamrlosti. PTSP može ozbiljno utjecati na osobno funkcioniranje, kvalitetu života, radnu aktivnost, obiteljsko funkcioniranje, a može dovesti i do značajnih obiteljskih i drugih socijalnih problema (4).

PTSP je obilježen neurobiološkim i psihofiziološkim promjenama te psihološkim simptomima, a klinička slika je često komplicirana pojavom različitih komorbidnih psihijatrijskih poremećaja. Pretpostavlja se da kompleksne interakcije između doživljaja traume, genetskih čimbenika, čimbenika iz okoline i ranog traumatskog iskustva dovode do razvoja PTSP-a (5).

PTSP je kompleksni poremećaj s različitim simptomima koji se javljaju kod žrtava različitih traumatskih iskustava (6). PTSP se javlja u nekoliko podtipova uključujući i PTSP sa psihotičnim simptomima, a razvoj takvog podtipa PTSP-a ovisi o premorbidnim psihijatrijskim poremećajima, težini i trajanju traume, komorbiditetu, posttraumatskom okruženju, i drugim čimbenicima. Ulogu traume kao etiološkog čimbenika u drugim psihijatrijskim poremećajima i simptomima valja objasniti na temelju budućih istraživanja.

Zbog svoje kompleksnosti, PTSP je vrlo zahtjevan i za dijagnostičku evaluaciju, ali i za liječenje. Trauma i njezine posljedice značajno utječu na zdravlje pojedinca, njegovo funkcioniranje, ali i na cijelo društvo.

Područje psihotraumatologije u Republici Hrvatskoj intenzivnije se počelo razvijati tijekom Domovinskog rata radi velikog broja psihotraumatiziranih osoba. Od 1994. godine Ministarstvo zdravstva je u suradnji sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom (SZO) i UNICEF-om (engl. *United Nations International Children's Emergency Fund*) organiziralo psihosocijalnu i psihijatrijsku pomoć psihotraumatiziranim osobama (7, 8).

## **II. PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA**



## II. PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA

### 1. Koncept PTSP-a

Iako je povijest traume u psihijatriji vrlo stara, ona je kasno prepoznata u suvremenim klasifikacijskim sustavima. Razvoj ovog područja započinje pod utjecajem socijalne svijesti o zaštiti ljudskih prava i pod utjecajem organizacija protiv torture, zlostavljanja i nasilja, posebice aktivnih krajem 20. stoljeća. Simptomi PTSP-a u literaturi su bili opisani još i ranije i to kod sudionika ratova, a opisivani su kao "šok od granate", "srčana neuroza", "sindrom koncentracijskog logora" te kod civilnih žrtava kao "traumatske neuroze", "sindrom zlostavljanja", i drugi, no tek se 1980. godine prvi put pojavljuje pojam PTSP, i to u DSM-III (1980), te 1992. godine u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, deseta revizija (MKB-10) (9).

U DSM klasifikacijskim sustavima različito se tumači utjecaj premorbidne patologije ličnosti i osjetljivosti na razvoj PTSP-a. Neka istraživanja podupiru hipotezu da su jačina i trajanje izloženosti traumatskim događajima glavni rizični čimbenici za razvoj PTSP-a, dok druga istraživanja pokazuju da traumatsko iskustvo u djetinjstvu i odrasloj dobi povećava rizik za razvoj PTSP-a (10), a važne su i karakteristike stresora (11).

Danas se rano traumatsko iskustvo spominje kao jedan od najvažnijih čimbenika za kasniji razvoj različitih psihijatrijskih poremećaja uključujući PTSP i veliki depresivni poremećaj (12). Prema konsenzusu o PTSP-u i drugim anksioznim poremećajima, prema Ballengeru i suradnicima, 2004. godine, područje istraživanja rizičnih čimbenika za nastanak traume te istraživanje njihovog utjecaja na morfološke promjene u mozgu, promjene u neurotransmitskim i neuroendokrinim funkcijama, omogućit će bolje razumijevanje čimbenika ranjivosti ili otpornosti za razvoj PTSP-a i drugih psihijatrijskih poremećaja (13).

### 2. Dijagnostičke klasifikacije

Kako se tijekom godina mijenjalo tumačenje PTSP-a, tako se usporedno mijenjao i njegov opis u DSM klasifikacijama. U prvoj DSM klasifikaciji (DSM-I) (14) PTSP se naziva velikom stresnom reakcijom koja nastaje interakcijom traumatskog događaja i premorbidne ličnosti. U DSM-II (15) je također istaknuta uloga premorbidne ličnosti, a sam poremećaj obilježen je kao prolazni situacijski poremećaj ili anksiozna neuroza. U DSM-III (3) PTSP se opisuje kao normalna reakcija na ekstremni stres s trajanjem više od 6 mjeseci, a u DSM-III-TR (16) uvodi se pojam akutni PTSP, čije je trajanje više od mjesec dana. Premorbidna patologija ličnosti i isticanje na njezine važnosti spominje se i u DSM-IV(17) i DSM-IV-TR (4) klasifikacijama, no razlika je u tome što je u DSM-IV (17) opisano da akutni PTSP traje mjesec dana, dok, prema DSM-IV-TR klasifikaciji (4), akutni PTSP traje više od tri mjeseca.

Postoji bitna razlika između klasifikacija opisanih u DSM i MKB-10 sustavima. Klasifikacija opisana u MKB-10 (9) obuhvaća nespecifične akutne odgovore na traumu: akutnu stresnu reakciju, poremećaj prilagodbe, PTSP, kao i trajnu promjenu ličnosti nakon katastrofičnog iskustva, dok je u DSM-IV (17) i DSM-IV TR (4) opisana akutna stresna reakcija, poremećaj prilagodbe i PTSP. U Hrvatskoj se u svakodnevnoj kliničkoj praksi za postavljanje dijagnoze PTSP-a koriste dijagnostički kriteriji prema MKB-10 (9), dok se u svrhu znanstvenih istraživanja češće koristi DSM-IV(17) ili DSM-IV-TR (4).

Dosad opisane razlike u dijagnostičkim klasifikacijskim sustavima upućuju na to da i dalje postoji velika kontroverza u području dijagnostike PTSP-a, te je stoga važno pronaći povezanost između kliničkih fenomena i njegovih bioloških pokazatelja, kako bi se što bolje razumjela etiologija PTSP-a. Stoga ovaj poremećaj i dalje pobuđuje intenzivan stručni, znanstveni, klinički i javni interes, što je i rezultiralo u velikom broju bazičnih, kliničkih i epidemioloških istraživanja.

**Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za posttraumatski stresni poremećaj F43.1 (Istraživački kriteriji MKB-10\*)**

**Za postavljanje dijagnoze zahtijeva se prisutnost navedenih kriterija:**

**Kriterij A:** Traumatski događaj

Osoba je bila izložena traumatskom događaju ili situaciji iznimno jake ugroženosti ili katastrofalne prirode (kraćeg ili dužeg trajanja) koja može izazvati sveprožimajuću uznemirenost kod gotovo svake osobe.

**Kriterij B:** Ponovno proživljavanje događaja

Persistentno proživljavanje događaja mora biti prisutno u najmanje jednom od sljedećih:

- 1) ponavljajućim intruzivnim sjećanjima
- 2) ponovnim doživljavanjima događaja /flashback/
- 3) ponovnim doživljavanjima događaja u snovima

osjećajima intenzivne psihološke uznemirenosti u situacijama izloženosti okolnostima koje podsjećaju ili su povezane s traumatskim događajem.

**Kriterij C:** Izbjegavanje

Osoba pokazuje ili preferira izbjegavanje situacija i okolnosti koje podsjećaju ili su povezane s traumatskim događajem. Izbjegavanje nije bilo prisutno prije izlaganja traumatskom događaju.

**Kriterij D:** Stalni simptomi pojačane pobuđenosti

Jedno od sljedećih mora biti prisutno:

- 1) nemogućnost prisjećanja bilo djelomično ili u potpunosti nekih značajnih aspekata događaja ili razdoblja izlaganja traumatskom događaju
- 2) persistirajući simptomi pojačanje psihološke osjetljivosti i pretjerane uznemirenosti koji nisu bili prisutni prije izlaganja traumatskom događaju i koji se izražavaju u najmanje dva od sljedećih:
  - a. teškoće usnivanja i održavanja spavanja
  - b. razdražljivost ili napadi ljutnje
  - c. teškoće koncentracije
  - d. hipervigilnost
  - e. pretjerana reakcija prestrašenosti

**Kriterij E:** Trajanje

Kriteriji B, C, i D moraju biti zadovoljeni u razdoblju do 6 mjeseci nakon izloženosti traumatskom događaju.

Početak poremećaja slijedi nakon traume s razdobljem latencije od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci (ali rijetko prelazi razdoblje od 6 mjeseci). Izuzetno rijetko može se postaviti dijagnoza PTSP-a i nakon 6 mjeseci od događaja, ako je prisutna tipična klinička slika.

\*Istraživački kriteriji MKB-10 klasifikacije preporučaju se za dijagnosticiranje PTSP-a zbog toga što su, u odnosu na MKB-10 kriterije precizniji i velikim dijelom se podudaraju s DSM IV kriterijima.

Preuzeto iz: World Health Organization, The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders, Tenth revision, WHO, Geneva, 1992.

**Tablica 2. Dijagnostički kriterij za posttraumatski stresni poremećaj (DSM-IV-TR)**

- A. Osoba je bila izložena traumatskom događaju koji je uključivao oba sljedeća navoda:
1. Osoba je proživjela, prisustvovala ili se suočila s događajem ili događajima koji su predstavljali izravnu ili potencijalnu smrtonosnu opasnost, ranjavanje ili ugroženost osobnog ili tuđeg fizičkog integriteta.
  2. Kao odgovor na traumatsku situaciju javio se intenzivan strah, osjećaj bespomoćnosti ili užasnutost. **Napomena:** Kod djece, umjesto spomenutih osjećaja, može se javiti dezorganizirano ili agitirano ponašanje.
- B. Traumatski događaj se stalno proživljava na jedan (ili više) od sljedećih načina:
1. Povratna i nametljiva sjećanja na događaj, uključujući slike, misli, percepcije. **Napomena:** Kod male djece može se javiti ponavljanje igre u kojoj je izražena tema traume.
  2. Ponavljanje uznemirujućih snova o događaju. **Napomena:** Kod djece se mogu javiti zastrašujući snovi neprepoznatljivog sadržaja.
  3. Osoba se ponaša i osjeća kao da se traumatski događaj ponovno odvija (osjećaj ponovnog proživljavanja situacije, iluzije, halucinacije, epizode disocijativnih flashbackova, uključujući i one koji se javljaju prilikom buđenja ili intoksikacije). **Napomena:** Kod male djece može se javiti igra koja oponaša traumu.
  4. Intenzivan psihološki distres prilikom izloženosti unutarnjim ili vanjskim podražajima koji simboliziraju ili podsjećuju na traumatski događaj.
  5. Psihološka reaktivnost na izlaganje unutarnjim ili vanjskim podražajima koji predstavljaju ili su slični nekom aspektu traumatskih događaja.
- C. Stalno izbjegavanje poticaja vezanih za traumu i otupjelost opće reaktivnosti (koja nije bila prisutna prije traume) indicirana s tri (ili više) od sljedećih simptoma:
1. nastojanje da se izbjegn misli, osjećaji ili razgovor vezan za traumu.
  2. nastojanje da se izbjegn aktivnosti, mjesta i osobe koje podsjećaju na traumu.
  3. nesposobnost prisjećanja nekog važnog elementa traume.
  4. zamjetno smanjen interes ili sudjelovanje u značajnim aktivnostima.
  5. osjećaj odvojenosti ili otuđenja od drugih osoba.
  6. reduciranost afektiviteta (npr. nesposobnost da se nekog voli).
  7. osjećaj besperspektivnosti (npr. osoba smatra da neće ostvariti karijeru, brak, imati djecu).
- D. Stalni simptomi pojačane pobuđenosti (koji nisu bili prisutni prije traume), inicirani sa 2 (ili više) od sljedećih obilježja:
1. otežano usnivanje ili održavanja sna.
  2. razdražljivost ili ispadi ljutnje.
  3. otežano koncentriranje.
  4. hipervigilitet.
  5. pretjerana preneraženost.
- E. Trajanje smetnji (simptomi Kriterija B,C,D) dulje od mjesec dana.
- F. Poremećaj uzrokuje klinički značajne smetnje ili oštećenje socijalnog, radnog ili drugog funkcioniranja.

Odrediti da li:

**akutno:** ako je trajanje simptoma kraće od 3 mjeseca.

**kronično:** ako je trajanje simptoma 3 i više mjeseci.

Odrediti da li:

**s odgođenim početkom:** ako se simptomi pojave najmanje 6 mjeseci nakon stresora

Preuzeto iz: American Psychiatric Association (APA). Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders, Temporary Revised IV ed., Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 2000.

### 3. Epidemiologija PTSP-a

Kada je 1980. godine prvi put opisan PTSP u DSM-III klasifikaciji, prevalencija PTSP-a bila je vrlo niska i PTSP se najčešće javljao kod muškaraca s različitim borbenim iskustvom, a stope prevalencije su bile od 1 do 1,8% (3). Kako se tijekom godina poboljšalo razumijevanje tog poremećaja i shvaćanja da čitav niz različitih stresora može dovesti do pojave PTSP-a, tako se poboljšalo prepoznavanje PTSP-a, a radi toga je porasla i prevalencija PTSP-a. No bez obzira na to što je od prvog opisa PTSP-a prošlo tridesetak godina, i dalje ne postoje sustavna epidemiološka istraživanja o pojavnosti PTSP-a zbog kompleksnosti u metodologiji. Naime, prevalencija PTSP-a varira, ovisno o istraživanjima različitih populacija (klinička ili opća populacija ispitanika, itd.) te o primjeni različitih dijagnostičkih kriterija i psihijatrijskih skala.

Danas je poznato da svaka osoba, koja će biti izložena ekstremnom traumatskom iskustvu, neće razviti PTSP (18). U općoj populaciji prevalencija izloženosti različitim traumatskim događajima tijekom života jest od 40 do 90%, a po dosadašnjim epidemiološkim istraživanjima prevalencija PTSP-a je znatno manja, tj. između 7 do 12% (19,20). U studijama opće populacije pokazano je da se PTSP pojavljuje češće kod žena, što bi se moglo protumačiti pojačanom osjetljivošću u žena i nedostatnom socijalnom podrškom nakon traume, s obzirom na to da je silovanje i nasilje češća traumatizacija u žena (21). Ti podaci otvaraju pitanje koje glasi: "Što je to što osobu čini ranjivom, odnosno što je štiti od nastanka PTSP-a nakon izlaganja stresoru?"

Postoji samo nekoliko prospektivnih longitudinalnih studija o dugotrajnom tijeku PTSP-a u općoj populaciji (22,23). U populacijskoj studiji pokazatelja kronične bolesti pronađeno je da je kronični tijek bolesti povezan s novim traumatskim događajima, većom učestalošću simptoma izbjegavanja na početku bolesti, kao i većim postotkom drugih anksioznih i somatoformnih poremećaja (22). Većina istraživanja navodi da PTSP ima kronični i trajni tijek, no to ne znači da sve osobe oboljele od PTSP-a imaju stalno zadovoljene dijagnostičke kriterije za PTSP (24). Još uvijek je nejasno kako komorbidni poremećaji ili premorbidne bolesti ili tijek sekundarnih poremećaja utječu na kronični PTSP (25).

Nedavno provedeno istraživanje pokazalo je da osobe koje nisu bile izravno izložene traumatskom događaju, ali su samo svjedočile traumatskom događaju, imaju povećani rizik za duže trajanje PTSP simptoma nego one osobe koje su bile izložene izravnom traumatskom iskustvu (26). Suprotno dosadašnjim istraživanjima, u longitudinalnoj studiji koja je istraživala pojavnost PTSP-a kod žrtava uragana Katarina, pokazano je da se postotak PTSP-a s vremenom povećao, umjesto smanjio, kako je to bilo opisivano u prijašnjim studijama

(27). Također, pokazan je porast i drugih ozbiljnih mentalnih poremećaja u drugim istraživanjima tijekom vremena (28).

U Hrvatskoj nema sustavnih epidemioloških istraživanja PTSP-a. Prema podacima Vlade Republike Hrvatske (RH) procjenjuje se da je najmanje 1.000.000 ljudi bilo izravno izloženo ratnome stresu, a još veći broj osoba bilo je sekundarno traumatizirano. Procjenjuje se da je prevalencija PTSP-a kod prognanika i izbjeglica bila oko 25 do 50%, a među braniteljskom populacijom oko 25 do 30%, s time da se ovim brojkama trebaju pridodati i osobe koje su bile zatočene u logorima, te članovi obitelji nestalih osoba tijekom rata (29). Prevalencija PTSP-a je veća ako je riječ o određenim skupinama traumatiziranih ljudi ili kliničkim uzorcima. Istraživanje na braniteljskoj populaciji, koje je uključivalo 3217 ratnih veterana, pokazalo je da se parcijalni PTSP javlja kod 25% ispitanika, a 16% ispitanika imalo je PTSP (30). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, tijekom 2007. i 2008. godine 12% bolnički liječenih bolesnika otpalo je na dijagnozu PTSP-a i stresom uzrokovanih poremećaja u psihijatrijskim bolnicama u RH. Tijekom 2004. godine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti bilo je čak više od 50% bolesnika koji su se javili zbog simptoma PTSP-a i drugih stresom uzrokovanih poremećaja (31).

#### **4. Rizični čimbenici za nastanak PTSP-a**

Prema različitim skupinama istraživača postoje različite podjele rizičnih čimbenika za nastanak PTSP-a. Prema Ozeru i suradnicima rizični čimbenici u PTSP-u dijele se na pretraumatske, peritraumatske te posttraumatske čimbenike (32), dok Wittchen i suradnici dijele rizične čimbenike na proksimalne i distalne (24).

Pretraumatski čimbenici obuhvaćaju: raniji psihijatrijski poremećaj, spol (PTSP se češće javlja kod žena, osim borbenog PTSP-a koji je češći kod muškaraca), ličnost (osjetljivije su osobe koje imaju veću kontrolu izvana nego iznutra), niži socioekonomski status, niže obrazovanje, etničke manjine, rano traumatsko iskustvo i obiteljsku anamnezu psihijatrijskih bolesti (32).

U peritraumatske čimbenike ubrajaju se: težina traume, doživljena prijetnja za vlastiti život, peritraumatske emocije te peritraumatska disocijacija, dok se nedostatna socijalna podrška te kasniji životni stresori ubrajaju u posttraumatske čimbenike (32).

Danas postoji sve više dokaza o utjecaju tzv. proksimalnih i distalnih rizičnih čimbenika koji mogu dovesti do PTSP-a (24). Najčešće citirani distalni čimbenici su: genetički čimbenici, temperament, zlostavljanje i zanemarivanje u djetinjstvu, ranija psihijatrijska bolest, nizak ekonomski status, nizak obrazovni status, te crte ličnosti kao što je neuroticizam (33). Proksimalni čimbenici uključuju: nedavne životne događaje, pretraumu i

peritraumu, socijalnu podršku, nedostatak samopoštovanja, sadašnje mentalne poremećaje uključujući i prisutnost akutnog stresnog poremećaja (32,34).

Nakon doživljenog traumatskog događaja sve osobe ne razviju PTSP. Istraživanja su pokazala da samo 15-24% osoba izloženih stresu razvije PTSP (19). U različitim istraživanjima su opisani različiti rizični čimbenici. Tako se navode: ženski spol, jači simptomi depresije, izbjegavanje sučeljavanja sa sjećanjem na traumatsko iskustvo i intenzitet stresne reakcije (35), intenzitet traume (36), povijest ranih životnih trauma i stresa ili zlostavljanja (37), povijest poremećaja ponašanja ili psiholoških problema (38), ranije psihijatrijske bolesti (39), rani anksiozni i depresivni poremećaji (40), depresija u vrijeme traume (25), i roditeljski PTSP (41). Uz ove psihološke čimbenike važna je i fiziološka reakcija na traumu, pa osobe koje imaju povišen broj otkucaja srca, nakon traume imaju i veću sklonost razvoju PTSP-a (42).



**Tablica 3. Rizični čimbenici za nastanak PTSP-a**

**Uzorak i obilježja studije**

Rizični čimbenik	Uzorak: vojnici nasuprot civilima	Uzorak: žene nasuprot vojnicima	Dizajn: retrospektivni prema prospektivnom	Psihometrijski testovi prema dijagnostičkoj klasifikaciji	Dijagnoza PTSP-a postavljena na temelju intervjua prema upitniku	Moguće traumatsko iskustvo u djetinjstvu
Rizični čimbenici koji mogu predvidjeti razvoj PTSP-a samo u nekim populacijama						
Ženski spol	Da*		Da	Da*	Da	Da
Mlađa dob	Da*	Da	Da	Da*	Da*	Ne
Rasa	Da	Da*	Ne	Ne	Ne	Ne
Rizični čimbenici koji mogu stalno utjecati na razvoj PTSP-a u različitim opsezima						
Nizak socioekonomski status	Ne	Da	Ne	Ne	Ne	Ne
Nedostatak obrazovanja	Da	Ne	Ne	Da	Ne	Da
Nizak intelektualni status						
Drugo prethodno traumatsko iskustvo	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
Teško djetinjstvo	Da	Ne	Ne	Da	Ne	Da
Jačina traume	Da	Ne	Da	Da	Da	Da
Nedostatak socijalne podrške	Da	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
Stres tijekom života	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
Rizični čimbenici s homogenim učincima u predviđanju PTSP-a						
Prijašnje psihijatrijske bolesti/poremećaji	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Da
Zlostavljanje u djetinjstvu	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
Pozitivna psihijatrijska obiteljska anamneza	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne

Da= obilježje istraživanja značajno utječe na rezultate

Ne= obilježje istraživanja značajno ne utječe na rezultate

\* Utjecaj obilježja istraživanja koji je dovoljan za predviđanje učinka koji nije značajan u jednoj od grupa

Preuzeto iz: Wittchen HU, Gloster A, Beesedo K, Schonfeld S, Perkonigg A. Posttraumatic stress disorder: diagnostic and epidemiological perspectives. CNS Spectr. 2009;14, (Suppl 1):5-12.

## **5. PTSP i komorbiditet**

PTSP se može javiti sam ili puno češće u komorbiditetu s drugim psihijatrijskim poremećajima, pa se komorbiditet s najmanje jednim psihijatrijskim poremećajem javlja u 80% slučajeva (6). PTSP se najčešće javlja s velikim depresivnim poremećajem, anksioznim poremećajem, paničnim poremećajem, alkoholizmom, ovisnostima o psihoaktivnim tvarima i poremećajem ličnosti (43,44). Kod hrvatskih branitelja s PTSP-om, od 57 do 62% imalo je kriterije za komorbidnu dijagnozu 2-4 godine nakon borbenog iskustva, a najčešći komorbiditeti bili su alkoholizam, depresija, anksiozni poremećaji, panični poremećaji i fobije, psihosomatski poremećaji, i psihotični poremećaji (45). Psihotični simptomi mogu se javiti u 30-40% bolesnika s ratnim PTSP-om (46,47). PTSP je, također, često povezan s visokom stopom samoubojstava (48).

Psihiatrijski poremećaji koji su bili prisutni prije nastanka PTSP-a mogu biti rizični čimbenici za nastanak PTSP-a, međutim, nakon nastanka PTSP-a često dolazi i do razvoja drugih psihijatrijskih poremećaja, što znatno otežava dijagnostiku i liječenje PTSP-a. Ovisnost o psihoaktivnim tvarima i anksiozni poremećaji povezani su s povećanom osjetljivošću na traumatske događaje i posljedičnim razvojem PTSP-a nakon akutnih stresnih reakcija (23). Maes i suradnici su, pak, pokazali da akutno opito stanje i alkoholna intoksikacija neposredno prije traume smanjuju rizik za nastanak PTSP-a (49).

## **6. Simptomatologija PTSP-a**

PTSP se može podijeliti na akutni, kronični i odloženi. Kod akutnog PTSP-a simptomi se javljaju unutar 3 mjeseca od traumatskog događaja, kronični PTSP se javlja nakon 3 ili više mjeseci, a kod odloženog PTSP-a simptomi se javljaju 6 mjeseci nakon traumatskog događaja. Većina osoba izloženih traumi pokazuje simptome PTSP-a, ali oni nisu prepoznati i kod malog broja osoba simptomi zaista počinju nakon 6 mjeseci. U nedavnom sistematskom pregledu pojavljivanja odloženog PTSP-a zaključeno je da nema konsenzusa o njegovoj prevalenciji, te da je odgođeni PTSP veoma rijedak, ako se ranije nisu pojavili traumatski simptomi (50). Odloženi PTSP, definiran kao egzacerbacija ili reaktivacija ranijih simptoma, relativno je čest kod ratnog PTSP-a (38%) i manje čest kod civilnog PTSP-a (15%) (50). Retrospektivna epidemiološka studija na 747 veterana pokazala je da je 8% veterana imalo prisutan PTSP, 7% prisutan djelomični PTSP, a tijekom života ih je svega 5% zadovoljilo kriterije za odloženi PTSP koji se javlja 6 mjeseci ili više nakon traumatskog iskustva (51). Prema tim navodima, odloženi PTSP (sadašnji-prisutni, djelomični, tijekom života) izuzetno je rijedak čak i kad se javi godinu nakon traume, i nisu

pronađeni dokazi da su simptomi PTSP-a započeli 6 ili više godina nakon izlaganja traumatskom iskustvu (51).

Traumatski događaj se kod bolesnika ponovno proživljava u ponavljajućim (engl. *intrusion*) sjećanjima, na način da osoba opetovano proživljava traumatski događaj prisjećajući se traumatskog događaja u slikama ili mislima. Osoba nema kontrolu nad pojavom ovakvih simptoma. Oni se javljaju u različitim vremenskim razmacima i takva sjećanja su spontana. To se dešava kada neki podražaj izvana (koji može biti slikovni, slušni, njušni) podsjeti osobu na traumatski događaj. Isto tako mogu se javiti i noćne more koje su povezane s traumatskim događajima. Ponovna doživljavanja događaja (engl. *flashbacks*) dešavaju se kada se traumatski događaj ponovno doživljava i to kao iluzija, halucinacija i disocijativna epizoda. Kod flashbackova je sadržaj isključivo vezan za traumu, prolazan je, javlja se spontano, ali može biti potaknut i nekim vanjskim podražajem. Ovdje je važno istaknuti razliku između ponavljajućeg (intruzivnog) sjećanja i flashbacka. Kod intruzivnog sjećanja osoba je svjesna da se prisjeća traumatskog događaja, iako to ne čini voljno, dok se kod flashbacka oboljeloj osobi čini da ponovno proživljava taj događaj, odnosno da se to zbiva ispred nje, zbog čega se bolesnik gubi u smislu da ne razlikuje zbivanja u sadašnjosti od onih iz prošlosti. Osim ovoga javlja se i intenzivni psihološki distres, a to je psihološka uznemirenost koja se očituje kao strah, ljutnja, anksioznost, osjećaj neumitne sudbine koja je vezana za traumatski događaj (uključujući i obljetnice događaja).

Osoba koja je razvila PTSP izbjegava sve one aktivnosti, znakove i situacije koje ju mogu podsjetiti na taj događaj jer se boji da bi to moglo izazvati uznemirujuće osjećaje. Oboljeli od PTSP-a često prekomjerno upotrebljavaju ili zloupotrebljavaju alkohol ili droge, kako bi, uz pomoć tih psihoaktivnih tvari, blokirali ili "zamaglili" sjećanja koja ih vraćaju u ponovno proživljavanje traumatskog doživljaja. Neke osobe pribjegavaju pretjeranom radu, a druge pokazuju izrazito smanjeni interes za aktivnosti koje su im prije bile bitne. Bolesnici imaju osjećaj potpune otuđenosti ili odvojenosti od drugih ljudi, posebice njima bliskih i dragih osoba, često misle da su nesposobni voljeti druge ljude, nemaju osjećaja i smatraju da su "otupjeli". Imaju osjećaj uskraćene budućnosti i beznadnosti, smatraju da je za njih život završen i da nemaju što očekivati od života.

Stalna povećana pobuđenost očituje se kao poteškoća pri uspavlivanju ili spavanju. Kod bolesnika postoji osjećaj gubitka kontrole, često sa strahom gubitka kontrole nad pokazivanjem ljutnje ili neprijateljstva. Otežano se koncentriraju i pokazuju pojačan oprez (pretjerana pažnja na vanjske podražaje izvan realističnog očekivanog stupnja vanjske prijetnje).

Važno je istaknuti da ovi simptomi, da bi imali kliničko značenje, moraju dovesti do značajnog oštećenja osobe u socijalnom, radnom ili u drugim područjima funkcioniranja.

## 7. Neurobiologija PTSP-a

Mnoge osobe su sposobne sučeljavati se sa stresorom i na taj način se uspostavlja ponovna ravnoteža ili homeostaza. No manji broj osoba ne može se adekvatno suočiti sa stresom i pokazuje produžene i abnormalne fiziološke odgovore na traumatsko iskustvo, koji se onda mogu manifestirati kao simptomi PTSP-a. Vjeruje se da simptomi PTSP-a odražavaju one promjene koje su uvjetovane poremećajima neurobioloških sustava izazvanim stresom, ili mogu biti posljedica neadekvatne adaptacije neurobioloških sustava na izlaganje teškim stresorima (52). Današnja istraživanja na bolesnicima s PTSP-om usmjerena su na proučavanje tih promjena u neurobiološkim sustavima. Pretpostavlja se da neurobiološka podloga PTSP-a uključuje promjene u funkcioniranju neuroendokrinih i neurotransitorskih sustava. Naime, najčešće istraživani neuroendokrini sustav u PTSP-u je os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN). Smatra se da se PTSP temelji primarno na poremećaju nadzora osi HHN te na poremećenom funkcioniranju neurotransitorskih sustava: serotonergičnog, noradrenergičnog, dopaminergičnog, GABA-ergičnog (gamaaminomaslačna kiselina), glutaminergičnog i opioidnog sustava. Uz poremećaje neurotransitorskih i neuroendokrinih sustava, pretpostavlja se da su za nastanak PTSP-a odgovorni i određeni geni, odnosno polimorfizmi gena koji kontroliraju aktivnost proteina uključenih u sintezu, djelovanje ili razgradnju serotoninina, noradrenalina, dopamina, GABA-e, glutamata i drugih (53). Za patofiziologiju PTSP-a važni su neurobiološki sustavi i različiti neuropeptidi koji utječu na mrežu moždanih regija koje reguliraju strah i odgovor na stres, uključujući prefrontalni korteks, hipokampus, amigdalu i jezgre moždanog debla (52).

Istraživanja PTSP-a su usmjerena k traženju neurobioloških promjena koje su specifične za PTSP, osobito za promijenjene mehanizme učenja i ekstinkcije (slabljenja) osjetljivosti na stres, te fiziološke pobudljivosti (engl. *arousal*). Nadalje, važno je razumijeti jesu li neke neurobiološke promjene u PTSP-u odraz pojačane osjetljivosti za taj poremećaj ili su posljedica izlaganja traumatskom iskustvu, ili je riječ o simptomima PTSP-a. Genetska različitost, spol i izloženost stresu tijekom razvoja utječe na neurobiološke sustave i posreduje u odgovorima na traumu doprinoseći ili osobnoj ranjivosti ili otpornosti za razvoj PTSP-a. Kliničko značenje tih istraživanja jest u činjenici da će se na temelju otkrivenih specifičnih neurobioloških čimbenika identificirati osobe koje su osjetljive za razvoj PTSP-a nakon izlaganja traumatskom iskustvu, te bi se možda s tim istraživanjima moglo i

identificirati specifične neurokemijske čimbenike, a pomoću farmakoloških strategija i unaprijediti otpornost tih osoba i na taj način pomoći u prevenciji i liječenju PTSP-a (52).

## 7.1. Serotonin

Serotonin ili 5-hidroksitriptamin (5-HT) je monoaminski neurotransmiter koji se sintetizira iz aminokiseline triptofana, a prvi put je izoliran iz enterokromafinih stanica crijeva još 1937. godine. Najviše 5-HT-a nalazimo u enterokromafinim stanicama crijeva, 5-HT neuronima središnjeg živčanog sustava, pinealnoj žlijezdi i trombocitima (54).

### 7.1.1. Metabolizam serotonina

Sinteza 5-HT se odvija u serotonergičnim neuronima u mozgu, kralješničnoj moždini, enterokromafinim stanicama gastrointestinalnog trakta, pinealnoj žlijezdi, bronhima, štitnjači i gušterači. Reakcijom hidroksilacije L-triptofana putem specifičnog enzima triptofan hidroksilaze nastaje nestabilni spoj 5-hidroksitriptofan (5-HTP). Molekularni kisik i reducirani pteridin služe kao kofaktori u toj sintezi. U enzimskoj reakciji jedan atom kisika služi za formaciju 5-HTP-a, a drugi se reducira do vode. Pteridinski kofaktor služi kao donator protona. 5-HTP se brzo dekarboksilira putem enzima dekarboksilaze l-aromatskih kiselina uz pomoć kofaktora piridoksalfosfata. Reakcijom oksidativne deaminacije amino grupe 5-HT-a putem mitohondrijskog enzima monoaminoooksidaze (MAO) nastaje 5-hidroksi-indol aldehyd koji se dalje oksidira do 5-hidroksiindol octene kiseline (5-HIAA), koja je u mozgu glavni produkt razgradnje 5-HT-a, ili se reducira do 5-hidroksitriptofola. U pinealnoj žlijezdi putem dviju kataliziranih reakcija iz 5-HT-a nastaje melatonin.

### 7.1.2. Središnji (moždani) serotonin

Tijela serotonergičnih neurona smještena su u dorzalnim i medijalnim rafe jezgrama u moždanom deblu i projiciraju svoje aksone u brojne regije kao što je amigdala, intersticijske jezgre strije terminalis (lat. *bed nucleus striae terminalis*), hipokampus i prefrontalni korteks. Od dorzalnih rafe jezgara serotonergični neuroni šalju svoje duge aksone i inerviraju amigdalnu, nukleus akubens i druge regije prednjeg mozga te reguliraju anksioznost i emocionalne reakcije. Neuroni središnjih rafe jezgara inerviraju hipokampus i reguliraju reaktivnost i osjetljivost na podražaje i potiču opuštanje.

Kombinacija hidroksilne skupine vezane za 5-C atom te aminoskupine kao primatelja protona čini 5-HT hidrofilnom molekulom. Serotonin ne prolazi krvno–moždanu barijeru koja je lipofilna. Prvi korak u sintezi 5-HT je olakšani transport triptofana iz krvi u mozak. Primarni izvor triptofana je hrana bogata proteinima. Putem nosača prenose se i ostale neutralne aminokiseline (fenilalanin, leucin, metionin), te stoga unos triptofana u mozak ovisi i o omjeru ovih aminokiselina i triptofana u krvi. Enzim triptofan hidroksilaza se sintetizira u

tijelima serotonergičnih neurona i nalazi se samo u ovim stanicama koje sintetiziraju 5-HT. Enzim dekarboksilaza L-aromatskih aminokiselina (AADC) prisutan je i u kateholaminergičnim neuronima pa je stoga nespecifičan. Enzim AADC pod fiziološkim uvjetima nije zasićen s 5-HTP-om, što znači da je moguće povećati koncentraciju 5-HT ne samo putem triptofana već i putem 5-HTP-a. Serotonin će se prema tome sintetizirati iz 5-HTP-a u nespecifičnim stanicama kao što su kateholaminergični neuroni zbog neselektivne prirode AADC. Ograničavajući korak u sintezi 5-HT, dostupnost je triptofana i formacija 5-HTP-a.

Serotonin u središnjem živčanom sustavu djeluje kao neurotransmitor, neuromodulator, neurotropni i neuroprotektivan spoj, te utječe na široki raspon bioloških, ponašajnih i psiholoških funkcija. Serotonin regulira spavanje, apetit, seksualne funkcije, halucinacije, raspoloženje, osjećaje, osjet bola (55,56), procese učenja i pamćenja, kognitivne funkcije (57,58), a važan je za impulzivnost, neprijateljstvo, iritabilnost, psihopatske devijacije ili nasilništvo, antisocijalno, granično, narcistično, histrionsko, samoubilačko i agresivno ponašanje, poremećaje ličnosti i zlouporabu droga i alkohola (59,60,61). Pri promjenama u funkcioniranju serotoninskog sustava dolazi do razvoja različitih psihijatrijskih i tjelesnih poremećaja.

### **7.1.3. Serotonin kao neurotransmitor**

Serotonin se sintetizira u tijelima serotonergičnih neurona te putuje do živčanih završetaka duž aksona. U živčanim završetcima se može nalaziti u citoplazmatskom ili vezikularnom odjeljku. Serotonin koji se nalazi u vezikulama, kao i u citoplazmatskom odjeljku, vezan je za specifični protein koji veže 5-HT (engl. *serotonin binding protein-SBP*), i takav vezani oblik sprječava njegovu razgradnju djelovanjem enzima MAO. Prolazak akcijskog potencijala duž aksona uzrokuje aktivaciju naponom reguliranih kalcijevih kanala, te ulazak kalcija u stanicu. Rastuća koncentracija kalcija u citoplazmi dovodi do vezanja transmitskih vezikula za staničnu membranu i otpuštanja sadržaja egzocitozom. Nakon otpuštanja iz serotonergičnih neurona najveća količina 5-HT-a vraća se natrag ponovnim aktivnim unosom.

Serotonin regulira raznovrsne funkcije putem interakcije sa specifičnim receptorima koji su rasprostranjeni širom središnjeg i perifernog živčanog sustava, gastrointestinalnog trakta, kardiovaskularnog sustava i krvi. Postoji sedam različitih skupina receptora (5-HT1 – 5-HT7). Većina receptora su receptori vezani za G-proteine koji aktiviraju sustav sekundarnih glasnika (adenilat-ciklaze i fosfolipaze). Receptori iz skupine 5-HT3 su receptori vezani za ionske kanale. Dio receptora vezani su za G-proteine su Gi (inhibirajući G-protein) i Gs

(stimulirajući G-protein). Inhibirajući G protein koči adenilat-ciklazu te na taj način inhibira formaciju cikličke adenilat-ciklaze, i djeluje na otvaranje kalijevih kanala na plazmatskoj membrani. Stimulirajući G-protein aktivira adenilat-ciklazu te tako aktivira formaciju cikličke adenilat-ciklaze i otvara kalcijeve kanale. Gq protein aktivira inositid-specifičnu fosfolipazu C koja iz fosfatidilinositol bifosfata stvara inositol trifosfat i diacilglicerol koji djeluju kao sekundarni glasnici. Sekundarni glasnici izazivaju različite reakcije u različitim stanicama aktivirajući više različitih molekula ili enzima fosforilacijom.

Vežanje 5-HT za 5-HT<sub>3</sub> receptore uzrokuje otvaranje natrijevih kanala i ulazak natrija u stanicu čime dolazi do depolarizacije postsinaptičke stanice i inicijalizacije akcijskog potencijala.



**Tablica 4. Serotoninski receptori**

Receptori	Mehanizam djelovanja	Tkivna i stanična distribucija	Način djelovanja		Klinička važnost		
<b>5-HT 1</b>	Receptori vezani za Gi-proteine	A	Jezgre rafe	Somatodendrični autoreceptori	regulacija ACTH sekrecije, anksioznost, regulacija temperature	depresija, OKP, panični poremećaj, socijalna fobija, poremećaj hranjenja	
			Limbičke strukture; hipotalamus, amigdala, hipokampus, neokortikalne regije	Postsinaptički receptor			
		B	SŽS: bazalni ganglij, striatum, frontalni korteks, vaskularno tkivo	Terminalni autoreceptor	Heteroreceptor	kontrola otpuštanja drugih neurotransmitera (Ach, Glu, DA, NA, GABA)	
		D	Dorsalne jezgre rafe, srce	Autoreceptor	Glavobolja	Migrena	
		E	SŽS	?	?		
F	Jezgre rafe, hipokampus, striatum, talamus, hipotalamus, neokortikalne regije, mesenterij i uterus	autoreceptor ?					
<b>5-HT2</b>	Receptori vezani za Gq-proteine	A	Bazalni ganglij, neokortikalne regije, trombociti, periferna tkiva	Postsinaptički receptor	Stimulacija sekrecije hormona (ACTH, kortikosteron oksitocin, renin, prolaktin), agregacija trombocita, halucinacije (LSD)	Anksiozno ponašanje, regulacija temperature, seksualna funkcija, spavanje, psihoza, panika	Shizofrenija, agitacija, akatizija, anksioznost, napadaji panike, nesanica, seksualna disfunkcija, OKP
					Vasorelaksacija		
		C	SŽS, koroidni pleksus		halucinacije (LSD)		

Receptori	Mehanizam djelovanja		Tkivna i stanična distribucija		Način djelovanja		Klinička važnost
<b>5-HT3</b>	Ionski kanali		Hipokampus, area postrema, dorsalne motorne jezgre probavnog trakta, autonomni neuroni, neuroni senzornog sistema	Postsinaptički receptor	Mučnina, apetit, GI motilitet, povraćanje	Mučnina, proljev, GI stres, glavobolja	
<b>5-HT4</b>	Gs- protein		SŽS, GI trakt, srce	Postsinaptički receptor	pamćenje ?, otpuštanje Ach, otkucaji srca		
<b>5-HT5</b>	?	A	Astroцити, hipotalamus, hipokampus, corpus callosum, fimbria, cerebralne polutke, glija	?	Adaptivno ponašanje pod stresnim okolnostima		
<b>5-HT6</b>	Gs- protein		striatum, amigdala, nucleus accumbens, hipokampus, neokortikalne regije, olfatorne trabakule	Postsinaptički receptor	Kontrola središnjeg Ach?, hranjenje?		
<b>5-HT7</b>	Gs- protein		SŽS, krvne stanice, glatki mišići	Postsinaptički receptor	spavanje	Afektivni poremećaj	

Kratice: ACTH-adrenokortikotropni hormon; Ach-acetilolin; DA-dopamin; GABA-gamaaminomaslačna kiselina; Glu-glutamat; GI-gastrointestinalni; LSD-dietilamid lizerginske kiseline (engl. lyserg saure diaethylamid); NA- noradrenalin; OKP-opsesivno-kompulzivni poremećaj; SŽS-središnji živčani sustav.

Preuzeto iz: Pivac N, Kozarić-Kovačić D, Mustapić M, Deželjin M, Nenadić-Šviglin K, Muck-Šeler D. Peripheral biological markers in alcoholism. Urednik: Pivac N. New York, Nova Science Publishers, 2008, str.1-93.

#### 7.1.4. Periferni (trombocitni) serotonin

Trombociti ili krvne pločice su najmanje krvne stanice. Nastaju raspadanjem i fragmentiranjem velikih poliploidnih megakariocita, diskolikog su oblika, bez jezgre, 2-4 µm u promjeru, a u krvnom optoku trombocit prosječno živi 10 dana.

Iako su bez jezgre, trombociti imaju složenu ultrastrukturu. Trombocit je obavijen plazmatskom membranom koja na pojedinim mjestima ulazi u unutrašnjost tvoreći otvoreni kanalni sustav. U citoplazmi se nalaze dvije vrste granula (alfa-granule, koje su skladišta proteina uključenih u proces agregacije, i guste granule, u kojima se nalaze veće količine adenozin trifosfata (ATP), kalcija i 5-HT-a).

Trombociti se mogu koristiti kao ograničeni periferni model središnjih serotonergičnih neurona jer dijele slične biokemijske procese (59,62,63,64). Za razliku od neurona, trombociti nemaju sposobnost sinteze 5-HT, već akumuliraju 5-HT sintetiziran u enterokromafinim stanicama sluznice tankog crijeva putem krvi.

Serotonin prolazi kroz staničnu membranu putem pasivne difuzije i specifičnog aktivnog transporta. U prvom stupnju 5-HT prolazi kroz staničnu membranu u citoplazmu iz koje u drugom stupnju ulazi u guste granule. Aktivni unos 5-HT u trombocite dešava se pomoću membranskog nosača 5-HT transportera, natrijske kalijeve ATP-aze i iona klora. Ionski gradijent (asimetrična distribucija natrijevih i kalijevih iona između plazme i trombocita) osigurava energiju potrebnu za ovaj aktivni unos (protiv koncentracijskog gradijenta). Drugi stupanj unosa je aktivni transport u guste granule koji se dešava uz pomoć nespecifičnog proteinskog nosača, vodikove pumpe i ATP-a (kao izvor energije za održavanje elektrokemijskog gradijenta vodikovih iona).

Periferni 5-HT smješten je u enterokromafinim stanicama sluznice tankog crijeva i trombocitima. Serotoninski receptori i njegov transporter na trombocitima (takozvani serotoninski transporter ili SERT ili 5-HTT ili 5-HT transporter) (65), stanicama imunog sustava (66), stanicama kardiovaskularnog sustava (67) i stanicama gastrointestinalnog sustava (68) imaju važnu ulogu u reguliranju funkcija tih organa i sustava.

Osim 5-HTT-a trombociti na svojoj membrani imaju još jedno vezno mjesto za 5-HT, tj. 5-HT<sub>2A</sub> receptor, mjesto visokog afiniteta prema 5-HT-u, koje je odgovorno za promjenu oblika trombocita i pojavu agregacije. Za 5-HT<sub>2A</sub> receptor veže se 3H-ketanserin kao i za iste receptore na neuronima središnjeg živčanog sustava.

Sličnosti između neurona i trombocita očituju se u sličnom unosu 5-HT-a u trombocite, odnosno u ponovnom unosu u neurone, sličnim procesima pohrane i otpuštanju 5-HT-a. Kako trombociti i središnji serotonergični sinaptosomi dijele slične biokemijske procese kao što su unos 5-HT-a u trombocite ili ponovni unos u neurone, procese pohrane i

otpuštanju 5-HT-a, enzim MAO tipa B, 5-HTT (69), 5-HT<sub>2</sub> receptore (62),  $\alpha_2$ -adrenergične receptore i vezna mjesta za <sup>3</sup>H-imipramin, <sup>3</sup>H- paroksetin i tricijem obilježen dietilamid lizegičke kiseline (<sup>3</sup>H-LSD), tako se trombociti koriste kao lako dostupan periferni model za središnje serotonergične neurone (59,63,64).

Razlike između trombocita i 5-HT neurona pokazuju se u funkciji i podrijetlu budući da trombociti potječu iz mezoderma, a neuroni iz ektoderma. Trombocitima nedostaje jezgra i oni ne sintetiziraju 5-HT već ga akumuliraju aktivnim unosom jer se sinteza dešava u enterokromafinim stanicama sluznice tankog crijeva (70).

Ideja o mogućnosti korištenja trombocita kao perifernog modela javila se nakon otkrića da psihoaktivne droge kao što je rezerpin inhibiraju aktivni unos 5-HT-a u guste granule, dok imipramin inhibira unos 5-HT-a u trombocite i ponovni unos u neurone središnjeg živčanog sustava (70).

## 7.2. Uloga serotonina u PTSP-u

Premda je uloga serotonergične transmisije u patofiziologiji PTSP-a još uvijek nejasna, smatra se da je 5-HT ključan za razvoj PTSP simptoma, i to radi svoje uloge u nadzoru raspoloženja, pobudljivosti i spavanja (71), radi kliničke sličnosti PTSP-a i drugih psihijatrijskih poremećaja i poremećaja ponašanja koji su povezani s promjenama u funkcioniranju 5-HT-a (72,73), te zbog kliničke djelotvornosti lijekova koji povećavaju serotonergičnu neurotransmisiju, osobito tricikličkih antidepresiva, MAO inhibitora i selektivnih inhibitora ponovnog unosa serotonina (hrv. SIPUS) (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors-SSRIs*) u liječenju PTSP-a (72).

Smjer modulatornih učinaka 5-HT-a na različite afektivne i stresne odgovore ovisi o intenzitetu stresora, moždanoj regiji i tipu receptora. Vjeruje se da 5-HT neuroni iz dorzalnih rafe jezgara, koji se projiciraju u amigdalnu i hipokampus, djeluju tako da pojačavaju odgovor na stres putem 5-HT<sub>2</sub> receptora jer se pretpostavlja da 5-HT neuroni iz medijalnih jezgara rafe posjeduju anksiolitički učinak, olakšavaju ekstinkciju i potiskuju enkodiranje naučenih asocijacija kroz 5-HT<sub>1A</sub> receptore (52). Kronično izlaganje stresorima dovodi do pojačane regulacije 5-HT<sub>2</sub> receptora, odnosno do smanjene regulacije 5-HT<sub>1A</sub> receptora u životinjskim modelima (52). Serotonergični 5-HT<sub>1A</sub> receptor kod transgeničnih miševa kojima nedostaje gen za 5-HT<sub>1A</sub> receptor pokazuje pojačani odgovor na stres (52). Serotonergični sustav s hormonom koji oslobađa kortikotropin (engl. *corticotropin releasing hormone-CRH*) i noradrenergičnim sustavima također moduliraju afektivne i stresne odgovore (61,74). Osim toga, pretpostavlja se da je 5-HT uključen u nastanak PTSP-a jer je 5-HT odgovoran za različita ponašanja i simptome (impulzivnost, hostilnost, agresiju,

depresiju i samoubilačko ponašanje) koji se javljaju u PTSP-u (4). Uz navedeno, jedan od najvažnijih dokaza o umiješanosti središnjeg 5-HT sustava u razvoj PTSP-a pokazan je u liječenju PTSP-a jer su SIPUS učinkoviti u liječenju PTSP-a (13,75). Nadalje, promjene serotonergičnog sustava u bolesnika s PTSP-om uključuju smanjenu koncentraciju 5-HT-a u serumu, smanjenu gustoću trombocitnih serotoninskih mjesta za vezivanje i promijenjen odgovor 5-HT-a u središnjem živčanom sustavu (61,74). Ipak, studije koje su koristile pozitronsku emisijsku tomografiju (PET) nisu potvrdile razlike u središnjim 5-HT1 receptorima kod bolesnika s PTSP-om u usporedbi s kontrolnim ispitanicima (76). Međutim, promijenjena 5-HT transmisija može izazvati simptome PTSP-a kao što su pojačana pobuđenost (hipervigilitet), pojačani trzaj, impulzivnost i intruzivno pamćenje (52).

Trombocitni 5-HT nije bio promijenjen u bolesnika s PTSP-om izazvanim borbenim iskustvom prema ispitanicima koji su imali slično borbeno iskustvo, a nisu razvili PTSP ili prema zdravim ispitanicima (77,78,79). Međutim, komorbidna depresija (78) ili prisutnost psihotičnih simptoma (80) promijenila je koncentraciju trombocitnog 5-HT-a, potvrđujući hipotezu da se koncentracija trombocitnog 5-HT-a može koristiti kao pokazatelj određenih simptoma u PTSP-u, a ne kao dijagnostički pokazatelj PTSP-a (58,64).

### **7.3. Os HHN i PTSP**

Os HHN je glavni neuroendokrini sustav organizma koji je uključen u odgovor na stres, i radi toga je regulacija te osi u PTSP-u od iznimne važnosti. Najčešće promjene u nadzoru osi HHN uključuju sniženo bazalno oslobađanje kortizola, povećani odgovor kortizola plazme nakon primjene deksametazonskog testa (engl. *dexamethasone suppression test-DST*), promijenjeni odgovor adrenokortikotropnog hormona (ACTH) na dodatak hormona CRH i povećanu koncentraciju CRH-a u cerebrospinalnoj tekućini (engl. *cerebrospinal fluid-CSF*) (81). Nalazi o sniženoj razini kortizola u PTSP-u nisu sukladni, pa su tako neke studije pokazale sniženu (82,83,84), a druge povećanu (85) razinu 24-satnog urinarnog kortizola kod bolesnika s PTSP-om. Vrijeme javljanja i tip traume, komorbiditet, ličnost, genetske razlike, različiti simptomi, i čitav niz drugih čimbenika, mogu pridonijeti nekonzistentnim nalazima u literaturi (86). Meta-analiza PTSP žrtava u 37 studija nije pokazala značajnu razliku u razini kortizola u osoba sa PTSP-om i bez PTSP-a (86). Čini se da je snižena koncentracija kortizola u plazmi bila značajno povezana s višim stupnjem izlaganja borbi (84). Pojačan odgovor kortizola plazme na primjenu niže doze deksametazona u DST testu opažen je u bolesnika s ratnom i civilnom traumom (87). Razina kortizola u slini bila je snižena ujutro u bolesnika s PTSP-om. Taj pad kortizola ne prati kompenzatorno povećanje koncentracije bazalnog ACTH-a u plazmi. Dakle, ti nalazi upućuju na pojačani

mehanizam negativne povratne sprege, odnosno na povećano oslobađanje CRH-a i promjene u funkcioniranju osi HHN u bolesnika s PTSP-om. No za sada se ne zna sa sigurnošću jesu li promjene u funkcioniranju osi HHN uzrok ili posljedica PTSP-a (87).

Većina autora slaže se s činjenicom da hipokortizolemija kod PTSP-a nastaje zbog pojačane osjetljivosti osi HHN na negativnu povratnu spregu koja se potiče kortizolom, a u prilog tome govore i nalazi o povećanom vezanju i aktivaciji glukokortikoidnih receptora (52). Dokaz o oslabljenim ACTH odgovorima na CRH stimulaciju kod PTSP bolesnika podržava hipotezu da je u PTSP-u povišena hipotalmična CRH aktivnost. Smatra se da odgovor ACTH nakon stimulacije pomoću CRH-a u bolesnika s PTSP-om uključuje povećanu aktivnost CRH u hipotalamusu koja se podudara sa sniženom regulacijom hipofiznih CRH receptora (88). Za sada se smatra da je to jedno od glavnih neurobioloških obilježja PTSP-a, uz smanjeni volumen hipokampusa (89). Ti podaci pokazuju razlike između PTSP-a i velikog depresivnog poremećaja, a koji često dolazi u komorbiditetu s PTSP-om, te bi mogli predstavljati jedan od temelja u biološkom razlikovanju ova dva poremećaja (88).

Valja istaknuti i da su prospektivne studije uputile da niska razina kortizola u vrijeme izlaganja traumatskom iskustvu može biti jedan od čimbenika za predviđanje razvoja PTSP-a, a to bi moglo značiti da je hipokortizolemija jedan od mogućih rizičnih čimbenika za nastanak ovog poremećaja (90).

Na temelju ovih podataka nedavno je pokazano da bi liječenje hidrokortizonom, koje simulira normalni cirkadijarni ritam, moglo biti jedna od mogućih glavnih terapija u liječenju PTSP-a, osobito u smanjenju traumatskih sjećanja u vrijeme akutne stresne reakcije (91,92). Glukokortikoidi bi mogli utjecati na vraćanje traumatskih sjećanja koja su jedan od ključnih simptoma PTSP-a i stoga bi se mogli koristiti u prevenciji ili smanjenju simptoma PTSP-a (93). Smanjena razina kortizola i nedostatak regulacijskih učinaka na središnji živčani sustav može dovesti do oslabljenih veza između različitih neurotransitorskih sustava jer noradrenalin i CRH djeluju sinergistički i radi toga dolazi do promjena u funkcioniranju sustava uključenih u reakcije na stres i procesuiranje i nadzor straha (88).

### **7.3.1. Hormon koji oslobađa kortikotropin (CRH)**

Povećana aktivnost CRH, kao što je pokazano na mnogobrojnim životinjskim modelima, moglo bi biti jedno od ključnih obilježja u PTSP-u. Naime, CRH je vezan za uvjetovane odgovore na strah, povećanje reaktivnosti na trzaj (engl. *startle*), osjetljivost na izloženost stresorima i pojačanu pobudljivost (engl. *hiperarousal*). Upravo bi antagonisti CRH receptora mogli biti jedan od novijih farmakoterapijskih pristupa u liječenju PTSP-a (52).

### **7.4. Neuropeptid Y**

Neuropeptid Y je neuropeptid s anksiolitičkim i zaštitnim mogućnostima u odgovoru na stres. Pokazano je da inhibira krugove koji koriste CRH i noradrenalin, a koji su uključeni u odgovore na stres i strah. Nedostatak ovog neuropeptida može dovesti do nepovoljnog odgovora na stres i razvoja PTSP-a (52). Pokazano je da primjena johimbina izaziva smanjenje koncentracije neuropeptida Y u plazmi, a to dovodi do noradrenergične hiperaktivnosti u bolesnika s PTSP-om (94). Neuropeptid Y bi potencijalno mogao biti uključen u ozdravljenje ili otpornost na razvoj PTSP-a jer se pokazalo da su ratni veterani bez PTSP-a imali povišenu razinu neuropeptida Y u odnosu na veterane s PTSP-om (95).

### **7.5. Endogeni opioidi**

Endogeni opioidi kao što su endorfini ili enkefalini su endogeni neuropeptidi koji djeluju preko opioidnih receptora. Oni se stvaraju u organizmu i imaju slična svojstva kao opijati (alkaloidni analgetici). Endogeni opioidi se dijele na tri skupine: enkefaline, endorfine i dinorfine. Enkefalini nastaju iz proenkefalina, endorfini nastaju iz proopiomelanokortina (engl. *proopiomelanocortin-POMC*), a dinorfini nastaju iz prodinorfina. Njihovo se djelovanje postiže putem opioidnih receptora  $\mu$ ,  $\lambda$ ,  $\kappa$ ,  $\epsilon$ ,  $\sigma$ ,  $\xi$  ( $\mu$ , delta, kapa, epsilon, sigma i zeta). Imaju važnu ulogu u potiskivanju osjeta boli i pobuđivanju osjeta ugone, a djeluju i na imunološki sustav. Smatra se da promjene u oslobađanju endogenih opioida dovode do simptoma izbjegavanja, analgezije uvjetovane stresom i disocijacija koje se javljaju u PTSP-u. Nadalje, endogeni opioidi inhibicijski djeluju na os HHN, a nalokson, koji je antagonist endogenih opioida, povećava aktivnost osi HHN jer blokira oslobađanje CRH-a i tada bolesnici sa PTSP-om pokazuju hiperaktivnost osi HHN nakon davanja naloksona (52). Bolesnici s PTSP-om pokazuju smanjenje razine beta-endorfina u cerebrospinalnoj tekućini zbog smanjene aktivacije endogenog opioidnog sustava. Naltrekson se pokazao učinkovitim u liječenju simptoma disocijacije i flashbackova u traumatiziranih osoba (96). Pokazalo se da primjena morfina može u određenoj mjeri prevenirati razvoj PTSP-a (97).

## 7.6. Kateholamini: noradrenalin, adrenalin i dopamin

Budući da do danas nije poznato koje će osobe razviti PTSP nakon izlaganja traumatskom iskustvu, istraživanje neurobiološke podloge PTSP-a je izrazito važno. Današnja istraživanja usmjerena su na čitav niz neurotransmitorskih sustava, a najviše na istraživanje serotonergičnog i kateholaminergičnog neurotransmitorskog sustava.

### 7.6.1. Noradrenalin i adrenalin

U noradrenergičnim neuronima biosinteza noradrenalina započinje hidroksilacijom aminokiseline tirozina. Tu reakciju katalizira enzim tirozin hidroksilaze i u prvoj fazi te reakcije nastaje 3,4-dihidroksifenilalanin (DOPA). Djelovanjem enzima DOPA-dekarboksilaze nastaje dopamin koji je prekursor noradrenalina i adrenalina. Iz dopamina nastaje noradrenalin djelovanjem enzima dopamin-beta-hidroksilaze, dok iz noradrenalina djelovanjem enzima fentolamin-N-metiltransferaze nastaje adrenalin. Noradrenalin je ustvari klasični neurotransmitor. On aktivira neurone simpatičkog i parasimpatičkog sustava autonomnog živčanog sustava. Njegovi neuroni smješteni su u sedam skupina, od A1 do A7 u moždanom deblu, a njegovi aksoni odlaze u mali mozak i u različita područja velikoga mozga, korteks, hipokampus i talamus. Najveći dio noradrenergičnih neurona potječe iz skupine A6 u lokusu ceruleusu. Postoji ventralni noradrenergični snop, a to su uzlazni noradrenergični aksoni koji završavaju ventrolateralno u središnjoj sivoj tvari (lat. *substantia grisea centralis*), u retikularnoj formaciji i u vanjskom dijelu hipotalamusa. Glavni učinak noradrenalina jest povećanje ekscitacijske aktivnosti u mozgu. Međutim, noradrenergični putovi uključeni su u odgovoru na stres, kontroli spavanja, pozornosti, pobuđenosti i aktivnosti u budnom stanju. Izvan središnjeg živčanog sustava noradrenalin ima važnu ulogu u simpatičkom živčanom sustavu, a u stresu potiče reakciju u obliku borbe ili bijega (engl. *fight or flight*). Promjene noradrenergične aktivnosti utječu na vegetativne funkcije u organizmu kao što su srčana frekvencija, krvni tlak i gastrointestinalna aktivnost. Noradrenalin djeluje putem jedanaest vrsta presinaptičkih i postsinaptičkih receptora,  $\alpha$  i  $\beta$ , dok je njegov učinak na os HHN putem  $\alpha_1$  adrenergičnih receptora HHN stimulacijski, jer izaziva pojačano oslobađanje CRH-a, ACTH-a i glukokortikoida. Aktivacija  $\beta$  adrenoceptora izaziva pad koncentracije ACTH-a i kortikosterona. Adrenalin je rjeđi neurotransmitor koji se sintetizira u srži nadbubrežne žlijezde iz aminokiseline tirozina ili izravno iz noradrenalina s ulogom u aktivaciji autonomnog živčanog sustava. Razgradnju noradrenalina obavljaju



enzimi MAO i katehol-O-metil transferaza ili COMT. Noradrenalin se razgrađuje na 4-hidroksi-3-metoksifenilglikol i na vanilmandeličnu kiselinu.

Zbog svoje višestruke uloge u odgovoru na stres, noradrenalin je jedan od glavnih "kandidata" za razumijevanje patofiziologije PTSP-a jer regulira pobuđenost organizma te autonomni odgovor na stres i vezan je uz emocionalno pamćenje.

Poznato je da bolesnici s PTSP-om imaju pojačanu aktivnost simpatičkog autonomnog živčanog sustava: imaju pojačan broj otkucaja srca, povećani krvni pritisak, pojačanu kožnu provodljivost i druge simptome te je kod njih dokazano povećano oslobađanje noradrenalina i njegovih metabolita urinom (52). Smanjena koncentracija alfa 2-adrenergičnih receptora, koji inhibiraju oslobađanje noradrenalina, međutim, upućuje na pojačanu aktivnost noradrenalina kod bolesnika s PTSP-om (96). Primjena johimbina, antagonista alfa2-adrenergičnih receptora, koji povećava oslobađanje noradrenalina, kod oboljelih od PTSP-a izaziva simptome flashbackova i povećava autonomne odgovore (98).

Prospektivne studije su pokazale da povećan broj srčanih otkucaja i periferno oslobađanje adrenalina u vrijeme izlaganja traumi može pomoći u predviđanju razvoja PTSP-a (90). Primjena beta-adrenergičnog blokatora propranolola neposredno nakon izlaganja traumi dovela je do smanjenja PTSP simptoma i smanjenja sjećanja na traumatski događaj (99). Taj je nalaz važan zato što je propranolol, iako njegovo davanje nije spriječilo razvitak PTSP-a, blokirao konsolidaciju traumatskoga pamćenja, što kasnije smanjuje jačinu simptoma i prelazak u kronični PTSP (100).

### **7.6.2. Dopamin**

Dopamin (DA) je klasični monoaminski neurotransmitor. Smješten je pretežno (80%) u bazalnim ganglijima i njegovi neuroni čine tri dopaminergična sustava: nigrostrijatalni, mezokortikolimbicki i tuberohipofizealni. Dopamin je glavni neurotransmitor koji nadzire motoričke aktivnosti, autonomne i endokrine funkcije te mentalno i emocionalno zdravlje. Snižena dopaminergična aktivnost, s jedne strane, dovodi do Parkinsonove bolesti, a s druge strane, povećana dopaminergična aktivnost povezuje se s pojavom psihoza i shizofrenije.

Biosintetski put dopamina započinje hidroksilacijom iz aminokiseline tirozina preko DOPA-e uz pomoć tirozin hidroksilaze i DOPA-dekarboksilaze. Dopamin nastaje iz tirozina. Njegova razgradnja uključuje oksidativnu deaminaciju pomoću enzima MAO u metabolit 3,4-dihidroksifenil octenu kiselinu (DOPAC) ili putem metilacije pomoću COMT-a u 3-metoksitiramin i nakon tih procesa nastaje homovanilna kiselina. Djelovanje dopamina posredovano je pomoću središnjih i perifernih dopaminskih receptora. Receptori D1, D2, D3,

D4 i D5 djeluju pretežno u živčanom ali i u endokrinom sustavu, a na periferiji postoje receptori DA1 i DA2.

Dopamin ima ulogu u kondicioniranju straha, no njegova uloga u PTSP-u je manje istražena. Kod bolesnika s PTSP-om pronađena je promijenjena, tj. snižena aktivnost dopamin-beta-hidroksilaze (DBH) u plazmi, enzima koji razgrađuje dopamin u noradrenalin (101). Za sada se najviše raspravlja o ulozi gena kandidata vezanih za dopaminergični sustav, koji svakako mogu biti čimbenici rizika za razvoj PTSP-a (52). Rezultati istraživanja na ratnim veteranima oboljelim od PTSP-a su pokazali da je snižena aktivnost DBH u nosioca CC genotipa *DBH-1021C/T* polimorfizma *DBH* gena, i taj nalaz upućuje da bi se genotipski kontrolirana aktivnost DBH u plazmi mogla koristiti kao potencijalni biološki marker odgovora na traumu (101).

### 7.7. Gamaaminomaslačna kiselina (GABA)

Gamaaminomaslačna kiselina (engl. *gamma-aminobutyric acid-GABA*) jedan je od glavnih inhibicijskih neurotransmitora u središnjem živčanom sustavu (SŽS-u). Glavna uloga GABA-e je inhibitorna tj. sprječavanje ekscitacije neurona. GABA djeluje tako da se veže na GABA-A, GABA-B i GABA-C receptore. Oni su ionotropni i metabotropni. GABA izaziva hiperpolarizaciju stanične membrane otvarajući kloridne kanaliće pridružene GABA-receptorima, pojačani utok iona klora povećava negativni naboj, hiperpolarizira staničnu membranu i smanjuje prijenos impulsa. GABA je lokalizirana i u kratkim interneuronima korteksa, hipokampusa, hipotalamusa, olfaktornog bulbusa, malog mozga i kralješničke moždine. GABA nastaje od glutamata dekarboksilacijom pomoću enzima glutamat-dekarboksilaze (GAD) i koenzima piridoksal 6-fosfata, a oslobađa se procesom egzocitoze iz presinaptičkog GABA-ergičnog neurona. GABA se razgrađuje u presinaptičkim GABA-ergičnim neuronima, u gliji te u postsinaptičkim neuronima nakon njezinog povratnog unosa pomoću aktivnog membranskog nosača koji je ovisan o natriju, kloru i ATP-u. Razgradnja GABA-e započinje transaminacijom pomoću 2-oksoglutarataminotransferaze (GABA-T) do semialdehida jantarne kiseline, iz kojeg pomoću dehidrogenaze nastaje jantarna kiselina koja ulazi u Krebsov ciklus. Učinci GABA-e se ostvaruju putem tri vrste membranskih receptora – GABA-A, GABA-B i GABA-C. Najpoznatiji su GABA-A receptori, ionotropni receptori koji se sastoje od kanalića za prolaz iona klora i velikog broja jedinica –  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$  i  $\pi$ . Obilježje GABA-A receptora jest što se za njega vežu GABA, benzodiazepini, agonisti i antagonisti GABA-e, endogeni ligandi benzodiazepinskih receptora (središnji benzodiazepinski receptor), pikrotoksin i slični konvulzivi, barbiturati, neurosteroidi i hipnotski antiepileptici.

GABA-om posredovana neurotransmisija ima najčešće anksiolitičke učinke i smanjuje ponašajne i fiziološke odgovore na stresore i to tako da djelomično inhibira CRH/noradrenergične krugove koji su uključeni u posredovanju odgovora na strah i stres. Bolesnici s PTSP-om imaju smanjeni broj perifernih benzodiazepinskih receptora na trombocitima (102). Istraživanja u kojima su se koristile jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (engl. *single photon emission tomography-SPECT*) i pozitronska emisijska tomografija (PET) također upućuju na smanjenje broja veznih mjesta za benzodiazepine u korteksu, hipokampusu i talamusu bolesnika s PTSP-om, što može uputiti na pretpostavku da smanjena gustoća ili afinitet za benzodiazepinske receptore možda ima ulogu u nastanku PTSP-a (103).

### **7.8. Glutamat i aspartat**

Glutamat je prvenstveno ekscitacijski neurotransmiter u SŽS-u, a izlaganje stresorima te pojačano oslobađanje glukokortikoida ili egzogena primjena glukokortikoida povećava otpuštanje glutamata u mozgu. Glutamat je neurotransmiter koji posreduje u brzom sinaptičkom prijenosu. Široko je rasprostranjen u SŽS-u. Glutamat djeluje putem ionotropnih i metabotropnih receptora, oslobađa se u sinapse ovisno o ionima kalcija i transportira se aktivnim transportnim sustavom ovisnom o ionima natrija. Njegova inaktivacija se postiže putem ponovnog unosa ovisnog o ionima natrija. Glutamat djeluje putem osam vrsta receptora: ionotropnih N-metil D-aspartat receptora (NMDA), receptora  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionske kiseline (AMPA), kainatnih i metabotropnih (mGluR1, mGluR2, mGluR3, mGluR4, mGluR5). Njegov je učinak dvojak, putem ionotropnih receptora ekscitacijski a putem metabotropnih receptora modulacijski.

Glutamat se veže na nekoliko tzv. ekscitatornih aminokiselinskih receptora od kojih su NMDA receptori najpoznatiji. NMDA receptori su uključeni u sinaptičku plastičnost, učenje i pamćenje te u fenomene dugotrajne potencijacije (engl. *long term potentiation-LTP*), produljuje ekscitaciju u neuralnim krugovima, dovodi do dugotrajnog pojačavanja u komunikaciji između neurona. Fenomen dugotrajne potencijacije pridonosi konsolidaciji traumatskog pamćenja u PTSP-u (52). Pokazano je da je djelomični antagonist NMDA receptora, D-cikloserin, poboljšao ekstinkciju straha u štakora i fobičnih bolesnika koji su bili podvrgnuti terapiji izlaganja (engl. *exposure therapy*), stoga je potrebno istražiti daljnju ulogu D-cikloserina u liječenju PTSP-a (104). Također se pretpostavlja da je pretjerano izlaganje glutamatu povezano s ekscitoksičnošću, što može dovesti do gubitka neurona u hipokampusu i prefrontalnom korteksu u ispitanika s PTSP-om zbog uloge glutamata u učenju i pamćenju.

Aspartat je također ekscitacijska aminokiselina i to je neurotransmiter koji se veže za NMDA receptore. Pokazuje stimulacijski učinak na os HHN.

## **8. Veza neurobioloških nalaza s obilježjima PTSP-a**

Promjene u neurotransitorskim sustavima kod PTSP bolesnika odražavaju osjetljivost sustava koji posreduje u stresu i/ili smanjenoj sposobnosti suzbijanja odgovora na stres u svrhu postizanja homeostaze. Nedostatak kortizola u vrijeme traume može pobuditi aktivaciju središnjeg CRH/noradrenergičnog sustava koji dovodi do povećanih i prolongiranih odgovora na stres (88,105). Nedostatak regulacijskih učinaka GABA-e, 5-HT-a i neuropeptida Y može povećati odgovore na stres. Noradrenalin povećava upamćivanje zastrašujućih sjećanja, a glukokortikoidi blokiraju ponovno vraćanje emocionalnih sjećanja. Povećana noradrenergična aktivnost i hipokortikozolemija dovode do povećavanja upamćivanja traumatskih sjećanja i smanjenja inhibicije povratnih sjećanja i pamćenja, koji se nalaze u osnovi intruzivnih sjećanja u PTSP-u (92,93). Sustav glutamatnih NMDA receptora ima ulogu u fenomenu dugotrajne potencijacije (engl. *LTP phenomenon*) i može dovesti do uvjetovanja i konsolidiranja traumatskog pamćenja.

Ovi neurotransitorski sustavi čine mrežu u moždanim regijama kao što su hipokampus, amigdala, medijalni prefrontalni korteks, a te regije reguliraju i integriraju odgovore na stres i odgovore na strah. Oštećeni hipokampus u bolesnika s PTSP-om može uzrokovati povećanu neuroendokrinu reaktivnost na stres, a smanjen odgovor kortizola na stres zajedno s povećanom osjetljivošću glukokortikodinih receptora može dovesti do oštećenja hipokampusa. Nadalje, oštećenja hipokampusa mogu uvjetovati kognitivne simptome u bolesnika s PTSP-om, i to osobito nedostatke u deklarativnoj memoriji. Budući da je hipokampus ključan za uvjetovanje (engl. *conditioning*), oštećenja hipokampusa mogu olakšati generalizaciju naučenog straha u drugim situacijama i mogu oštetiti sposobnost razlikovanja sigurnih i nesigurnih situacija i zbog toga može doći do razvoja PTSP-a. Pojačani odgovori amigdale u PTSP bolesnika dovode do pojačane aktivacije odgovora na stres i usvajanja asocijacija straha. Oštećeno prefrontalno kortikalno funkcioniranje dovodi do deficita u potiskivanju odgovora na stres i straha što interferira s ekstinkcijom (52). Naravno, potrebno je ponovno postaviti pitanje jesu li navedene promjene posljedica ili su to raniji rizični čimbenici za razvoj PTSP-a?

## 9. Strukturalna i funkcionalna neuroanatomija PTSP-a

U zadnje je vrijeme postavljena hipoteza o strukturalnim promjenama na mozgu kao čimbenicima ranjivosti za PTSP. Pretpostavlja se da su smanjeni hipokampalni volumen te promjene u *septumu pellucidumu* mogući rizični čimbenici za nastanak PTSP-a (106,107). Najveća kritika ovim istraživanjima jest što se još uvijek sa sigurnošću ne zna je li smanjeni hipokampalni volumen uzrok ili posljedica PTSP-a?

Promjene u strukturi i funkcioniranju mozga kod oboljelih od PTSP-a nalaze se u hipokampusu, amigdali, prefrontalnim kortikalnim regijama, osobito u orbitofrontalnom korteksu i prednjem cingulumu, što je dokazno korištenjem neuroslikovnih prikaza mozga (89,108). Ove moždane regije međusobno komuniciraju i tvore "moždane krugove" koji posreduju u adaptaciji i odgovoru na stres te u kondicioniranju straha, a ako dođe do promjena u njihovom funkcioniranju, to može biti izravno povezano s nastankom PTSP-a (109).

### 9.1. Hipokampalne promjene u PTSP-u

Poznato je da je hipokampus uključen u kontrolu odgovora na stres, deklarativnu memoriju i kondicioniranje straha. Dakle, hipokampus je dio mozga najpodložniji promjenama u plastičnosti. Stres dovodi do strukturalnih promjena u hipokampusu. Pokazano je da produljeno izlaganje stresu i povećana razina glukokortikoida oštećuje hipokampus te dovodi do smanjenja dendrita, gubitka dendritičnih spina i oštećenja u neurogenezi (110).

Pronađen je smanjeni unilateralni i bilateralni volumen hipokampusa u veterana s PTSP-om (111,112) i civilnih bolesnika s PTSP-om (113). Taj nalaz prate kognitivna oštećenja u bolesnika s PTSP-om, kao što su oštećeno neposredno i odloženo logično pamćenje, oštećeno dugotrajno usklađivanje, vraćanje i prisjećanje istovremeno za verbalni i vizualni materijal (114) i oštećena pažnja i koncentracija (115). Ne zna se nastaju li ti kognitivni poremećaji radi oštećenja hipokampusa, koje je izazvano borbenim iskustvom, ili radi premorbidno smanjenog volumena hipokampusa (113).

Novim spoznajama o promjenama na hipokampusu pridonijele su i novije neuroslikovne metode, te se uz pomoć protonske magnetske spektroskopije (MRS) pokazalo da postoji smanjena koncentracija N-acetil aspartata (NAA), biljega integriteta živčanih stanica (engl. *marker of neuronal integrity*) kod bolesnika oboljelih od PTSP-a (109), a pronađeno je da je smanjena koncentracija NAA u korelaciji s koncentracijom kortizola u serumu (116). Osim toga, smanjeni hipokampalni volumen nije pronađen kod djece s PTSP-om (117). Studije koje su koristile funkcionalne metode neuroslikovnog prikaza mozga, pokazale su da kod bolesnika oboljelih od PTSP-a dolazi do nedovoljne aktivacije

hipokampusa tijekom verbalnih zadataka za deklarativno pamćenje (118). U pretkliničkim istraživanjima pokazano je da je terapija sa SIPUS-ima pozitivno djelovala na atrofiju hipokampusa, naime SIPUS-i su potaknuli porast neurotrofnih čimbenika i neurogenezu (119). Povećana koncentracija glukokortikoida ili pojačana osjetljivost na glukokortikoide u dužem vremenu može izazvati smanjeni volumen hipokampusa radi njihovih toksičnih učinaka, iako se, u stvari, ne zna sa sigurnošću je li smanjeni volumen hipokampusa rizični čimbenik za nastanak PTSP-a ili posljedica PTSP-a (52).

## **9.2. Promjene u amigdali kod PTSP-a**

Amigdala je dio limbičkog sustava važan za nadzor i procesuiranje straha. Uloga amigdale u patofiziologiji PTSP-a još uvijek nije dovoljno razjašnjena, premda su noviji funkcionalni neuroslikovni prikazi mozga pokazali da postoji pojačana aktivacija amigdale kod oboljelih od PTSP-a, nakon što su bolesnici bili izloženi traumatskim prisjećanjima (120). U istoj studiji pokazan je i pojačani odgovor amigdale na generalni emocionalni podražaj prikazivanjem lica, koja su odražavala određena emocionalna stanja, a koja nisu bila izravno povezana s traumatskim iskustvom (120).

Oboljeli od PTSP-a pokazuju pretjeranu aktivnost amigdale, koja je povezana sa crtama ličnosti, ali i određenim genima, te svi ti čimbenici mogu predstavljati rizik za razvoj PTSP-a. Na temelju tih nalaza povećana reaktivnost amigdale može predstavljati biološki rizični čimbenik za razvoj PTSP-a (121).

## **9.3. Promjene u prefrontalnom korteksu kod PTSP-a**

Neka istraživanja pokazala su da bolesnici oboljeli od PTSP-a pokazuju smanjeni volumen frontalnog korteksa (122), te smanjeni volumen prednjeg cingularnog korteksa (123). U ovim studijama težina PTSP simptoma bila je povezana sa smanjenjem volumenom prednjeg cingularnog korteksa. Nedavno provedeno istraživanje na blizancima pokazalo je da je smanjenje volumena posljedica PTSP-a, a ne jedan od rizičnih čimbenika za razvoj PTSP-a (124).

## **10. Fiziološka pobudljivost u PTSP-u**

Bolesnici s PTSP-om pokazuju pojačanu fiziološku pobudljivost i imaju umjereno povećane srčane otkucaje (oko 4-6 otkucaja u minuti). Povećani odgovor nakon trzaja, kao reakcije na akustički podražaj, jedan je od dijagnostičkih kriterija za PTSP. Pronađeno je da su bolesnici s PTSP-om osjetljiviji na anksiozne podražaje ili podražaje uvjetovane strahom koji su bili provocirani akustičkim podražajima (125).

## **11. Odgovori na traumu: rizik prema otpornosti**

Već je istaknuto da sve osobe koje su bile izložene traumatskim situacijama ne razviju PTSP. Zašto neke osobe nakon traumatskog iskustva razviju PTSP, a druge ga ne razviju, vrlo je važno i još nedovoljno istraženo područje. Također se postavlja pitanje zašto neke osobe nakon izlaganja traumi razviju PTSP, a druge depresiju. Zbog toga se danas sve više raspravlja o traumatskom spektru poremećaja koji su uvjetovani složenim međuodnosom premorbidne ranjivosti uključujući i genetsku dispoziciju, ličnošću, ranijim traumatskim iskustvima, psihološkim situacijskim čimbenicima prije i nakon traume. Stoga je vrlo važno pronaći čimbenike ranjivosti, odnosno otpornosti.

Stres je posljedica interakcije između uma i tijela koja se različito manifestira kod različitih osoba (126). Mozak je ključni organ koji nadzire odgovore za stres jer on posreduje u odgovoru na stres i na zastrašujuće podražaje, i na taj način kontrolira biološke i fiziološke odgovore na stres. Osobe različito reagiraju na stres, a taj odgovor ovisi o ranijem traumatskom iskustvu. Ta rana traumatska iskustva, kao što su različiti oblici zanemarivanja i zlostavljanja, mogu dovesti do negativnih utjecaja na osobu kada se ona u odrasloj dobi suočava s negativnim stresnim događajima. Neki od tih utjecaja djeluju štetno na određene moždane strukture i određene moždane funkcije, što može dovesti do rizika za kasniji razvoj depresije ili PTSP-a (127,128).

### **11.1. Genetski rizični čimbenici za PTSP**

Genetska osjetljivost se najčešće spominje kao rizični čimbenik za PTSP. Najviše uvida u pojavnost i uzrok bolesti mogu dati studije koje se provode na blizancima zbog mogućnosti istovremenog istraživanja genetskih čimbenika i čimbenika iz okoline. U transgeneracijskim i epidemiološkim studijama pokazano je da se PTSP češće javlja u određenim obiteljima (129,130). Stein i suradnici pokazali su da postoji veća podudarnost za pojavu PTSP-a kod monozičnih blizanaca u odnosu na dizigotne blizance nakon izlaganja istom tipu stresora (131).

Genetski čimbenici su važni jer kontroliraju mehanizme koji se koriste u odgovoru na stres i traumatsko iskustvo, i oni određuju ranjivost ili otpornost na stres i traumu. Različiti polimorfizmi gena mogu utjecati na to kako će osoba reagirati na traumatsko iskustvo. U prilog tome se pokazalo da su osobe s kratkim alelom gena za serotonininski transporter s obzirom na 5-HTTLPR, koje su bile izložene ranom traumatskom iskustvu, osjetljivije na razvoj depresije (132). Pretpostavlja se, također, da su osobe s tim kratkim alelom gena za serotonininski transporter s obzirom na 5-HTTLPR, koje su imale rano traumatsko iskustvo,

osjetljivije i na razvoj PTSP-a u odrasloj dobi (5). Pokazano je da različiti genotipovi enzima MAO tipa A (MAO-A) ne utječu na razvoj psihijatrijskih poremećaja kod zlostavljane djece (133). Do sada nije pronađena značajna povezanost metionin ili valin alela polimorfizma moždanog neurotrofnog čimbenika (BDNF Val66Met) i nastanka PTSP-a nakon izlaganja traumi (134), iako je metionin alel BDNF Val66Met povezan s promjenama u hipokampalnom volumenu, pamćenju i poremećajima raspoloženja (135,136,137).

Kompleksni psihijatrijski poremećaj kao što je PTSP je, kao i drugi psihijatrijski kompleksni poremećaji, obilježen interakcijama između genetskih i okolinskih čimbenika rizika. Međutim, uz to u istraživanjima genetske podloge PTSP-a valja voditi brigu o genetskoj heterogenosti, jer se isti fenotip može razviti iz različitih rizičnih genotipova. Također, postoji mogućnost nekompletne penetracije fenotipa, što znači da osobe s genetskim rizikom za PTSP neće razviti taj poremećaj ako nisu bile izložena traumi (52). Iako su ova proučavanja osobito teška zbog mnogobrojnih čimbenika koji utječu na razvoj PTSP-a, danas postoji sve više takvih istraživanja. Dokazi o genetskoj podlozi PTSP-a dolaze iz istraživanja koja proučavaju obitelji i blizance. Pokazano je da postoji nasljednost u razvoju PTSP-a te nasljednost nekih neurobioloških endofenotipova PTSP-a kao što je smanjeni hipokampalni volumen (52, 106) ili pretjerana aktivnost amigdale (52, 121). Postoji sve više istraživanja o genetskim razlikama u neurobiološkim sustavima koji su uključeni u odgovor na traumu i posljedično rizik ili otpornost za razvoj PTSP-a (52,134). Od gena kandidata koji bi bili uključeni u rizik za razvoj PTSP-a spominje se polimorfizam dopaminskog transportera (138). Osim toga, pokazalo se da postoji povezanost između kratkog alela gena za serotoninški transporter s obzirom na 5-HTTLPR i rizika za razvoj depresije, ali isto tako i za razvoj PTSP-a, i to je uočeno kod osoba izloženih uraganu kod kojih nije bilo dobre socijalne podrške (27). Taj je nalaz intrigantan jer se isti polimorfizam povezuje s pojačanom aktivnošću amigdale (121), a isto tako i s neuroticizmom kao crtom ličnosti (69), koji su također važni rizični čimbenici za razvoj PTSP-a. Nadalje, genetske razlike u genu za FKBP5 predstavljaju rizik za razvoj PTSP-a kod zlostavljane djece (139). U ovome istraživanju proučavala se interakcija između zlostavljanja u djetinjstvu, odrasle traume i genetskog polimorfizma u FKBP5 genu kod 900 psihijatrijskih bolesnika. Pokazano je da je polimorfizam gena za FKBP5 bio značajno povezan s povećanom osjetljivošću glukokortikoidnih receptora, a glukokortikoidni receptori su povećano osjetljivi u PTSP-u. Osim toga, taj je polimorfizam gena za FKBP5 bio značajno povezan sa zlostavljanjem u djetinjstvu, i te su osobe češće razvile PTSP simptome u odrasloj dobi (139).



Ti rezultati upućuju na važnost proučavanja interakcija između genetske predispozicije za razvoj PTSP-a, neurobioloških fenotipova i izloženosti traumi u razvoju PTSP-a.

## 11.2. Serotonin i geni

Serotonergična funkcija u središnjem živčanom sustavu i perifernim organima, tkivima i stanicama određena je kompleksnim interakcijama među proteinima koji su uključeni u enzimatski posredovanu sintezu 5-HT iz njegovog prekursora aminokiseline triptofana, njegov ponovni unos nakon otpuštanja, njegovu enzimatski uvjetovanu razgradnju i njegove učinke koje ostvaruje putem 15 vrsta receptora smještenih na presinaptičkim i postsinaptičkim neuronima, kao i u stanicama, tkivima i organima. Do sada su identificirani i klonirani mnogi geni koji kodiraju te proteine i istražuju se razlike u potencijalnim genima, odnosno razlike u funkcionalnim polimorfizmima gena koji kodiraju navedene proteine.

Pokazano je da polimorfizam gena za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR utječe na razvoj depresije povezane sa životnim stresorima (132). Pretpostavlja se da geni koji kontroliraju aktivnost pripadajućih proteina uključenih u sintezu ili pohranu 5-HT-a, a osobito geni 5-HTT-a, posreduju u genetskoj osjetljivosti za razvoj depresije i anksioznosti (140), i PTSP (5).

### 11.2.1. Serotoniniski transporter

Serotoniniski transporter (5-HT transporter ili 5-HTT ili SERT) nalazi se na završecima serotonergičnih aksona i na membrani trombocita i osnovna mu je funkcija prekid djelovanja 5-HT-a unutar sinapse. Serotoniniski transporter na membrani trombocita služi za unos 5-HT-a iz krvi.

Gen za serotoniniski transporter (*5-HTT* ili *SERT*) smješten je na 17-om kromosomu (regija 17q11.-q12). Pretpostavlja se da je taj gen važan za regulaciju serotonergične neurotransmisije. Serotoniniski transporter regulira veličinu i trajanje serotonergične neurotransmisije i služi kao inicijalno ciljno mjesto za različite antidepresivne lijekove (141,142).

Postoje dva česta polimorfizma gena za serotoniniski transporter, prema Leschu i Gutknechtu (143), a za koje se istovremeno smatra i da su funkcionalni. To su:

1) polimorfizam vezan za intron: polimorfizam koji uključuje varijabilni broj ponavljajućih sljedova veličine 17 parova baza (engl. *base pair-bp*) (engl. *variable number of tandem repeats-VNTR*) u drugom intronu gena *5HTT* (tzv. polimorfizam VNTR-17

serotoninskog transportera). Kod ovog polimorfizma javljaju se tri alela i to alel s 9 ponavljanja (Stin 2.9), alel s 10 ponavljanja (Stin 2.10) te alel s 12 ponavljanja (Stin 2.12).

2) polimorfizam na promotoru: polimorfna regija vezana za gen *5-HTT* (engl. *5HTT-gene linked polymorphic region- 5-HTTLPR*). To je polimorfizam u promotorskoj regiji gena *5-HTT*. Točnije, polimorfno mjesto se nalazi oko 1 kb uzvodno od inicijacijskog mjesta transkripcije gena *5-HTT-a*. Kod ovog polimorfizma riječ je o prisutnosti 16 kopija ponavljajućeg elementa, a s obzirom na polimorfizam, najčešći aleli jesu alel sa 14 ponavljajućih jedinica ili kratki (engl. *short-S*) alel te alel sa 16 ponavljajućih jedinica ili dugi (engl. *long-L*) alel. Dakle, kod kratkog ili S alela prisutna je delecija od 44 bp, a kod dugog ili L alela insercija istog slijeda. Aleli s 15, 18, 19, 20 ili 22 kopije ponavljajućeg slijeda su rijetki. Isto tako rijetko se javljaju i varijante s delecijama ili insercijama te supstitucijama jednog nukleotida unutar same ponavljajuće jedinice.

Polimorfizam utječe na regulaciju transkripcijske aktivnosti gena *5-HTT-a*. Tako je utvrđeno da je prisutnost L alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR povezana s učinkovitijom ekspresijom tog gena, nego u slučaju kad je prisutan S alel gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR. Lesch i suradnici su pokazali da je bazalna aktivnost *5-HTT-a* kod osoba s L alelom gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR dvostruko viša nego kod osoba s S alelom (69).

Pronađeno je da su mnogi psihijatrijski poremećaji, kao što su afektivni poremećaji (144), ovisnost o alkoholu (145), Alzheimerova bolest (146) i anksiozne crte ličnosti (69), povezani s prisutnošću S alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR.

Taj polimorfizam ima važnu ulogu u istraživanjima odgovora na antidepresivnu terapiju. Međutim, nije sa sigurnošću utvrđeno imaju li osobe koje su nosioci alela L gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR bolji terapijski odgovor na antidepresive, kao što su SIPUS-i, nego osobe koje su nosioci S alela istog gena.

Čini se da postoje i rasne razlike pa su tako neke studije pokazale da bijelci sa SS genotipom gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR pokazuju tendenciju prema sporom, odnosno nezadovoljavajućem odgovoru na liječenje sa SIPUS lijekovima (147,148), dok su rezultati među azijskim bolesnicima nekonzistentni (149,150,151).

Budući da su trombocitni i moždani 5-HTT-i strukturalno identični i kodirani istim genom (152), trombociti se koriste i kao periferni, lako dostupni model za istraživanje serotonergičnih mehanizama vezanih za ponovni unos 5-HT-a putem 5-HTT-a (153). Transport 5-HT-a kroz plazmatsku membranu je reguliran različitim čimbenicima koji uključuju istovremeno transkripcijske i posttranskripcijske mehanizme.

### 11.2.2. Polimorfizam serotoninskog transportera u psihičkim poremećajima

Polimorfizam serotoninskog transportera (5-HTTLPR) gena *5-HTT-a* se sastoji od 16 kopija ponavljajućeg elementa, a najčešći aleli jesu kratki S alel i dugački L alel gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR koji različito moduliraju transkripcijsku aktivnost promotora tog gena i količinu glasničke RNA te samog proteina (69). Caspi i suradnici su pronašli da je S alel gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR udružen s pojavom novodijagnosticirane depresije, samoubilačkim idejama i samoubilačkim pokušajima u osoba koje su doživjele nedavne stresne životne događaje (132). Slični učinak S alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR je pokazan u uzorku djece (154), adolescenata (155) i odraslih osoba (156).

Stoga se pretpostavlja da je polimorfizam gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR genetski čimbenik odgovoran za depresivnu reakciju nakon izlaganja neželjenim, stresnim događajima. Ta je hipoteza u skladu s ranijim istraživanjima povezanosti S alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR i anksioznih crta ličnosti, kao što su neuroticizam i izbjegavanje (69,157,158). Na temelju tih istraživanja pretpostavlja se da su SS homozigoti gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR osjetljiviji na stres, zbog čega mogu razviti abnormalne odgovore na stresore (121).

Nadalje, povezanost između S alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR i abnormalnih odgovora na stresore je pokazana u istraživanjima koja su koristila funkcionalno moždano oslikavanje (tzv. „*neuroimaging*“ tehnike) (121). U vrijeme izlaganja podražajima koji izazivaju strah SS homozigoti gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR su pokazali pojačanu živčanu aktivnost u amigdali u usporedbi s LL homozigotima. Smatra se da ti SS homozigoti imaju sniženu 5-HTT funkciju i višu sinaptičku koncentraciju 5-HT-a, i radi toga pokazuju višu razinu anksioznosti i straha te veću aktivaciju amigdale pri odgovoru na stresne podražaje nego LL homozigoti, jer oni imaju nižu koncentraciju sinaptičkog 5-HT-a i radi toga su neustrašivi i pokazuju nižu razinu anksioznosti (121). Osim navedenog, SS homozigoti gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR su pokazali značajno smanjeni volumen sive tvari u prednjem cingularnom korteksu i amigdali (121).

Istraživanja upućuju na pretpostavku da su SS homozigoti gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR više anksiozni i skloniji depresiji nakon izlaganja stresnim događajima, a veća živčana aktivnost u amigdali, koja je uočena kod tih osoba, potvrđuje njihov pojačani odgovor na stresne podražaje. Isto tako, drugi geni koji su odgovorni za serotonergične funkcije kao i geni drugih središnjih modulatorskih sustava mogu imati ključni utjecaj u odgovoru na stres i riziku za razvoj poremećaja raspoloženja.

Pretpostavlja se da gen *5-HTT* utječe na mnoge aspekte ljudskoga ponašanja. Pretpostavlja se da SS homozigoti gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR pretjerano reaguju na negativne stimuluse (podražaje), da imaju hiperaktivnu amigaladu, te bi stoga češće mogli razviti anksiozne poremećaje, a tako i PTSP; odnosno da imaju više anksioznih crta ličnosti. Isto tako, ove osobe su osjetljivije na depresivne učinke stresnih životnih događaja i stoga češće mogu razviti poremećaje raspoloženja ili alkoholizam. Ako razviju poremećaj raspoloženja, taj se poremećaj javlja u ranijoj dobi i vezan je za lošiji terapijski odgovor. Hipoteza je da pojačana aktivnost amigdale može dovesti do pojačane osjetljivosti na stresne životne događaje i razvoja anksioznih poremećaja, poremećaja raspoloženja, psihosomatskih poremećaja i/ili alkoholizma (159). S evolucijske perspektive se postavlja pitanje zbog čega „postoje“ kratki S aleli gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR s obzirom da su povezani s velikim brojem štetnih učinaka? Jedan od mogućih odgovora odnosi se na socijalno funkcioniranje osoba s kratkim S alelom (160) jer te osobe bolje funkcioniraju u obitelji, ali i na poslu (161) stoga što imaju više anksiozni temperament, zbog kojega bolje slijede obiteljska i radna pravila. S evolucijskog stajališta takve osobe mogle bi biti bolji „timski igrači“, skloniji timskom radu, a to je možda u davnim vremenima upravo i pogodovalo održanju tog S alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR.

Aktivnost 5-HTT-a dvostruko je veća u prisutnosti L alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u odnosu na aktivnost u slučaju kad je prisutna S varijanta (69). Međutim, istraživanja 5-HTTLPR su ovisna o rasi i etnicitetu (162). Naime, unutar pripadnika bijele rase pokazane su značajne razlike u frekvenciji pojavljivanja S i L alela i SS, LS i LL genotipova gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR između različitih etničkih skupina (162).

Radovi pokazuju da je alel S gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR povezan s visokom razinom neuroticizma u pretežno muškoj bijeloj rasi (69), što nije potvrđeno u nekoliko drugih istraživanja (163,164). Negativni utjecaj polimorfizma 5-HTTLPR-a na crte ličnosti može se objasniti činjenicom da spol i etnicitet utječu na učinke genotipa 5-HTT na raspoloženje. Smatra se da je S alel gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR udružen s pojačanim negativnim raspoloženjem u muškaraca bijele rase, a da nije povezan s negativnim raspoloženjem u žena ili drugim etničkim skupinama (165,166). Važno je istaknuti da novija istraživanja nisu dokazala povezanost S alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR s povećanim neuroticizmom i smanjenom ljubaznošću u žena, niti se pokazala povezanost s populacijskom stratifikacijom (167). Osim etničkih, postoje i rasne razlike u frekvenciji alela gena za serotoninski transporter s obzirom

na 5-HTTLPR. Tako je L alel gena za serotonininski transporter s obzirom na 5-HTTLPR zastupljen u oko 70% u Afrikanaca i američkih Afrikanaca, oko 50% u Europljana, i oko 30% u Japanaca (168). Nađeno je da je kod bijelaca S alel 5-HTTLPR povezan s pušenjem kroz interakciju s neuroticizmom (169,170), dok najnovija studija povezuje L alel 5-HTTLPR u Japanaca muškog roda s pušenjem (171). Druga studija pokazuje da je S alel 5-HTTLPR bio povezan s ranim početkom alkoholizma i impulzivnim agresivnim ponašanjem u europskom uzorku (145,172), a u japanskoj populaciji je pronađeno da je L alel 5-HTTLPR povezan s antisocijalnim ponašanjem uvjetovanim alkoholom (173).

Pokazano je da osobe, koje su SS homozigoti ili LS heterozigoti gena za serotonininski transporter s obzirom na 5-HTTLPR imaju veći rizik za razvoj velikog depresivnog poremećaja od osoba s LL genotipom, ako su izložene traumi u ranom životu. U istoj studiji je pokazano da postoji povezanost doze izloženosti traumi i odgovora na rizik tako da su osobe sa SS genotipom imale veći rizik od osoba sa LS genotipom. Uzorak su činili bijelci s Novog Zelanda kod kojih je pronađena sljedeća učestalost genotipova: SS (N=147, 17% uzorka, 51% muškaraca), LS (N=435, 51% uzorka, 51% muškaraca) i LL (N=265, 31% uzorka, 51% muškaraca) (132).

Negativno raspoloženje, zlouporaba alkohola i pušenje su funkcije koje su kompleksno uvjetovane ne samo jednim genom ili specifičnim podražajima iz okoline, nego utjecajima različitih gena koji su međusobno u interakciji i na koje utječu podražaji iz okoline kroz duže razdoblje. Radi toga su čimbenici kao što su spol, etnicitet i populacijska pripadnost povezani s razlikama u učincima polimorfizma serotonininskih gena na raspoloženje i ponašanje.

### **11.2.3. Polimorfizam serotoniniskog transportera i PTSP**

U literaturi do sada postoji samo nekoliko istraživanja povezanosti gena za serotonininski transporter s obzirom na 5-HTTLPR i PTSP-a. Jedna studija je istraživala moguću povezanost između 5-HTTLPR i PTSP-a kod 100 bolesnika s PTSP-om i 197 zdravih osoba u korejskoj populaciji (149). U studiju su bili uključeni i muškarci i žene, a osobe s PTSP-om su imale različita traumatska iskustva, i ispitivanje je provedeno na azijskoj populaciji. Frekvencija SS genotipa je bila značajno viša u osoba s PTSP-om nego kod zdravih kontrola, što upućuje da su SS homozigoti gena za serotonininski transporter s obzirom na 5-HTTLPR osjetljiviji na razvoj PTSP-a (149). Kilpatrick i suradnici (27) su također pokazali značajnu povezanost između 5-HTTLPR i PTSP-a kod 589 odraslih osoba koje su bile izložene uraganu Katrina 2004. godine na Floridi u Sjedinjenim Američkim Državama. Koristili su epidemiološku metodu skupljanja uzorka putem telefonskog intervjua o

izloženosti traumatskim događajima kao i o PTSP-u, a prvi put su osobe koje su sudjelovale u istraživanju svoj uzorak deoksiribonukleinske kiseline (DNK) iz sline slali istraživačima putem pošte. Uzorak je obuhvaćao jednaki broj muškaraca i žena. Prevalencija PTSP-a s visokim rizikom pronađena je kod onih osoba koje su bile SS homozigoti gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR (n=27), koji su imali nisku socijalnu podršku te koje su bile jako izložene uraganu. Umjereni rizik za PTSP (n=54) je pronađen kod osoba koje su bile LS heterozigoti gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR s niskom socijalnom podrškom i visokom izloženošću uraganu, dok je nizak rizik za razvoj PTSP-a bio prisutan kod 498 osoba. U ovoj studiji se pokazala izrazito značajna povezanost između rizične grupe i PTSP-a, a visokorizične osobe koje su bile intenzivno izložene uraganu, te koje su bile SS homozigoti s niskom socijalnom podrškom, imale su značajno veći rizik za razvoj PTSP-a, i to 4,5 puta veći rizik za razvoj PTSP-a, prema niskorizičnim osobama (27).

## 12. Translacijska istraživanja PTSP-a

Translacijska istraživanja nude mogućnost pronalaska endofenotipova karakterističnih za PTSP. Endofenotipove su prvi put opisali Gottesman i Shields (174) kao unutarnji mjerljivi biološki fenomen koji se nalazi u podlozi raznih fenotipova. Najčešći endofenotipovi su: neurofiziološki, biokemijski, endokrinološki, neuroanatomski, kognitivni ili neuropsihološki (175). U endofenotipove su uključeni i genetski čimbenici, odnosno mutacije određenih gena (175). Određeni sindromi, kao što je PTSP, posljedica su kompleksnog odnosa genetskih i okolinskih čimbenika, tako da endofenotipovi mogu predstavljati proksimalni indikator genotipa. Stoga se mogući endofenotipovi mogu identificirati u istraživanjima na životinjama i ljudima kako bi se upoznala podloga PTSP-a.

Bazična znanost osigurava kliničarima potencijalne biomarkere za postavljanje dijagnoze PTSP-a i njegovo liječenje. Izraz biološki marker je prvi put opisan 1989. godine kao indikator biološkog stanja koji je mjerljiv i može se kvantificirati, npr. specifična aktivnost enzima, specifična koncentracija hormona, specifična genska distribucija, prisutnost bioloških tvari koje služe za procjenu zdravlja i fiziologije, rizika bolesti, psihijatrijskih poremećaja, izloženosti okolini i njezinim učincima, dijagnozi bolesti, metaboličkim procesima, uzimanju supstanci, trudnoći, epidemiološkim studijama, itd. Definiciju biomarkera opisala je grupa s Nacionalnog instituta za zdravlje 2001. godine. To je "karakteristika koja se može objektivno mjeriti i evaluirati kao indikator normalnih bioloških procesa, patoloških procesa ili farmakoloških odgovora na terapijsku intervenciju" (176). Klinička istraživanja omogućuju uvid u povezanost između biomarkera i simptoma PTSP-a. Tako se pronašlo da se koncentracija trombocitnog 5-HT-a može koristiti kao jednostavni biomarker koji bi mogao otkriti samoubilačko ponašanje u osoba s ratnim PTSP-om (177), ili u depresiji (178,179).

Genetska podloga PTSP-a može se proučavati u istraživanjima na obiteljima, blizancima i molekularno-genetskim studijama (180). Međutim, u većini genetskih istraživanja uzorci su mali i zahtijevaju ponavljanje. Obiteljske studije pokazuju povećani rizik za PTSP u prvoj obiteljskoj liniji PTSP bolesnika (181). Studije provedene na blizancima su pronašle tri relevantna područja genetskog utjecaja za: rizik traumatskoj izloženosti, razvoj PTSP-a i postojanje komorbiditeta (182). Tako su Comings i suradnici (183) pokazali da nosioci A1 alela gena za dopaminski DRD2 receptor imaju povećan rizik za nastanak PTSP-a, a odsutnost ovog alela pridonosi otpornosti na razvitak PTSP-a. U jednoj drugoj studiji pronađeno je da su četiri polimorfizma, koji su, u stvari, jednostavne zamjene baza (engl. *single nucleotide polymorphism-SNP*) na FKBP5 lokusu značajno

povezani s jačinom simptoma PTSP-a kod zlostavljane djece, a to kasnije može dovesti do razvitka PTSP-a kod odraslih osoba (139). Ovi rezultati upućuju na moguću povezanost između FKBP5 gena i zlostavljanja u djetinjstvu te kasnijeg razvitka PTSP-a u odrasloj dobi, tako da osobe koje imaju taj FKBP5 polimorfizam imaju veći rizik za razvoj PTSP-a ako su imale specifičnu traumu u djetinjstvu.



## Tablica 5. Biomarkeri

<u>Tip 0 biomarkera:</u> Marker prirodne povijesti bolesti koji longitudinalno korelira s poznatim kliničkim znakovima.
<u>Tip 1 biomarkera:</u> Marker koji ukazuje na učinke terapijske intervencije u podudarnosti s njihovim učinkom.
<u>Tip 2 biomarkera zamjenska točka završetka (engl. surrogate end point):</u> Marker koji može zamijeniti kliničku točku završetka (engl. clinical end point): zamjenska točka završetka može predvidjeti kliničku korist (ili štetu ili nedostatak dobiti ili štete) na temelju epidemioloških, terapijskih, patofizioloških ili drugih znanstvenih dokaza.
<u>Marker rizika.</u> Za prevenciju važni rizični čimbenici su oni koji se mogu mjeriti kvantitativno kod pojedinca koji je pod rizikom. Mogu biti korisni za identificiranje kohorta za prevenciju. Mogu se koristiti, također, kao završne točke u preventivnim studijama.

Preuzeto iz: Zhang L, Li H, Benedek D, Ursano R. A strategy for the development of biomarker tests for PTSD. Med Hypotheses. 2009;73:404-9.

## Tablica 6. Biološki instrumenti za probiranje PTSP-a

Tehnologija	Metoda	Test
Genomika	SNP genotipizacija	Osjetljivost ili određeni genotip koji je osjetljiv na bolest
	Pozicionalno kloniranje/mikrosateliti	Osjetljivo mapiranje/sekvencioniranje lokacije bolesti
	Mikročip	Genska ekspresija
Proteomika	2DGE, MS, LC-MS, GC-MS, MS-MS, MALDI-TOF MS	Ekspresija proteina
Metabolomika	NMR spektroskopija, MS, infracrvena spektroskopija	Male molekule

Preuzeto iz: Zhang L, Li H, Benedek D, Ursano R. A strategy for the development of biomarker tests for PTSD. Med Hypotheses. 2009;73:404-9.

**Tablica 7. Potencijalni biomarkeri za PTSP**

<b>Potencijalni biomarker</b>	<b>Referenca</b>
T stanični fenotipi	Lemieux i sur.
Pretpostavke	Rosen i Lilienfeld
Brzina sedimentacije eritrocita, broj bijelih krvnih zrnaca i razina kortizola/dehidroepiandrosteron-sulfata	Boscarino
Endotelijalna disfunkcija u plazmi	von Känel
Razine serumskih interleukina-2 i interleukina-8	Song i sur.
Koncentracija trombocitnog serotonina	Kovačić i sur. Pivac i sur. Mück-Šeler i sur. Spivak i sur.
Aktivnost trombocitnog MAO-B	Pivac i sur.
Razine cirkulirajućeg kortizola	Meewisse i sur. Ehlert i sur., Heber i sur. Glover i Poland Yehuda i sur.
Ekspresija glukokortikoidnih receptora u limfocitima	Gotovac i sur.
Gen WFS1	Kesner i sur.
Osnovna razina trombocitnih-leukocitnih agregata, trombocitna CD63 ekspresija, i koncentracija topljivog P-selektina	Vidović i sur.
Razine GABA u plazmi	Vaiva i sur.
S-100B i neuron specifična enolaza	Sojka i sur.
Ekspresija neuropeptida Y	Dutton i sur.
Bazični mijelin protein	Wang i sur.
C-reaktivni protein i serumski amiloid A	Söndergaard i sur.
Dopamin iz urina	Glover i sur.
Tiroidni hormon	Garrison i Breeding
Neopterin	Atamaca i sur.
Koncentracije interleukina-6 iz plazme i cerebrospinalne tekućine	Barker i sur. Maes i sur.
Latencija REM	Reist i sur. Kauffman i sur.
Prosječni broj otkucaja srca nakon izlaganja seriji iznenadnih, visokih tonova	Pitman i sur. Bryant i sur.
Miješana lateralna preferencija i ljevaštvo kod roditelja	Chemtob i Taylor
Odgovori na pojačani trzaj	Milde i sur.

Preuzeto iz: Zhang L, Li H, Benedek D, Ursano R. A strategy for the development of biomarker tests for PTSD. *Med Hypotheses*. 2009;73:404-9.

**Tablica 8. Tipovi biomarkera za PTSP**

<b>Biomarkeri</b>	<b>Funkcija ili indikator</b>
Prethodni	Otkriva rizik za razvoj PTSP-a, promjene u odgovoru na pojedinačne ili multiple traumatske stresne događaje
Probiranje	Subklinički PTSP kod dobro adaptiranih osoba, fiziološki odgovor
Dijagnostički	Prepoznavanje PTSP-a
Režiranje	Kategorizacija jačine PTSP-a
Prognostički	Predviđanje tijeka PTSP-a: ponavljanje i odgovor na terapiju

Preuzeto iz: Zhang L, Li H, Benedek D, Ursano R. A strategy for the development of biomarker tests for PTSD. *Med Hypotheses*. 2009;73:404-9.

### **13. Liječenje PTSP-a**

Važeće terapijske smjernice za PTSP uključuju edukaciju i psihosocijalnu podršku, zatim psihoterapijsko liječenje i primjenu psihofarmakoloških metoda liječenja. Kada god je moguće, valja dati prednost psihoterapiji ispred psihofarmakoloških metoda liječenja, osobito ako su simptomi blagi i kada nema komorbidnih poremećaja. Ako je riječ o srednje teškom i teškom PTSP-u s komorbidnim poremećajima i razvojem posttraumatskih promjena ličnosti, najčešće treba kombinirati psihoterapiju, farmakoterapiju i psihosocijalne metode liječenja.

#### **13.1. Psihoterapija PTSP-a**

Psihoterapija predstavlja metodu izbora u liječenju PTSP-a koja se primjenjuje samostalno ili u kombinaciji s drugim metodama liječenja. Nema univerzalnog, preporučljivog modela psihoterapijske tehnike liječenja PTSP-a.

Opći principi psihoterapije počivaju na fazama liječenja od početne izgradnje odnosa, preko prorade traume do uspostavljanja i održavanja zadovoljavajućih interpersonalnih odnosa u širem socijalnom kontekstu. Glavni je cilj pomoći osobi oboljeloj od PTSP-a, uspostavljanje osjećaja sigurnosti i kontrole kako bi se osoba mogla suočiti s traumatskim iskustvom, dekondicionirati strah i anksioznost povezanu s traumatskim sjećanjima, ponovno uspostaviti osjećaj osobnog integriteta i kontrolu, kako bi kao žrtva traume ponovno našla smisao u životu (184).

##### **13.1.1. Izbor psihoterapijske tehnike**

Izbor ovisi o terapijskom cilju i indikacijama, educiranosti i dostupnosti terapeuta. Pri tome valja razmotriti sljedeće elemente: a) terapijski cilj, koji se može odnositi na oslobađanje od simptoma i bolju adaptaciju u svakodnevnom životu ili rekonstrukciju ličnosti, b) kapacitet bolesnika za rad u odnosu na zahtjeve tehnike orijentirane na uvid (ekspresivne) ili na jačanje ega (suportivne), c) motiviranost bolesnika za kratkotrajnu ili dugotrajnu terapiju, d) sekundarnu korist, e) prisutnost stupnja socijalne podrške, f) komorbiditet drugih psihijatrijskih poremećaja (185).

##### **13.1.2. Vrste psihoterapijskih pristupa u liječenju PTSP-a**

Najčešći psihoterapijski pristupi u liječenju PTSP-a su: kognitivno-bihevioralna psihoterapija (KBT), desenzibilizacija i reprociranje pokretima očiju (engl. *eye movement desensitization and reprocessing-EMDR*), psihodinamska psihoterapija, integrativna psihoterapija te drugi psihoterapijski pristupi.

### **13.1.2.1. Kognitivno-bihevioralna psihoterapija (KBT)**

Kognitivno-bihevioralna psihoterapija je najčešći terapijski pristup i jedna od najučinkovitijih psihoterapija PTSP-a. Mnoštvo najbolje dizajniranih, randomiziranih, kontroliranih studija psihoterapije su proučavale primjene različitih varijacija kognitivno-bihevioralne terapije (186).

### **13.1.2.2. Desenzibilizacija i reprocesiranje pokretima očiju, engl. *eye movement desensitization and reprocessing-EMDR***

Ova vrsta terapije se istraživala u liječenju žrtava traume od kojih većina nije imala postavljenu formalnu dijagnozu PTSP-a izuzev studije koju je 2007. godine proveo Van der Kolk i koja je pokazala efikasnost ove vrste terapijskog pristupa (187).

### **13.1.2.3. Psihodinamska psihoterapija**

Ova vrsta terapije može biti suportivna te je usmjerena na jačanje ega, ili ekspresivna, što znači da je usmjerena na analizu nesvjesnih sadržaja. Dvije kontrolirane studije istraživale su efikasnost psihodinamske psihoterapije, jedna studija kod žrtava prometnih nesreća (188), a druga se odnosila na traumatizirane policajce (189). Obje studije su pokazale značajno poboljšanje u promatranim skupinama.

### **13.1.2.4. Integrativna psihoterapija**

Ova vrsta terapije se temelji na pretpostavci da se kod PTSP-a poremećaji dešavaju u kognitivnim, bihevioralnim i somatskim sustavima koji su praćeni nesvjesnom anksioznošću zbog poremećaja unutarnjih i vanjskih granica ega. Model temeljen na integrativnoj psihoterapiji zasniva se na integraciji fragmenata ega kroz pet komponenti: 1) pričanje i prepričavanje traumatske priče, 2) normaliziranje simptoma, 3) suočavanje sa sramom i krivnjom preživjelog, 4) poticanje vladanja osjećajima, i 5) olakšavanje pronalaženja smisla u životu. Ovaj model temeljen na integrativnoj psihoterapiji za liječenje psihotraume razvijen je u Južnoafričkoj Republici tijekom osamdesetih i ranih devedestetih godina u liječenju žrtava raznih trauma, od državnih tortura do kriminalnog nasilja (190).

### **13.1.2.5. Druge psihoterapijske tehnike**

Odnose se na eklektički pristup, kognitivno restrukturiranje, metode primjenjene psihofiziologije (engl. *biofeedback, neurofeedback*), te terapija virtualnom stvarnošću (191).

### 13.2. Farmakoterapija PTSP-a

PTSP je složeni psihijatrijski poremećaj kako u neurobiološkoj podlozi, tako i u odabiru odgovarajuće farmakoterapije. S obzirom na to da je riječ o kompleksnom poremećaju, za sada još uvijek nije pronađen odgovarajući lijek, nego je njegovo liječenje u prvom redu simptomatsko. Dodatni problem jest u tome što se PTSP vrlo često javlja u komorbiditetu s drugim psihijatrijskim poremećajima, što otežava njegovo liječenje. Najvažnije je započeti liječenje što je ranije moguće.

PTSP ima dvije glavne skupine simptoma koje mogu biti ciljevi medikamentoznog liječenja: osnovne i sekundarne simptome (192). Prema DSM-IV-TR, Američkog psihijatrijskog udruženja osnovni simptomi PTSP-a su: 1) intruzivno proživljavanje traumatskog događaja (noćne more i engl. *flashbacks*), 2) izbjegavanje podražaja povezanih s traumom, 3) izbjegavanje, isključivanje i neuživanje, te 4) pojačana podražljivost. Sekundarni simptomi uključuju oštećeno funkcioniranje, loše podnošenje stresa i različite komorbidne poremećaje (4).

Danas se smatra da kod PTSP-a postoji neravnoteža u velikom broju neurotransitorskih sustava u središnjem živčanom sustavu, a posebno valja istaknuti serotonergični i kateholaminergični sustav. Upravo iz tog razloga danas se za medikamentozno liječenje PTSP-a koriste različite skupine lijekova koji djeluju na te neurotransmitore. Nažalost, gotovo je pravilo da se kod liječenja ne koristi samo jedna skupina lijekova jer ona vrlo često nije sama po sebi dovoljna, a situaciju još dodatno kompliciraju komorbidni poremećaji udruženi s PTSP-om (depresija, abuzus alkohola, granični poremećaj ličnosti, drugi poremećaji ličnosti, prisutnost psihotičnih elemenata ili panični poremećaj, itd.). Bez obzira na različite mehanizme djelovanja lijekova koji se primjenjuju kod PTSP-a, konačni je cilj uvijek isti: smanjiti simptome distresa, pojačati psihološki obrambeni sustav i obnoviti funkcioniranje pojedinca (193).

Danas se provodi veliki broj različitih kliničkih istraživanja, a većina je pokazala da su serotonergični lijekovi u liječenju PTSP-a djelotvorniji od dopaminergičnih, iako je kod ovog poremećaja (194) prisutna zahvaćenost obaju neurotransitorskih sustava (195). Antidepresivi iz skupine SIPUS-a predstavljaju prvi terapijski izbor u liječenju PTSP-a (13,196). Iako pojedinačne studije i kliničko iskustvo pokazuju da se svi antidepresivi iz skupine SIPUS mogu koristiti u liječenju PTSP-a, samo neki su registrirani za tu indikaciju, kao npr. sertralin koji je registriran od Administracije za hranu i lijekove u SAD-u, a u našoj zemlji je registriran i paroksetin.

Liječenje preporučenim izabranim antidepresivom prvog izbora se preporuča provoditi od 6 do 8 tjedana u dovoljno visokoj terapijskoj dozi, a doze lijeka obično su veće nego doze istog lijeka koje se koriste za liječenje depresivnog poremećaja. Nakon tog razdoblja procjenjuje se terapijski odgovor na odabrani lijek. U slučaju povoljnog terapijskog odgovora preporuča se terapija održavanja u trajanju od 12 mjeseci, a ako nije došlo do zadovoljavajućeg terapijskog odgovora, preporuča se u terapiju uvesti drugi antidepresiv iz skupine prvog izbora. Kod neuspjeha terapije s lijekom iz skupine SIPUS preporuča se konzultacija psihijatra ili se preporuča pokušati uvesti lijekove drugog izbora, kao što su: triciklički antidepresivi (TCA), moklobemid, venlafaksin, itd.

S obzirom na to da je anksioznost dosta čest simptom u PTSP-u, kod ovih bolesnika može se u terapiju uvesti anksiolitik, ali samo kroz kraće vrijeme. Danas se obično prednost daje klonazepamu. Drugi vrlo čest simptom je nesanica, te je prema zaključcima Međunarodne konsenzusne grupe za PTSP, za nesanicu najbolje dati nebenzodijazepinski hipnotik, kojeg bi trebali primiti bolesnici koji više od četiri noći uzastopno imaju problema sa spavanjem (196).

**Tablica 9. Kontrolirane kliničke studije lijekova u PTSP-u**

Studija	N	Lijek, dnevna doza	Trajanje liječenja	Rezultati
<b>TCA</b>				
Frank i sur., 1988	N=12 N=11 N=11 PTSP	Imipramin Fenelzin Placebo		Oba lijeka imaju slično poboljšanje PTSP simptoma na Skali događaja, osobito fenelzin
Reist i sur., 1989	N=18 PTSP	Dezipramin, 100-200 mg Placebo	4 tjedna	PTSP bez promjene, poboljšanje depresije s aktivnim lijekom
Davidson i sur., 1990	N=46 PTSP	Amitriptilin, 50-300 mg Placebo	8 tjedana	Bolesnici koji su završili četiritjedno liječenje imali su značajno poboljšanje na HAMD, a skupina koja je završila osmotjedno liječenje imala je poboljšanje i na drugim skalama
Kosten i sur., 1991	N=19 N=23 N=18 PTSP	Imipramin, 50-300 mg Fenelzin, 15-75 mg Placebo	8 tjedana	Oba aktivna lijeka superiorna prema placebo
Davidson i sur., 1993	N=62 PTSP	Amitriptilin, 50-300 mg Placebo	8 tjedana	Snižena anksioznost, depresija i IES bodovi s aktivnim lijekom
<b>MAOI/RIMA</b>				
Shestatzky i sur., 1988	N=13 PTSP	Fenelzin, 45-75 mg Placebo	5 tjedana	Bez razlike
Katz i sur., 1995	N=45 PTSP	Brofaromin, 50-150 mg Placebo	14 tjedana	Brofaromin značajno snizio PTSP
Baker i sur., 1996	N=118 PTSP	Brofaromin, titriran do 150 mg Placebo	12 tjedana	Bez razlike u CAPS bodovima, brofaromin superioran na CGI skali
<b>SIPUS</b>				
van der Kolk i sur., 1994	N=64 PTSP	Fluoksetin, 20-60 mg Placebo	5 tjedana	Aktivan lijek efektivan za PTSP, objašnjivo uključivanjem civilnih ispitanika
Nagy i sur., 1996	N=15 PTSP	Fluoksetin, 20-60 mg Placebo	10 tjedana	Bez značajnog utjecaja na CAPS-2, CGI ili HAMD
Connor i sur., 1999	N=53 PTSP civilni	Fluoksetin, 20-60 mg Placebo	12 tjedana	Fluoksetin superioran placebo
Hertzberg i sur., 2000	N=12 PTSP	Fluoksetin, 10-60 mg Placebo	12 tjedana	Bez odgovora prema placebo
Brady i sur., 2000	N=187 PTSP	Sertralin, 50-200 mg Placebo	12 tjedana	Sertralin superioran placebo
Meltzer-Brody i sur., 2000	N=53 PTSP	Fluoksetin Placebo		Značajne promjene u svim skupinama simptoma PTSP-a
Stein i sur., 2000	N=322 PTSP	Paroksetin, 20-50 mg Placebo	12 tjedana	Na kliničkoj skali poboljšanja (CGI) poboljšanje je bilo 50% u paroksetinskoj skupini i 43,5% u placebo skupini



Studija	N	Lijek, dnevna doza	Trajanje liječenja	Rezultati
Beebe i sur., 2000	N=551 PTSP	Paroksetin, 20-40 mg Placebo	12 tjedana	Na Kliničkoj skali poboljšanja (CGI) 63% bolesnika na dozi od 20 mg paroksetina imalo je poboljšanje, 57% na dozi paroksetina od 40 mg i 37% na placebo
Davidson i sur., 2001	N=100 PTSP	Sertralin, 50-200 mg Placebo	12 tjedana	Sertralin je sigurna, dobro tolerirana i značajno učinkovita terapija za PTSP
Stein i sur., 2002	N=307 PTSP	Paroksetin, 20-50 mg Placebo	12 tjedana	Dobar odgovor na paroksetin na Kliničkoj skali poboljšanja (CGI) je zabilježen u 59% bolesnika, a na placebo kod 39%
<b>Antipsihotici</b>				
Butterfield i sur., 2001	N=15 PTSP	Olanzapin, 5-20 mg Placebo	10 tjedana	Bez razlike
Hamner i sur., 2001	N=40 PTSP	Risperidon, 1-6 mg Placebo	5 tjedana	Značajno smanjenje u PANSS bodovima i ponovnom proživljavanju
Stein i sur., 2002	N=19 PTSP	Olanzapin i SIPUS Placebo	12 tjedana	Unatoč maloj grupi, rezultati sugeriraju ulogu olanzapina ili drugih atipičnih antipsihotika u liječenju PTSP-a rezistentnog na terapiju SIPUS-ima. Osobita korist može biti vezana uz simptome spavanja
Bartzokis i sur., 2005	N=73 PTSP	Risperidon uz psihotropnu medikaciju, Placebo	4 mjeseca	Dodavanje risperidona je poboljšalo niz psihijatrijskih simptoma u bolesnika s kroničnim PTSP-om povezanim s ratom
Rothbaum i sur., 2008	N=45 (faza 1) N=25 (faza 2)	Sertralin+risperidon	8 tjedana (svaka faza)	Sertralin-otvorena studija (faza 1), risperidon sa sertralinom-placebo kontrolirana studija (faza 2)
<b>Antikonvulzivi</b>				
Hertzberg i sur., 1999	N=15 PTSP	Lamotrigin, 25-500 mg Placebo	12 tjedana	Lamotrigin može biti efikasan kao primarno psihofarmakološko liječenje u ratnom i civilnom PTSP-u i može biti dodatna terapija antidepresivima u liječenju PTSP-a
<b>Ostalo</b>				
Braun i sur., 1990	N=16 PTSP	Alprazolam, 2.5-6 mg Placebo	5 tjedana	Bez promjena u PTSP-u
Kaplan i sur., 1996	N=13 PTSP	Inozitol, 12 g Placebo	4 tjedna	Bez učinka inozitola na PTSP

Kratice: CGI-Klinička skala poboljšanja; HAMD-Hamiltonova skala za depresiju; IES-Skala životnih događaja (engl. Impact Event Scale); PANSS-Skala pozitivnih i negativnih psihotičnih simptoma; PTSP-Posttraumatski stresni poremećaj; SIPUS-Selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina

Preuzeto iz: Kozarić-Kovačić D. Psychopharmacotherapy of posttraumatic stress disorder. Croat Med J. 2008;49:459-75.

**Tablica 10. Otvorene studije u PTSP-u**

Studija	N	Lijek, dnevna doza	Trajanje liječenja / dizajn	Rezultati
<b>TCA</b>				
Kinzie i Leung, 1989	N=9 Dvojna dijagnoza: PTSP-MDD	Imipramin, 50-150 mg Klonidin, 0.2-0,6 mg	12-19 mjeseci / prospektivna	Obećavajuća korist u depresiji i teškoj traumi, ali s malim utjecajem na simptome izbjegavanja
<b>MAOI</b>				
Lerer i sur., 1987	N=23 PTSP	Fenelzin, 30-90 mg	4-18 tjedana	Rezultati samo djelomično potvrđuju prethodne pozitivne izvještaje liječenja PTSP-a fenelzinom
<b>SIPUS</b>				
Davidson i sur., 1991	N=5 Civilna trauma	Fluoksetin, 20-80 mg	8-32 tjedna	Značajno poboljšanje u intruzivnim simptomima i simptomima izbjegavanja
den Boer i sur., 1991	N=24 PTSP	Fluvoksamin, 300 mg	12 tjedana	Minimalno poboljšanje u intruzivnim simptomima i pobudljivosti
Shay i sur. 1992	N=18 PTSP	Fluoksetin		Smanjenje eksplozivnosti, impuzivnosti i depresivnosti, često je bila potrebna dodatna terapija trazodonom zbog nesanice, javljalo se povraćanje, proljevi i smanjenje libida
Nagy i sur., 1993	N=27 Ratna trauma	Fluoksetin, 20-80 mg	10 tjedana	Može biti učinkovit za ponovno proživljavanje i pojačanu podražljivost
Kline i sur., 1994.	N=9 PTSP i alkoholizam	Sertralin, 50-200 mg	12 tjedana	Sniženje simptoma u iznosu od 61% u sve tri skupine PTSP simptoma i smanjenje uzimanja alkohola
Brady i sur., 1995	N=9 Dvojna dijagnoza PTSP i alkoholna ovisnost	Sertralin, 50-200 mg	12 tjedana	Može biti učinkovito kod PTSP-a komorbidnog s alkoholnom ovisnošću
Marmar i sur., 1996	N=10 Ratna trauma	Fluvoksamin, 100-250 mg	10 tjedana	Učinkovit za osnovne (core) PTSP simptome
Rothbaum i sur., 1996	N=5 Žene s traumom silovanja	Sertralin, 75-150 mg	12 tjedana	CAPS simptomi smanjeni za 53%
Davidson i sur., 1998a	N=15 Civilna trauma	Fluvoksamin, 50-200 mg	8 tjedana	Učinkovit u 40-50% smanjivanja PTSP bodova
Marshall i sur., 1998b	N=13 Neratna trauma	Paroksetin, 10-60 mg	12 tjedana	Učinkovit za sve 3 skupine PTSP simptoma, smanjivanje disocijativnih simptoma
Seedat i sur., 2002	N=24 djece i adolescenata N=14 odraslih PTSP	Citalopram, 20-40 mg	8 tjedana	Dobra učinkovitost ovoga lijeka u obje skupine

Studija	N	Lijek, dnevna doza	Trajanje liječenja / dizajn	Rezultati
Robert i sur., 2006	N=25	Escitalopram (10 mg i 20 mg)	4 tjedna 8 tjedana	Simptomi na CAPS podsklali izbjegavanja/ukočenosti i pojačane pobuđenosti bili su smanjeni. HAMD i DTS ljestvice također značajno poboljšanje.
<b>Antikonvulzivi</b>				
Lipper i sur., 1986	N=70 Ratna trauma Zloupotreba supstanci	Karbamazepin, 400-1,000 mg	5 tjedana	Poboljšanje intruzivnih simptoma, noćnih mora i flashbackova
Wolf i sur., 1988	N=10 Ratna trauma Zloupotreba supstanci	Karbamazepin, 800-1,200 mg	Nespecificiran	Poboljšanje u kontroli impulsa
Fesler, 1991	N=16 Ratna trauma	Valproat, 250-2,000 mg Različiti psihotropici	2-16 mjeseci	Globalno poboljšanje u pojačanoj podražljivosti
Szymanski i Olympia, 1991	N=2 PTSP	Valproična kiselina i TCA		
Looff i sur., 1995	N=28 djeca, PTSP nakon seksualnog zlostavljanja	Karbamazepin		Veliko poboljšanje kod 28 djece, 22 djece je nakon liječenja postalo asimptomatsko
MacLeod, 1996	PTSP	Vigabatrin		Dobar odgovor u pojedinačnih bolesnika
Brannon i sur., 2000	PTSP	Gabapentin		Dobar odgovor u pojedinačnih bolesnika
<b>Antipsihotici</b>				
Hamner, 1996	N=1 PTSP i komorbidna psihoza	Klozapin		Dobro djelovanje klozapina
Leyba, 1998	N=4 PTSP	Risperidon u kombinaciji sa drugim lijekovima		Četiri prikaza slučaja bolesnika s PTSP-om i primjenom risperidona
Krashin i Oates, 1999	N=2 PTSP	Risperidon		Dva prikaza slučaja o upotrebi risperidona u liječenju intruzivnih misli i posljedične emocionalne reaktivnosti kod PTSP bolesnika
Monelly i Ciraulo, 1999	N=1 PTSP	Risperidon, 1 mg, Paroksetin, Diazepam		Prikaz slučaja, primjena risperidona
Labbate i Douglas, 2000	PTSP	Olanzapin		Olanzapin najviše poboljšao spavanje kod PTSP bolesnika
DeFaria i sur., 2001	N=12 Psihoza i agitacija	Dodatni Risperidon, 1-3 mg	12 tjedana	Korisni učinci na svojstva ponovnog proživljavanja i psihotične simptome
Hamner i sur., 2001	N=20 Ratna trauma	Dodatni Kvetiapin, 25-300 mg	6 tjedana	Značajno poboljšanje u PANSS bodovima, depresiji i ponovnom proživljavanju

Studija	N	Lijek, dnevna doza	Trajanje liječenja / dizajn	Rezultati
Petty i sur., 2001	N=48 PTSP	Olanzapin	8 tjedana	Liječenje olanzapinom je korisno u ublažavanju simptoma ratom uzrokovanog PTSP-a
Tomić i sur., 2001	N1=34 N2=37	Klozapin, 50 mg Zolpidem, 10 mg	7 dana	Značajno poboljšanje nesanice, CGI-S i PGI-S kod bolesnika na klozapinu
Filteau i sur., 2003	PTSP	Kvetiapin		Liječenje kvetiapiinom je reduciralo flashbackove
Hamner i sur., 2003	N=20 PTSP	Kvetiapin, 25-300 mg	6 tjedana	Kvetiapin se dobro podnosi i može imati učinka u smanjenju PTSP simptoma u bolesnika koji nisu imali adekvatan odgovor na druge lijekove
Sokolski i sur., 2003		Dodatni Kvetiapin		Dodavanje kvetiapina može biti od koristi za neke refrakterne simptome PTSP-a u ratnih veterana
David i sur., 2004	N=12	Dodatni risperidon (1-3 mg)	12 tjedana	Dobar odgovor na ponovno proživljavanje traume i psihotičnih simptoma kod psihotični i agitiranih PTSP bolesnika
Pivac i sur., 2004	N1=28 N2=27 Ratni PTSP trauma	Olanzapin, 5-10 mg Flufenazin, 5-10 mg	6 tjedana	Značajno poboljšanje u PANSS, Watson skali ponovnog proživljavanja
Kozarić-Kovačić i sur., 2005	N=26 Ratni PTSP	Risperidon, 2-4 mg	6 tjedana	Značajno poboljšanje u PANSS i CGI-S
Kozarić-Kovačić i sur., 2007	N=53 Ratni PTSP	Kvetiapin, 25-400 mg	8 tjedana	Značajna redukcija PTSP-a i psihotičnih simptoma
<b>Ostalo</b>				
Kitchner i Greenstein, 1985		Litij, 300-600 mg		Litij je smanjio ljutnju i agresivnost i pojačao je djelovanje analgetika i anksiolitika koji su se konkomitantno davali
Famularo i sur., 1988	N=11 Djeca Akutna trauma	Propranolol, 0,8-2,5 mg/kg/dan	2 tjedna	Značajno poboljšanje u inventaru PTSP simptoma
Brophy i sur., 1991	N=2 PTSP	Ciproheptadin, 16-24 mg		Djelotvornost kod nesanice i noćnih mora u dva veterana
Bills i Kreisler, 1993	PTSP	Naltrekson		Naltrekson poboljšao flaschbackove u dva PTSP bolesnika
Glover, 1993	N=18 PTSP	Nalmefen		Nalmefene smanjio flashbackove u nekoliko PTSP bolesnika
Hargrave, 1993	N=1 PTSP Demencija Disruptivno ponašanje	Trazodon, 400 mg Buspiron, 45 mg	8 tjedana / prikaz slučaja	Učinkovit i u PTSP-u i u multiinfarktnom disruptivnom ponašanju
Duffy i Malloy, 1994	N=8 Ratna trauma	Buspiron, 5-30 mg	4 tjedna	Može biti učinkovit

Studija	N	Lijek, dnevna doza	Trajanje liječenja / dizajn	Rezultati
Fichtner i Crayton, 1994	N=10 Veterani Neki sa zlouporabom alkohola	Buspiron, 10-60 mg Različiti antipsihotici	1 godina	40% je pokazalo dobar odgovor
Forster i sur., 1995	N=2	Litij, 1.200-1.800 mg		Smanjenje agresivnog ponašanja u dva veterana s PTSP-om
Horrigan i Barnhill, 1996	N=1 Seksualna trauma	Guanfacin, 1-2 mg	6 tjedana / prikaz slučaja	Smanjenje noćnih mora u PTSP-u
Dow i Kline, 1997	N=72 Dvojna dijagnoza PTSP – MDD	12 antidepresiva (2 SIPUS-a, 6 TCA, 1 MAOI, Trazodon, bupropion, litij)	6 mjeseci	Superiornost serotonergičkih antidepresiva nad noradrenergičnim antidepresivima
Hamner i Frueh, 1998	N=1 PTSP	Venlafaksin, 150-225 mg		Prikaz slučaja kod veterana koji je bio rezistentan na nekoliko serotonergičnih lijekova, liječen je uspješno s venlafaxinom u dozi od 150 mg na dan, a daljnje poboljšanje je postignuto nakon povećanja doze na 225 mg dnevno
Connor i sur., 1999	N=6 PTSP	Mirtazapin, do 45 mg	8 tjedana	Mirtazapin je povezan s kliničkim poboljšanjem u 50% ispitanika s teškim, kroničnim PTSP-om, što sugerira daljnje ispitivanje u dvostruko slijepim ispitivanjima s korištenjem placeba kao kontrole, međutim, ispitivanje je ograničeno zbog malog broja bolesnika i visokog komorbiditeta
Davidson i sur., 1998b	N=17 Civilna trauma	Nefazodon, 50-600 mg	12 tjedana	Učinkovit u 60% smanjivanja PTSP simptoma
Hertzberg i sur., 1998	N=10 Ratna trauma	Nefazodon, 100-600 mg	12 tjedana	Učinkovit za sve 3 skupine PTSP simptoma, uključujući simptome poremećaja spavanja
Hidalgo i sur., 1999	N=105 PTSP	Nefazodon, do 600 mg		Prikupljeni podatci 6 različitih otvorenih studija, pokazan široki spektar djelovanja na PTSP simptome

Kratice: CAPS-Klinička skala za posttraumatski stresni poremećaj; CGI-Klinička skala poboljšanja; DTS-Davidsonova ljestvica za traumu (engl. *Davidson Trauma Scale*); HAMD-Hamiltonova skala za depresiju; MAOI-Inhibitori monoaminooksidaze; MDD-Veliki depresivni poremećaj (engl. Major Depressive Disorder); PANSS-Skala pozitivnih i negativnih psihotičnih simptoma; PGI-Osobna skala poboljšanja; PTSP-Posttraumatski stresni poremećaj; SIPUS-Selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina; TCA-Triciklički antidepresivi.

Preuzeto iz: Kozarić-Kovačić D. Psychopharmacotherapy of posttraumatic stress disorder. *Croat Med J.* 2008;49:459-75.

Zaključno se može reći da je vrlo važno intervenirati neposredno nakon traume radi preveniranja dugotrajnih posljedica, jer s vremenom traumatsko pamćenje postaje rezistentno na liječenje (197). Međutim, rana liječenja ne moraju uvijek biti učinkovita, štoviše, kod nekih bolesnika mogu i pogoršati stanje (198). Liječenja koja su učinkovita za PTSP pokazala su na animalnim studijama poboljšanje neurogeneze, oporavak pamćenja i povećanje hipokampusa. Nadalje, dobro samopoštovanje i socijalna podrška su važni u održavanju dugotrajnih zdravstvenih posljedica s pozitivnim ishodom te je stoga, uz lijekove, vrlo važno umanjiti stres i utjecati na promjene u stilu života pojedinaca zbog smanjenja kroničnog stresa, alostatskog punjenja i pojave bolesti koje su povezane s kroničnim stresom (193).

Postoje različite preporuke za liječenje PTSP-a kao i različiti konsenzusi koji se odnose na kombinaciju farmakoterapijskih i psihoterapijskih metoda liječenja. One su prikazane u Tablici 11.

**Tablica 11. Odabrane smjernice za liječenje PTSP-a**

Studija	Godina	Populacija	Preporuke
IOM	2007.	Odrasle osobe	Prva linija: terapije izlaganjem Druga linija: EMDR, kognitivno restrukturiranje, vještine sučeljavanja, grupna terapija Nedostatak dokaza o učinkovitosti farmakoterapije
Forbes i sur.	2007.	Odrasle osobe	Prva linija: psihološko liječenje usmjereno na traumu Druga linija: SIPUS Treća linija: mirtazapin, triciklički antidepresivi, fenelzin za liječenje rezistentnog PTSP-a
NICE	2005.	Odrasle osobe, djeca	Prva linija: kognitivno-bihevioralna terapija fokusirana na traumu ili EMDR Druga linija: paroksetin, mirtazapin, amitriptilin, fenelzin, psihološke intervencije koje nisu usmjerene na traumu
BAP	2005.	Odrasle osobe	Prva linija: SIPUS (fluoksetin, paroksetin, sertralin), triciklički antidepresivi (amitriptilin, imipramin), fenelzin, mirtazapin, venlafaksin, lamotrigin Individualna KBT i EMDR fokusirane na traumu
Canadian	2005.	Odrasle osobe, djeca	Prva linija: neki SIPUS (fluoksetin, paroksetin, sertralin), venlafaksin XR, KBT Druga linija: mirtazapin, fluvoksamin, moklobemid, fenelzin
APA	2004.	Odrasle osobe	Prva linija: SIPUS, KBT, EMDR Druga linija: MAO inhibitori, triciklički antidepresivi, stres inokulacija, imaginacijske tehnike, produljeno izlaganje
Foa i sur.	2000.	Odrasle osobe, djeca	Prva linija: SIPUS Druga linija: MAO inhibitori, triciklički antidepresivi

Kratice: APA (American Psychiatric Association) Američko psihijatrijsko udruženje; BAP (British Association for Psychopharmacology) Britansko udruženje za psihofarmakologiju, IOM (Institute of Medicine) Medicinski institut, NICE (National Institute for Clinical Excellence) Nacionalni institut za kliničku izvrsnost.

Preuzeto iz: Benedek DK, Ursano RJ. Posttraumatic stress disorder: from phenomenology to clinical practice. Focus. 2009;7;160-75.

## 14. Prevencija PTSP-a

Iako razvoj PTSP-a ovisi o različitim čimbenicima nakon proživljenog traumatskog iskustva, izrazito je važno poraditi na prevenciji PTSP-a. U preventivne postupke ulazi pravodobna i odgovarajuća psihoedukacija, te metode koje su poznate pod imenom psihološkog debriefinga. Psihoedukacijom se podiže razina znanja psihotraumatizirane osobe o poremećaju, njegovim simptomima, vlastitom ponašanju. Liječnici obiteljske medicine bi trebali imati značajnu ulogu u psihoedukaciji i trebali bi poticati bolesnika na razgovor s obitelji i prijateljima o proživjelom traumatskom iskustvu. Posebno bi trebali isticati koliko je važno podijeliti vlastite emocije s osobama u koje bolesnik ima povjerenje i osjeća sigurnost. Jedna od psihoterapijskih metoda koja se može primjeniti neposredno nakon traume jest debriefing. Ovu vrstu pristupa pod nazivom kritični debriefing nakon situacijskog stresa (engl. *critical incident stress debriefing-CISD*) prva je opisala Mitchell 1983. godine i nakon toga se razvilo nekoliko sličnih intervencija koje se nazivaju psihološki debriefing (199,200).

Debriefing je vrsta psihoedukacije te je važna komponenta kognitivno-bihevioralnih metoda liječenja, a posebice ima svoju ulogu u prevenciji PTSP-a. Postavlja se pitanje do koje je mjere primjerena edukacija osoba koje su proživjele psihološku traumu. Naime, može se dogoditi da davanje psihološke mape i psihoedukacije traumatiziranim osobama pojača njihov distress te im odmogne u samoregulacijskim procesima (201). Za sada nema točnih dokaza o učinkovitosti individualnih ili grupnih psiholoških debriefinga. Naime, klinička iskustva pokazuju da se individualni psihološki debriefing ne bi trebao primjenjivati kod osoba koje su proživjele traumatske događaje. Također nedostaje dovoljno dokaza o učincima grupnog psihološkog debriefinga (202).

Prema postojećim znanstveno zasnovanim dokazima poznato je da je uobičajena reakcija nakon traumatskog događaja normalna i da ona dovodi do ozdravljenja. Dakle, taj se proces ne bi smio prekidati. Korisno je razmotriti najnovije preporuke, od kojih su prve dvije dali Bisson i sur., 2007. (203) godine, a zadnje tri Watson i sur., 2007 (204).

1) Neposredno nakon izlaganja traumatskom događaju, vrlo je važno da osobe koje su bile izložene traumatskom događaju dobiju praktičnu, pragmatičnu psihološku podršku. Takvim osobama trebale bi biti dostupne informacije o mogućim reakcijama koje mogu uslijediti: što mogu učiniti kako bi pomogli sebi u sučeljavanju s traumatskim doživljajem (engl. *coping strategies*), pružanje podrške od osoba u njihovoj blizini (njihove obitelji i zajednice); te kako, gdje i kada potražiti daljnju pomoć ako to bude potrebno.

2) Vrlo je važno pružiti odgovarajuću ranu podršku (engl. *support*) osobama koje su proživjele traumatski događaj. Međutim, takva podrška trebala bi biti temeljena na točnoj i



trenutnoj procjeni prije pružanja intervencije. Ljudi se različito nose sa stresom. Pružanje podrške trebalo bi prije svega biti dobrovoljno osim u slučajevima gdje je oštećenje nastalo kao posljedica traume takvo da ugrožava ili sigurnost pojedinca ili sigurnost drugih.

3) Treba nastojati da intervencije budu kulturološki prihvatljive, da odgovaraju razvoju pojedinca te da su povezane s domaćim oblikovanjem problema i načinom rješavanja problema.

4) Nedostatak opasnosti/ili ubrzani oporavak ne moraju nužno biti željeni ishod. Etnički, politički, kulturalni i ekonomski čimbenici mogu pridonijeti različitosti ciljeva za funkcioniranje i identitet, tako da osobe koje pružaju pomoć moraju imati razumijevanja na različitu motivaciju kod svake osobe koja je proživjela traumatsko iskustvo.

5) Zbog nedostatka dokaza kod ranih intervencija, treba nastojati procijeniti je li rana intervencija učinkovita u poboljšanju specifičnih ishoda, i je li potrebno da nove intervencije budu usmjerene poboljšanju tih ciljeva.

Psihološki debriefing je novija metoda koja se koristi u preventivne svrhe. Neki dijelovi psihološkog debriefinga, kao što je edukacija, mogu biti korisni posebno u liječenju PTSP-a. S obzirom da je riječ o novijoj metodi potrebno je dalje istražiti prednosti i nedostatke ove metode u budućnosti.

### **III. METODE**

### III. METODE

#### 1. Cilj i hipoteza istraživanja

##### 1.1. Hipoteza

Hipoteza ovog istraživanja je da je prisutnost SS genotipa gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR povezana s većom vjerojatnošću pojave PTSP-a.

##### 1.2. Opći cilj

Opći cilj rada jest istražiti mogući utjecaj određenih SS, LS, LL genotipova gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR na pojavu PTSP-a, te razvoja samoubilačkih poriva u sklopu PTSP-a, i usporediti te genotipove s odgovarajućim genotipovima u zdravih ispitanika.

##### 1.3. Unutar navedene hipoteze **specifični cilj** istraživanja je sljedeći:

Specifični cilj bio je odrediti koncentraciju trombocitnog 5-HT u bolesnika s PTSP-om, te provjeriti može li se koncentracija trombocitnog 5-HT koristiti kao mogući biokemijski pokazatelj u prepoznavanju težih (psihotičnih ili depresivnih) oblika PTSP-a, te u prepoznavanju samoubilačkih poriva koji se javljaju u sklopu PTSP-a.

Pretpostavka je da bi ovaj lako dostupan periferni biokemijski pokazatelj mogao pridonijeti i biologijskom razlikovanju težih oblika PTSP-a, koji su obilježeni s izraženijim psihotičnim ili depresivnim simptomima, te samoubilačkim porivima, a taj će podatak pomoći u procjeni odabira najučinkovitijeg liječenja.

#### 2. Ispitanici i postupak istraživanja

##### 2.1. Ispitanici

Istraživanjem je obuhvaćeno 608 ratnih veterana, muškog spola, u dobi od 30 do 60 godina (zbog proteka vremena od rata), 399 ratnih veterana je obolilo od kroničnog posttraumatskog stresnog poremećaja uvjetovanog borbenim iskustvom, a 209 ratnih veterana nije razvilo PTSP. Od 399 ratnih veterana 75 (19%) ih je imalo dijagnozu PTSP-a, 93 (23%) PTSP i komorbidnu depresiju, 78 (20%) PTSP i komorbidnu psihozu (psihotični PTSP), 155 (38%) PTSP i druge komorbidne poremećaje. Prosječna dob ratnih veterana s PTSP-om i bez PTSP-a bila je  $36,6 \pm 17,4$  godina. Vrijeme koje su proveli u aktivnoj borbi iznosilo je  $2,8 \pm 1,9$

godina (raspon od 1 do 5 godina). Prosječno je prošlo  $6,1 \pm 2,9$  godina nakon njihovog borbenog iskustva. Većina ispitanika bila je oženjena (69%), a njih 71% imalo je srednju stručnu spremu. Nije bilo značajnih razlika između ratnih veterana koji su oboljeli od PTSP-a i ratnih veterana bez PTSP-a u dobi, dužini borbenog iskustva i drugim demografskim pokazateljima.

Primijenjen je Upitnik za sociodemografske podatke, Strukturirani anamnestički upitnik za pretraumatska, traumatska (borbena) i posttraumatska iskustva, Međunarodni neuropsihijatrijski intervju (MINI) (205), koji se temelji na DSM-IV kriterijima (17), te sljedeće skale: Klinička skala za posttraumatski stresni poremećaj (CAPS) (206), Skala pozitivnih i negativnih psihotičnih simptoma (PANSS) (207), Hamiltonova skala za depresiju (HAMD) (208) i Hamiltonova skala za anksioznost (HAMA) (209). Konačnu dijagnozu PTSP-a i komorbidnih dijagnoza postavili su psihijatri i ja osobno uz mentorstvo psihijatarata.

Bolesnici su odabrani u Klinici za psihijatriju i Referentnom centru za poremećaje uzrokovane stresom Kliničke bolnice Dubrava i Poliklinici Neuron Hrvatskog Instituta za istraživanje mozga.

Metodom slučajnog uzorka su odabrani bolesnici iz kliničke populacije Referentnog centra za poremećaje uzrokovane stresom u kojem se godišnje liječi u različitim programima (tjedna i dnevna bolnica, ambulanta za psihotraumu, grupne psihoterapije, itd.) oko 1,100 bolesnika s PTSP-om i komorbidnim dijagnozama, od toga oko 30-40% po prvi put.

Uzorak je obuhvaćao samo muške ispitanike s ratnim traumatskim iskustvom. Uključeni su samo muški ispitanici jer je broj žena s ratnim traumatskim iskustvom vrlo malen, i u dosadašnjim ispitivanjima na kliničkim i drugim uzorcima bilo je uključeno samo 2 do 3 % žena u odnosu na ukupnu populaciju ispitanika s borbenim iskustvom (3).

Skale i upitnike primijenila sam osobno na bolesnicima s PTSP-om i zdravim kontrolama.

Psihotični simptomi PTSP-a bili su obilježeni prisutnošću halucinacija ili sumanutosti tijekom psihijatrijskog pregleda, te su bili ocijenjeni s najmanje četiri boda (umjerena jačina). To se odnosilo na četiri pitanja na pozitivnoj PANSS podskali (PANSS) (207), (sumanutosti, konceptualnu dezorganizaciju, halucinatorno ponašanje, sumnjičavost/optuživanje), dva pitanja na negativnoj PANSS podskali (emocionalno povlačenje, pasivno/apatično socijalno povlačenje), osam pitanja na općoj podskali opće psihopatologije PANSS-a (osjećaj krivnje, depresiju, motornu usporenost, neobični misaoni sadržaj, dezorijentaciju, poremećaj volje, osiromašenu kontrolu impulsa i aktivno socijalno povlačenje) te dva pitanja na dodatnoj PANSS podskali (ljutnju, afektivnu labilnost). Psihotični simptomi bili su značajno povezani s iskustvima borbe i uključivali su vrisak vojnika, zvukove bombardiranja, raketiranja, itd.

Kod psihotičnog PTSP podtipa simptomi PTSP-a su prethodili psihotičnim simptomima. Bolesnici su bili isključeni ako su se njihovi psihotični simptomi javljali u vrijeme flashbackova ili disocijativnih epizoda.

Psihotični simptomi su se javljali u tri kliničke slike:

1. simptomi koji su bili slični shizofrenima javili su se kod 23 ispitanika (29%) i bili su obilježeni konceptualnom dezorganizacijom, deluzijama, halucinatornim ponašanjem i sumnjičavošću/optuživanjem. Sadržaj sumanutosti i sumnjičavosti/optuživanja je bio povezan s paranoidnim strahom da ih neprijatelj nastoji ubiti tako da su se često budili tijekom noći i ostajali budni. Vizualne halucinacije su najčešće bile povezane s borbenim scenama, ružnim licima mrtvih ljudi i raskomadanim tijelima, njušnim halucinacijama s mirisom masakriranih i raskomadanih tijela.
2. simptomi koji su bili nalik psihotičnoj depresiji javili su se kod 30 ispitanika (39%), a bili su najviše obilježeni halucinatornim ponašanjem, depresivnim psihotičnim samooptuživanjem, depresivnim sumanutim osjećajem krivnje vezanim uz poginule suborce i imaginiranim optuživanjem od obitelji ubijenih suboraca.
3. simptomi su bili miješane kliničke slike kod 25 ispitanika (32%) te su bili obilježeni s konceptualnim poremećajem i dezorganizacijom, optužujućim i depresivnim sumanutostima te vidnim, slušnim i njušnim halucinacijama.

## **2.2. Samoubilačko ponašanje**

Ratni veterani bili su podijeljeni u dvije skupine: na one sa samoubilačkim ponašanjem i nesamoubilačke veterane odnosno skupine bez samoubilačkog ponašanja, a na temelju pitanja za samoubojstvo (treće pitanje) na HAMD-17 skali (208). Ovakvu podjelu predložili su Roggenbach i suradnici (210). Od ratnih veterana je 343 osobe (86%) imalo samoubilačke porive. Ispitanici bez samoubilačkih poriva imali su 0 bodova na trećem pitanju (što znači odsutnost samoubilačkih razmišljanja i ideja, planova), dok su ispitanici sa samoubilačkim porivima imali 1 ili više bodova na HAMD skali. Ispitanici koji su imali samoubilačke porive mogli su biti ocijenjeni sa 1 do 4 bodova na navedenoj skali. Ovo pitanje ima sljedeće podskupine pitanja odnosno bodova: 0. porivi nisu prisutni, 1. osoba osjeća da život nema vrijednosti, da nije vrijedno živjeti, 2. želja za smrću ili bilo kakve misli o mogućoj smrti, 3. samoubilačke misli ili geste i 4. pokušaji samoubojstva.

### **2.3. Zdravi ispitanici**

Istraživanjem je obuhvaćeno 115 zdravih kontrolnih ispitanika muškog spola u dobi od 30 do 60 godina, koji su bili odabrani od osoba koje su podvrgnute redovitim sistematskim pregledima u Odjelu zrakoplovne medicine, smještenom u KB Dubrava, koji uključuje tjelesne, psihijatrijske i psihološke preglede. Uključeni su samo oni ispitanici koji nemaju osobnih ili obiteljskih psihopatoloških poremećaja. Primijenjen je MINI (205). Zdravi ispitanici su podudarni s ispitivanom skupinom prema dobi, spolu, obrazovanju te socio-ekonomskom statusu.

### **2.4. Kriteriji uključivanja i isključivanja u istraživanje**

Kriteriji za uključivanje u istraživanje:

- potpisan pristanak za sudjelovanje u istraživanju nakon razgovora i objašnjenja svrhe i ciljeva istraživanja
- suradljivost za popunjavanje upitnika
- od psihoaktivnih lijekova bilo je dozvoljeno uzimanje manjih doza benzodiazepina, ekvivalentno do 2 mg lorazepama dnevno.

Kriteriji za isključivanje:

- odustajanje bolesnika
- pozitivna anamneza psihoze u obitelji (shizofrenije, shizoafektivnog poremećaja, bipolarnog poremećaja)
- povijest uzimanja alkohola ili psihoaktivnih tvari
- intelektualna insuficijentnost
- ozbiljni tjelesni komorbidni poremećaj
- klinički značajne EKG i/ili laboratorijske abnormalnosti
- uzimanje antidepresiva u posljednja 2 tjedna, osim za fluoxetine (gdje je potrebno 6 tjedna neuzimanja)
- uzimanje nekog psihotropnog lijeka unazad mjesec dana.

### **2.5. Postupak istraživanja**

Svi ispitanici su nakon obrazloženja svrhe i ciljeva istraživanja i potpisanog informiranog pristanka za ispitanika za sudjelovanje u istraživanju odgovorili na pitanja u upitnicima i skalama, koje sam osobno ispunjavala. Prikupio se uzorak od 399 ratnih veterana s PTSP-om te 324 zdravih ispitanika (209 ratnih veterana bez PTSP-a i 115 zdravih ispitanika bez ratnog iskustva). Psihijatri su postavili dijagnozu, a konačna dijagnoza je postavljena

nakon kliničke procjene prema dijagnostičkim kriterijima MKB-10 (9) i usporedbe upitnika. Također im je izvađen uzorak krvi na temelju kojeg su provedene biokemijske i genetske analize u Zavodu za molekularnu medicinu Instituta Ruđer Bošković.

## 2.6. Uzorci krvi

Krv (8 ml) je izvađena iz kubitalne vene u 8:00 sati ujutro u plastičnu špricu s 2 ml antikoagulansa acid-citrat dekstroze (ACD). Krv je bila pohranjena u hladnjaku (na +4°C) do dostave na Institut Ruđer Bošković. Nakon toga je krv centrifugirana na 1831 x g, 3 min na sobnoj temperaturi kako bi se dobila plazma bogata trombocitima (engl. *platelet-rich-plasma-PRP*). Daljnjim centrifugiranjem plazme bogate trombocitima u pothlađenoj (+ 4°C) centrifugi na 5087 x g, 15 min sedimentirani su trombociti. Talog je ispran fiziološkom otopinom i ponovno centrifugiran. Sedimentirani trombociti pohranjeni su u zamrzivaču na 20°C (ne duže od 7 dana prije samog postupka određivanja koncentracije 5-HT-a). Koncentracija trombocitnog 5-HT-a određena je pomoću spektrofluorimetrijske metode (178,211). Ukratko, trombociti su razbijeni u sonikatoru (20 kHz, amplituda  $8 \times 10^{-3}$  mm kroz 30 sek). Uzorci standarda, slijepe probe (engl. *blank*), koju čini deionizirana voda, i ispitivani uzorci sa sonikatima trombocita, analizirani su u duplikatu. Svi su uzorci deproteinizirani s 1 ml 10% ZnSO<sub>4</sub> i 0,5 NaOH. Za pripremu fluorofora dodano je 0,2 ml L-cisteina (0,1 %) i 1,2 ml ortoftalaldehida (0,05 %), u deproteinizirane uzorke. 5-HT fluorescencija mjerena je na Varian Cary Eclipse spektrofluorimetru pri valnim duljinama 345/485. Koncentracija trombocitnih proteina određena je metodom po Lowryju (212).

Iz krvi je izoliran DNK metodom isoljavanja. Nakon odmrzavanja, uzorak je preliven u sterilne Falcon epruvete od 50 ml te su tome dodana 3 volumena pufera za lizu eritrocita (engl. *red cell lysis buffer- RCLB*) i ostavljena je 15 minuta stajati na ledu. Nakon toga je slijedio postupak centrifugiranja (3000 okretaja, 10 min, 4°C) pri čemu su lizirani eritrociti ostali u supernatantu, a netaknuti leukociti su se istaložili. Supernatant se odlio, a talog je po potrebi pročišćavan resuspendiranjem u puferu za lizu eritrocita i centrifugiranjem (3000 okretaja, 10 min, 4°C). Na dovoljno čisti talog dodalo se 2 ml SE pufera, 10-15 µl proteinaze K i 200 µl 10%-tnog SDS-a. Slijedila je inkubacija uzoraka u vodenoj kupelji (na 37°C preko noći ili na 56°C 3 sata) pri čemu leukociti liziraju. Nakon inkubacije, dodalo se 0,72 ml 5mM NaCl i sve skupa promiješalo vorteks mješalicom 10 sekundi. Slijedilo je centrifugiranje (2500 okretaja, 15 min, 20°C) kojom se DNK dobije u supernatantu, a ostali stanični dijelovi ostaju u talogu. Supernatant se prelio u sterilnu Falcon epruvetu i postupak centrifugiranja se ponovio dok se nije dobio supernatant željene čistoće. U dovoljno čist supernatant dodan je izopropanol u omjeru 1:1. Pritom je došlo do zgušnjavanja DNK koji je postao vidljiv u

obliku netopivog spleta. Splet se pokupio staklenom kukicom i uronio u 96%-tni etanol kako bi se dodatno ugustio. Takav DNK prenio se u Eppendorf epruvete od 1,5 ml u koje je prethodno dodano 0,5 ml TE pufera. Uzorci DNK-a su kratko ostavljeni u termomikseru kako bi se DNK dobro otopio u TE puferu, a nakon toga se pohranio na -4°C.

U genotipizaciji su korištene sljedeće kemikalije:

10 x PCR pufer II (Applied Biosystems, SAD)

10 x PCR pufer I (sadržava 25mM MgCl<sub>2</sub>) (Applied Biosystems, SAD)

25 mM MgCl<sub>2</sub> (Applied Biosystems, SAD)

10 μM dATP, dCTP, dTTP i dGTP (Applied Biosystems, SAD)

10 μM 7-deaza-dGTP (Roche, Njemačka)

Taq polimeraza, 5U/μl (Applied Biosystems, SAD)

Q otopina (Qiagen, Njemačka)

oligonukleotidni početnici za 5-HTt (MWG Biotech, Njemačka):

promotorski: 5' – GGCGTTGCCGCTCTGAATGC – 3'

5' – GAGGGACTGAGCTGGACAACCAC – 3'

U istraživanjima promotorskog polimorfizma, smjesa za lančanu reakciju polimerazom (engl. *polymerase chain reaction, PCR*) ukupnog volumena 15 μl sadržavala je: 4,79 μl sterilne vode, 3,0 μl 5 x Q-otopine, 1,5 μl 10 x PCR pufera II, 1,2 μl 10 mM dNTP (dATP, dCTP, dTTP, dGTP : 7-deaza-dGTP = 1:1), 0,9 μl 25 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,75 μl 10 mM 3' promotorskih početnica, 0,75 μl 10 mM 5' promotorskih početnica, 0,11 μl Taq-polimeraze (5U/μl) i 2 μl DNA uzorka (100 ng/μl). Nakon početne denaturacije DNA (5 minuta na 95°C) uslijedilo je još 40 ciklusa reakcije koja se sastojala od denaturacije (30 sekundi na 95°C), nalijeganja početnica (30 sekundi na 61°C) i produljivanja lanaca DNA (1 minuta na 72°C). Završna ekstenzija lanaca trajala je 10 minuta na 72°C, nakon čega su se uzorci ohladili na 4°C i čuvani su do daljnjeg korištenja. Razdvajanje je obavljeno na 2%-tnom agaroznom gelu.

## 2.7. Statistička analiza podataka

Rezultati su prikazani ili kao srednje vrijednosti ± standardna devijacija (SD) i to za broj bodova na kliničkim skalama i za koncentraciju trombocitnog 5-HT, dok su rezultati genotipiziranja prikazani kao distribucija pojedinih varijanti 5-HTTLPR.



Razlike u broju bodova na kliničkim skalama i koncentraciji trombocitnog 5-HT-a procijenjene su pomoću jednosmjerne analize varijance (ANOVA-e) nakon koje je slijedila metoda multiple komparacije, odnosno Tukeyjev test. Učestalost pojedinih alela ili genotipova 5-HTTLPR u uzorku određena je pomoću  $\chi^2$ -testa. Ispitanike smo podijelili u tri skupine prema LL, LS i SS genotipu ili u dvije skupine prema L alelu ili S alelu, ili u dvije skupine prema tome jesu li ispitanici LL homozigoti ili S nositelji (a to su osobe s genotipom SS i SL) gena za serotonininski transporter s obzirom na 5-HTTLPR. Pomoću  $\chi^2$ -testa određena je značajnost odstupanja uočene distribucije od očekivane (Hardy-Weinbergova distribucija). Odstupanja su statistički značajna ako je p manji od 0,05. Sve su procjene napravljene pomoću programskog računalnog programa Sigmastat 3.5 (Jandell Scientific Corp. San Raphael, Kalifornija, SAD). Kriterij za značajnost u svim testovima bio je  $p < 0,05$ .

## **IV. RESULTATI**

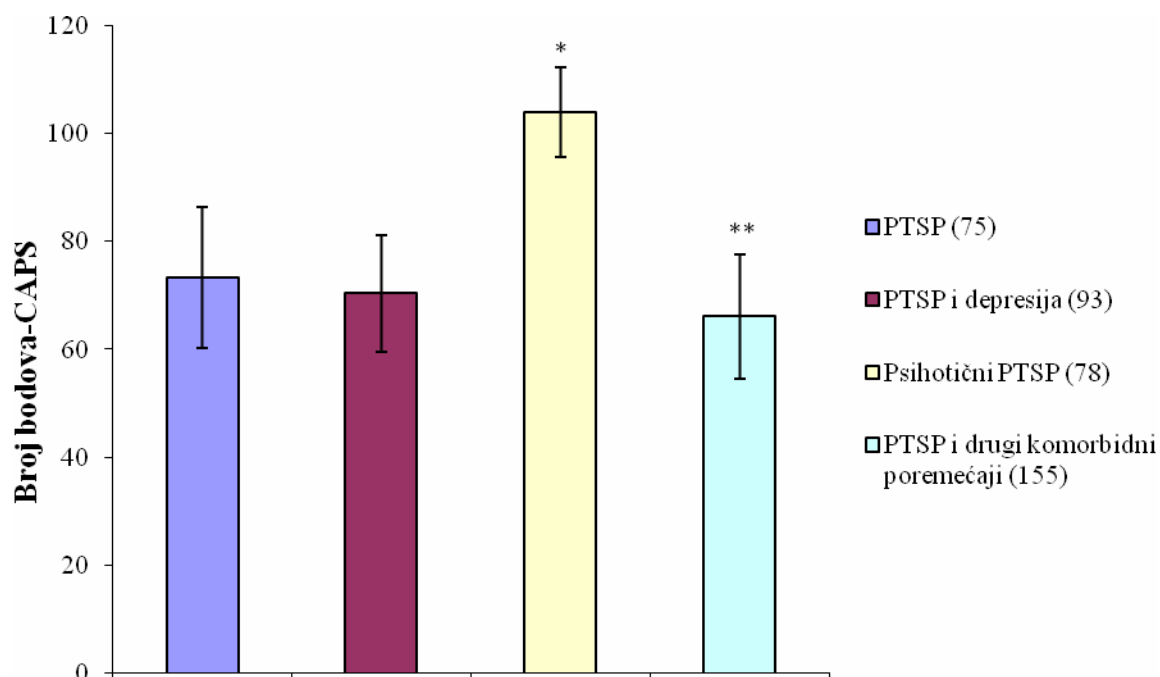
## IV. REZULTATI

### 1. Prikaz različitih simptoma koji se javljaju u PTSP-u pomoću broja bodova na kliničkim skalama (CAPS, PANSS, HAMD, HAMA)

#### 1.1. Prikaz broja bodova na CAPS skali kod ratnih veterana s PTSP-om

**Slika 1.1.** Broj bodova na CAPS skali između ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), i ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima.

Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradama. \*  $p=0,001$  prema svim ostalim skupinama; \*\*  $p=0,001-0,018$  prema veteranima s PTSP-om i i veteranima s PTSP-om i komorbidnom depresijom (Tukeyjev test).

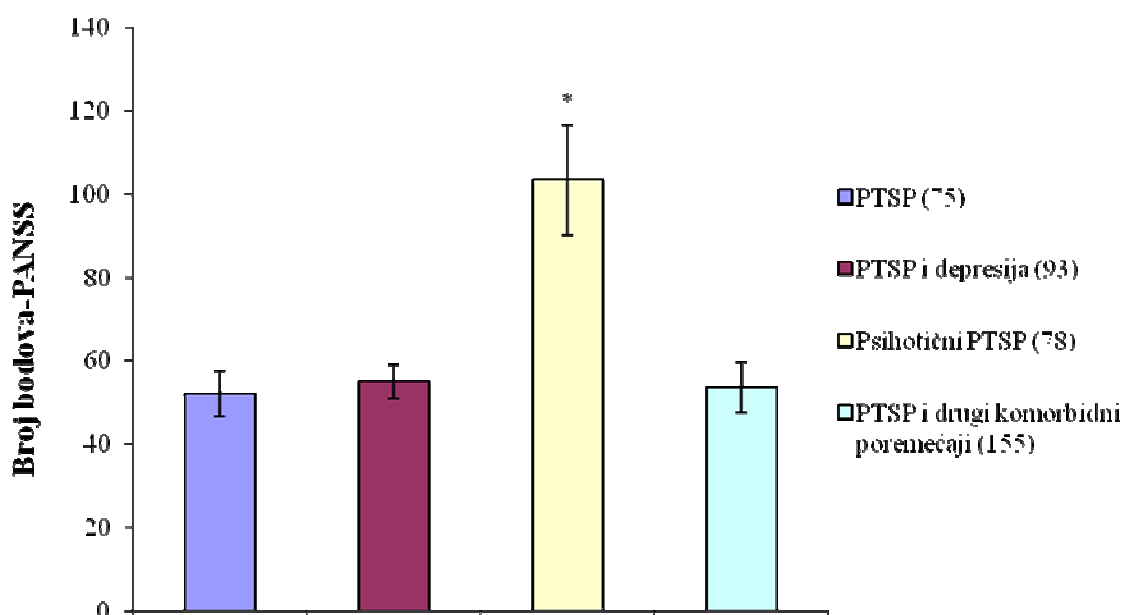


Broj ukupnih bodova na CAPS skali između ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), i ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima prikazan je na Slici 1.1. Jednosmjerna ANOVA je pokazala da postoje značajne ( $F=212,254$ ;  $df=3,397$ ;  $p=0,001$ ) razlike u broju ukupnih bodova na CAPS skali između ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP) i ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima. Naime, najveći broj ukupnih bodova na

CAPS skali imali su ratni veterani s psihotičnim PTSP-om, i taj je broj bio značajno ( $p=0,001$ ; Tukeyjev test) veći nego kod ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom i ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima. Ratni veterani s PTSP-om ( $p=0,001$ ; Tukeyjev test) i ratni veterani s PTSP-om i komorbidnom depresijom imali su značajno ( $p=0,018$ ; Tukeyjev test) veći broj ukupnih bodova na CAPS skali nego ratni veterani s PTSP-om i drugim komorbiditetima. Budući da broj bodova na CAPS skali upućuje na težinu PTSP simptoma, rezultati su pokazali da veterani s psihotičnim PTSP-om imaju najjače izražene PTSP simptome.

## 1.2. Prikaz broja bodova na PANSS skali kod ratnih veterana s PTSP-om

**Slika 1.2.** Broj bodova na PANSS skali između ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s psihotičnim PTSP-om, i ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradama. \*  $p=0,001$  prema svim ostalim skupinama (Tukeyjev test).

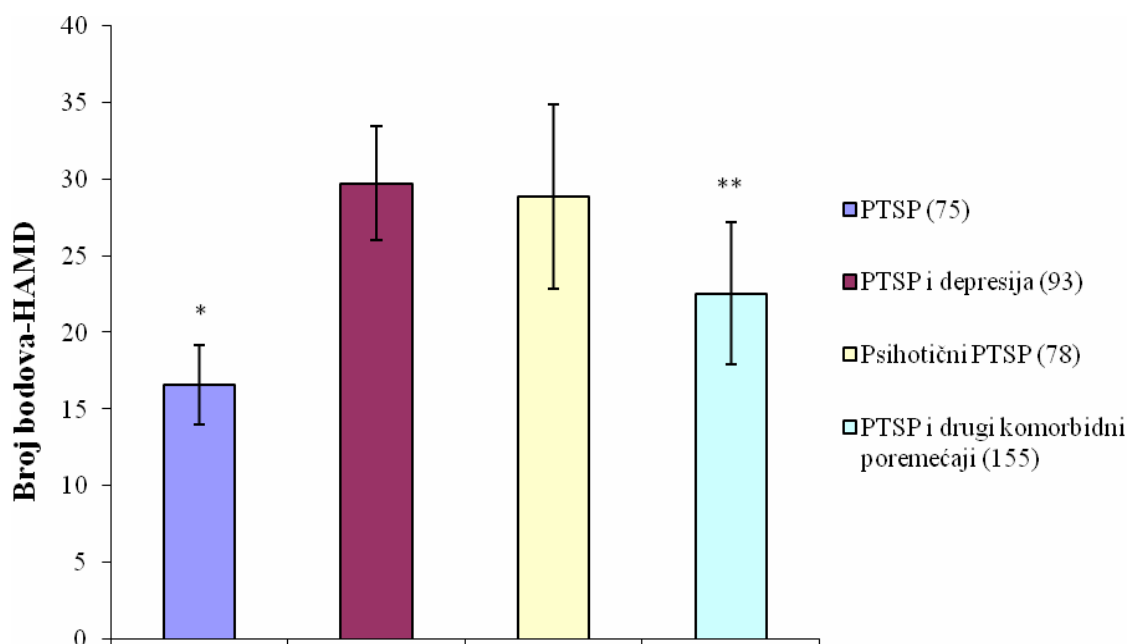


Budući da je oko 20% veterana razvilo teži oblik PTSP-a obilježen pojavom psihotičnih simptoma, svi su veterani procijenjeni također i pomoću broja bodova na PANSS skali. Ukupan broj bodova na PANSS skali između ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), i ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima (Slika 1.2.) značajno se razlikovao ( $F=910,964$ ;  $df=3,397$ ;  $p=0,001$ ). Naime, ratni veterani s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP) imali su značajno

( $p=0,001$ ; Tukeyjev test), odnosno dvostruko veći broj ukupnih bodova na PANSS skali nego sve ostale ispitivane skupine: ratni veterani s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratni veterani s PTSP-om, i ratni veterani s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima. S obzirom na to da ukupan broj bodova na PANSS skali upućuje na prisutnost psihotičnih simptoma, taj je nalaz uputio na zaključak da veterani s psihotičnim PTSP-om imaju najjače izražene pozitivne, negativne, opće psihopatološke i dodatne simptome.

### 1.3. Prikaz broja bodova na HAMD skali kod ratnih veterana s PTSP-om

**Slika 1.3.** Broj bodova na HAMD skali između ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), i ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradama. \*  $p=0,001$  prema svim ostalim skupinama; \*\*  $p=0,001$  prema svim ostalim skupinama (Tukeyjev test).

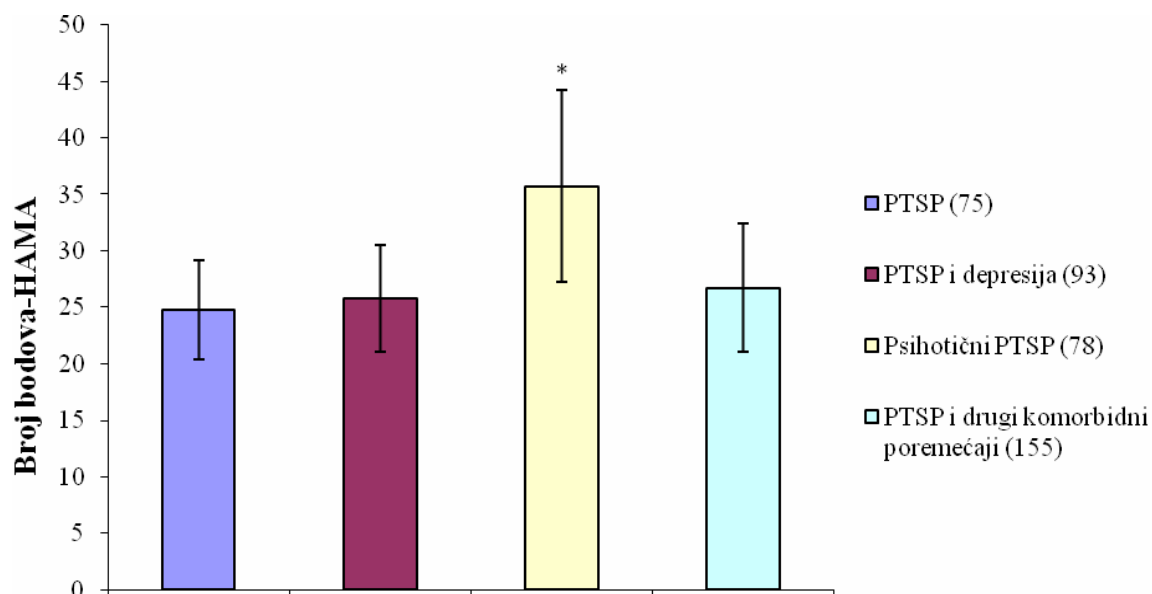


Također je određeni dio (23%) ispitanika s PTSP-om razvio komorbidnu depresiju te su radi toga svi veterani evaluirani i pomoću broja bodova na HAMD skali. Slika 1.3. prikazuje ukupan broj bodova na HAMD skali kod ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), i ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima. Broj bodova na HAMD skali značajno se razlikovao ( $F=156,843$ ;  $df=3,397$ ;  $p=0,001$ ) među ispitivanim skupinama. Ratni veterani s PTSP-om imali su značajno niži ( $p=0,001$ ; Tukeyjev test) broj ukupnih bodova na HAMD skali nego ratni veterani s PTSP-om

i komorbidnom depresijom, ratni veterani s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), i ratni veterani s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima. Ratni veterani s PTSP-om i komorbidnom depresijom i ratni veterani s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP) imali su značajno ( $p=0,001$ ; Tukeyev test) veći broj bodova na HAMD skali nego ostali ratni veterani. Taj je nalaz uputio na zaključak da su veterani s PTSP-om i komorbidnom depresijom i ratni veterani s PTSP-om i komorbidnom psihozom imali više depresivnih simptoma nego druge dvije skupine ispitanika.

#### 1.4. Prikaz broja bodova na HAMA skali kod ratnih veterana s PTSP-om

**Slika 1.4.** Broj bodova na HAMA skali između ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), i ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradama. \*  $p=0,001$  prema svim ostalim skupinama (Tukeyjev test).



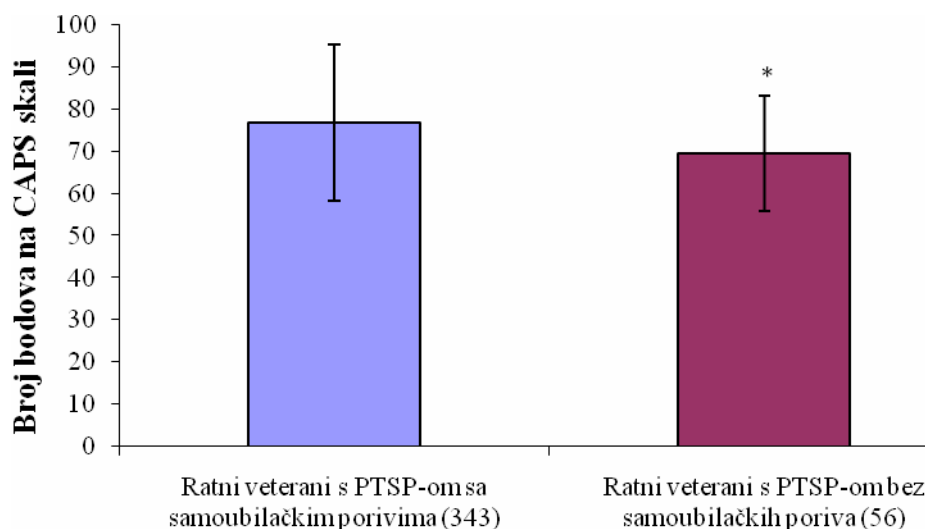
Simptomi anksioznosti su sastavni dio kliničke slike PTSP-a. Radi toga su svi ratni veterani evaluirani i pomoću broja bodova na HAMA skali. Na Slici 1.4. je prikazan ukupan broj bodova na skali HAMA kod ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP) i ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima. Postojale su značajne ( $F=56,888$ ;  $df=3,397$ ;  $p=0,001$ ) razlike u broju bodova na HAMA skali između ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP) i ratnih veterana s PTSP-

om i drugim komorbidnim poremećajima. Ratni veterani s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP) imali su najveći broj bodova na HAMA skali i taj je broj bio značajno veći ( $p=0,001$ ; Tukeyjev test) od broja ukupnih bodova na HAMA skali kod ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om, i ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima. Taj je rezultat pokazao kako su veterani s psihotičnim PTSP-om razvili i anksiozne simptome i to u većoj mjeri nego sve druge skupine ispitanika.

## 2. Prikaz samoubilačkih poriva u ratnih veterana s PTSP-om i kliničkih skala (CAPS, PANSS, HAMD, HAMA)

### 2.1. Prikaz broja bodova na CAPS skali u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima i bez samoubilačkih poriva

**Slika 2.1.** Broj bodova na CAPS skali između svih ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima i bez samoubilačkih poriva. Samoubilački porivi su određeni prema broju bodova na HAMD skali (pitanje o samoubojstvu). Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradama. \*  $p=0,001$  prema veteranima sa samoubilačkim porivima (Tukeyjev test).

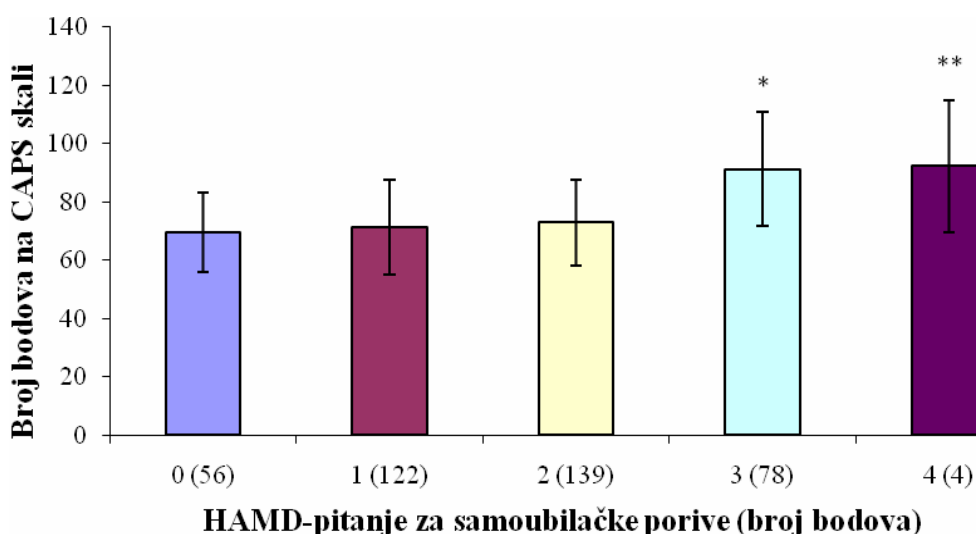


Ratni veterani podijeljeni su prema bodovima na pitanju 3 HAMD skale, u one bez samoubilačkih poriva (one s 0 bodova) i one sa samoubilačkim porivima (s brojem bodova od 1 do 4). Na Slici 2.1. su prikazani brojevi bodova na CAPS skali u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima i bez njih. Broj bodova na CAPS skali značajno ( $F=8,421$ ;  $df=1,398$ ;  $p=0,004$ ) se razlikovao između ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima i bez samoubilačkih poriva. Ratni veterani s PTSP-om bez samoubilačkih poriva

imali su značajno ( $p=0,004$ ; Tukeyjev test) niži broj bodova na CAPS skali nego ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima. Ti su rezultati pokazali da veterani s PTSP-om bez samoubilačkih poriva imaju manje traumatskih simptoma nego veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima.

## 2.2. Prikaz broja bodova na CAPS skali u ratnih veterana s PTSP-om prema pitanju 3 HAMD skale

**Slika 2.2.** Broj bodova na CAPS skali u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima. Samoubilački porivi su određeni prema broju bodova na HAMD skali (pitanje o samoubojstvu) i ratni veterani s PTSP sa samoubilačkim porivima su podijeljeni na one s 1. bodom, 2 boda, 3 boda ili 4 boda. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradama. \*  $p=0,009$  prema ratnim veteranima s PTSP-om bez samoubilačkih poriva; \*  $p=0,016$  prema ratnim veteranima sa samoubilačkim porivima s 1. bodom; \*  $p=0,033$  prema ratnim veteranima sa samoubilačkim porivima s 2 boda; \*\*  $p < 0,001$  prema ratnim veteranima s PTSP-om bez samoubilačkih poriva, ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 1. bodom ili ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 2 boda (Tukeyjev test).



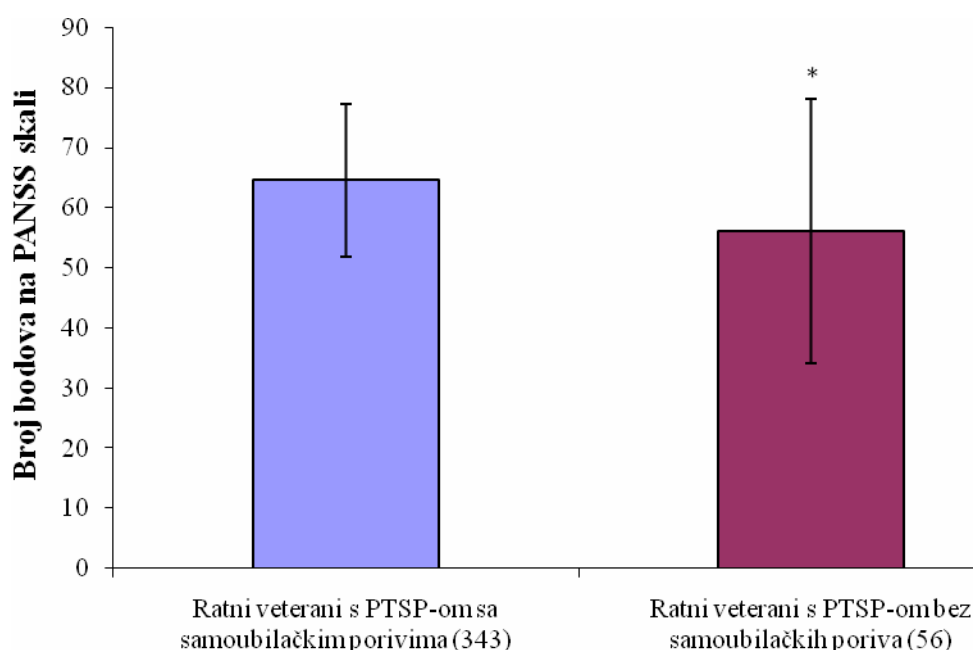
Kada su ratni veterani s PTSP-om podijeljeni prema bodovima na pitanju 3 HAMD skale, u ratne veterane s PTSP-om bez samoubilačkih poriva (one s 0 bodova) i ratne veterane sa samoubilačkim porivima, koji su imali 1 bod, 2 boda, 3 boda ili 4 boda, njihov se broj bodova na CAPS skali značajno ( $F=24,919$ ;  $df=4,395$ ;  $p=0,001$ ) razlikovao. Naime, najveći broj bodova na CAPS skali uočen je kod ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima koji su imali 4 i 3 boda na HAMD skali, dok su ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 2 boda ili s 1. bodom na HAMD skali imali niži broj bodova, a



veterani s PTSP-om bez samoubilačkih poriva imali su najniži broj bodova na CAPS skali. Ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 4 boda imali su značajno veći broj bodova na CAPS skali nego ratni veterani s PTSP-om bez samoubilačkih poriva s 0 bodova ( $p=0,009$ ; Tukeyjev test), ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 1. bodom ( $p=0,016$ ; Tukeyjev test), ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 2 boda ( $p=0,033$ ; Tukeyjev test). Ista je značajnost pronađena i kod ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 3 boda jer je ta skupina također imala značajno ( $p=0,001$ ; Tukeyjev test) veći broj bodova na CAPS skali nego ratni veterani s PTSP-om bez samoubilačkih poriva s 0 bodova, ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 1 bodom ili ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 2 boda. Svi su ti rezultati uputili na zaključak da su veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima razvili značajno više traumatskih simptoma nego veterani s PTSP-om bez samoubilačkih poriva.

### 2.3. Prikaz broja bodova na PANSS skali u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima i bez samoubilačkih poriva

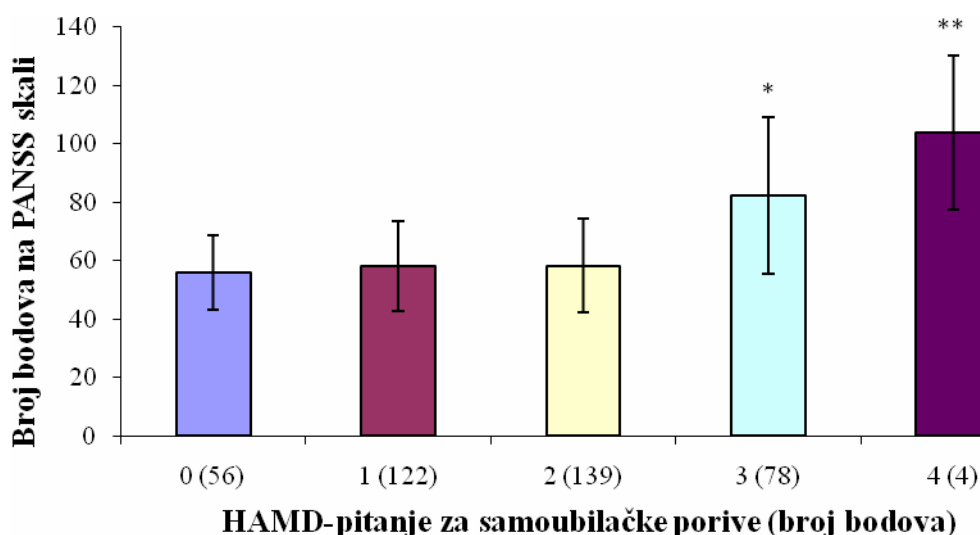
**Slika 2.3.** Broj bodova na PANSS skali između svih ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima i bez samoubilačkih poriva. Samoubilački porivi određeni su prema broju bodova na HAMD skali (pitanje o samoubojstvu). Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradama. \*  $p=0,005$  prema veteranima sa samoubilačkim porivima (Tukeyjev test).



Broj bodova na PANSS skali u ratnih veterana podijeljenih prema bodovima na pitanju 3 HAMD skale, u ratne veterane s PTSP-om bez samoubilačkih poriva (one s 0 bodova) i ratne veterane s PTSP-om sa samoubilačkim porivima (s brojem bodova od 1 do 4) prikazan je na slici 2.3. Ukupan broj bodova na PANSS skali bio je značajno ( $F=7,843$ ;  $df=1,398$ ;  $p=0,005$ ) različit između ratnih veterana s PTSP-om bez samoubilačkih poriva i ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima. Ratni veterani s PTSP-om bez samoubilačkih poriva imali su značajno ( $p=0,005$ ; Tukeyjev test) manji broj bodova na PANSS skali nego ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima. Dakle, veterani s PTSP-om bez samoubilačkih poriva imali su manje svih simptoma (pozitivnih, negativnih, općih psihopatoloških i dodatnih) mjerenih PANSS skalom nego veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima.

#### 2.4. Prikaz broja bodova na PANSS skali u ratnih veterana s PTSP-om prema pitanju 3 HAMD skale

**Slika 2.4.** Broj bodova na PANSS skali u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima. Samoubilački porivi su određeni prema broju bodova na HAMD skali (pitanje o samoubojstvu) i ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima su podijeljeni na one s 1. bodom, 2 boda, 3 boda ili 4 boda. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradama. \*  $p=0,001$  prema svim ostalim skupinama; \*\*  $p=0,001$  prema svim ostalim skupinama (Tukeyjev test).

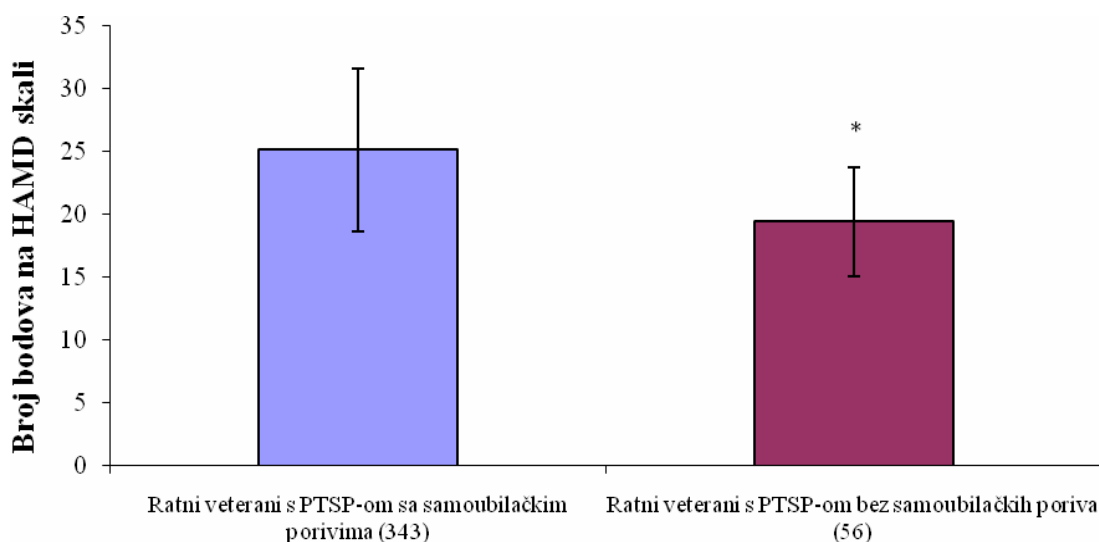


Prema broju bodova na pitanju 3 o samoubilačkim porivima, na PANSS skali, ratni veterani s PTSP-om su razvrstani u one bez samoubilačkih poriva (one s 0 bodova) i one sa samoubilačkim porivima, koji su imali 1 bod, 2 boda, 3 boda ili 4 boda. Njihov broj bodova

na PANSS skali bio je značajno ( $F=36,323$ ;  $df=4,395$ ;  $p=0,001$ ) različit jer su veterani s 4 i sa 3 boda na PANSS skali imali najveći broj bodova na PANSS skali. Ratni veterani sa samoubilačkim porivima s 4 boda i ratni veterani sa samoubilačkim porivima s 3 boda imali su značajno ( $p=0,001$ ; Tukeyev test) veći broj bodova na PANSS skali nego ratni veterani bez samoubilačkih poriva s 0 bodova, ili ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 1. bodom, ili ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 2 boda. Broj bodova na PANSS skali također se značajno razlikovao između ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 4 ili 3 boda jer su veterani s 4 boda imali značajno ( $p=0,046$ ; Tukeyev test) viši broj bodova na PANSS skali od veterana s 3 boda. Ti su rezultati pokazali da je veći broj samoubilačkih simptoma, tj. bodova koji mjere samoubilačke porive bio povezan s većim brojem bodova koji određuju pozitivne, negativne, opće psihopatološke i dodatne simptome mjerenih skalom PANSS.

## 2.5. Prikaz broja bodova na HAMD skali u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima i bez samoubilačkih poriva

**Slika 2.5.** Broj bodova na HAMD skali između svih ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima i bez samoubilačkih poriva. Samoubilački porivi određeni su prema broju bodova na HAMD skali (pitanje o samoubojstvu). Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradama. \*  $p=0,001$  prema veteranima sa samoubilačkim porivima (Tukeyjev test).

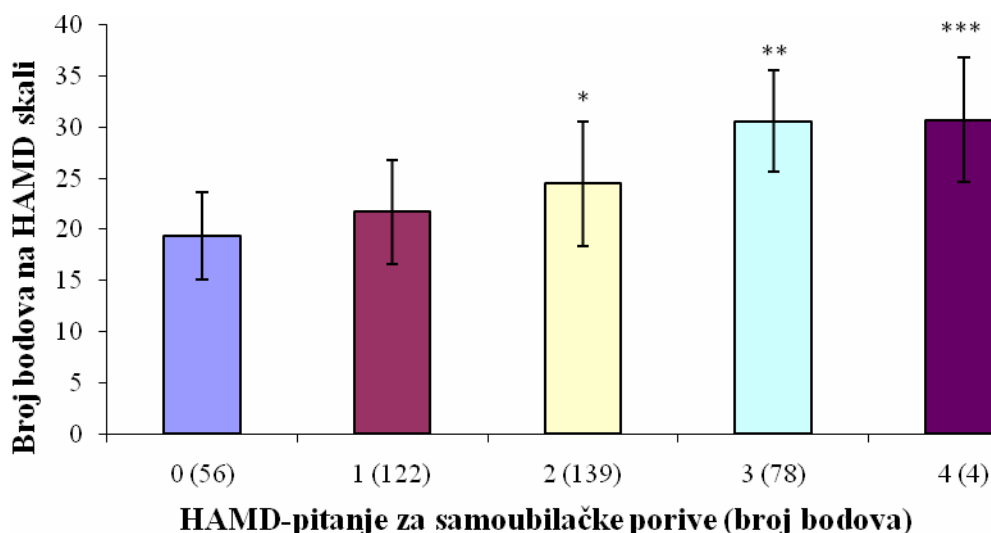


Ratni veterani s PTSP-om značajno su se razlikovali u broju bodova na HAMD skali, kad su bili podijeljeni prema samoubilačkim porivima, tj. prema bodovima na pitanju 3 HAMD skale, u ratne veterane s PTSP-om bez samoubilačkih poriva (one s 0 bodova) i ratne veterane s PTSP-om sa samoubilačkim porivima (s brojem bodova od 1 do 4). Broj bodova

na HAMD skali bio je značajno ( $F=40,711$ ;  $df=1,398$ ;  $p=0,001$ ) različit između ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima i bez samoubilačkih poriva. Očekivano, ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima imali su značajno ( $p=0,001$ ; Tukeyjev test) veći broj bodova na HAMD skali, dakle veći broj depresivnih simptoma, nego ratni veterani s PTSP-om bez samoubilačkih poriva.

## 2.6. Prikaz broja bodova na HAMD skali u ratnih veterana s PTSP-om prema pitanju 3 HAMD skale

**Slika 2.6.** Broj bodova na HAMD skali u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima. Samoubilački porivi određeni su prema broju bodova na HAMD skali (pitanje o samoubojstvu) i ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima su podijeljeni na one sa 1. bodom, 2 boda, 3 boda ili 4 boda. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradama. \*  $p=0,001$  prema ratnim veteranima s PTSP-om bez samoubilačkih poriva i prema ratnim veteranima s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 1. bodom; \*\*  $p=0,001$  prema ratnim veteranima bez samoubilačkih poriva i prema ratnim veteranima sa samoubilačkim porivima s 1. ili 2 boda; \*\*\*  $p=0,001$  prema ratnim veteranima s PTSP-om bez samoubilačkih poriva i prema ratnim veteranima s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 1. bodom (Tukeyjev test).

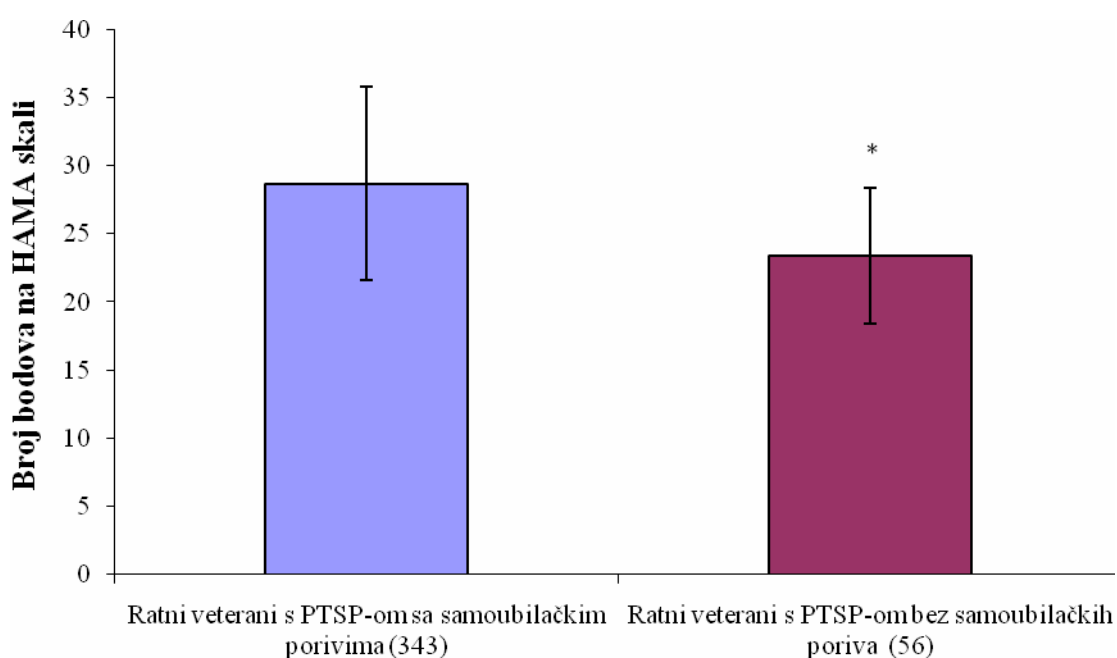


Slika 2.6. prikazuje broj bodova na HAMD skali kod ratnih veterana s PTSP-om podijeljenih na ratne veterane s PTSP-om bez samoubilačkih poriva (one s 0 bodova) i ratne veterane s PTSP-om sa samoubilačkim porivima, koji su imali 1 bod, 2 boda, 3 boda ili 4 boda. Postojale su značajne ( $F=48,053$ ;  $df=4,395$ ;  $p=0,001$ ) razlike u broju bodova na HAMD skali između skupina jer je broj bodova na HAMD skali bio izravno povezan sa stupnjevima

samoubilačkih poriva. Prema tome ispitanici s 4 ili 3 boda imali su najveći broj bodova na HAMD skali, koji se smanjivao s manjim brojem samoubilačkih simptoma i bio najniži kod ratnih veterana s PTSP-om bez samoubilačkih poriva. Tako su ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 4 boda imali značajno ( $p=0,001$ ; Tukeyjev test) veći broj bodova na HAMD skali nego ratni veterani s PTSP-om bez samoubilačkih poriva ili ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 1. bodom; ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 3 boda imali su značajno ( $p=0,001$ ; Tukeyjev test) veći broj bodova na HAMD skali nego ratni veterani s PTSP-om bez samoubilačkih poriva ili ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 1. bodom ili s 2 boda, dok su ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 2 boda imali značajno ( $p=0,001$ ; Tukeyjev test) veći broj bodova na HAMD skali nego ratni veterani s PTSP-om bez samoubilačkih poriva ili ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 1. bodom. Dakle, svi ti rezultati pokazuju kako je veći broj samoubilačkih simptoma povezan s većim brojem depresivnih simptoma u veterana s PTSP-om.

### 2.7. Prikaz broja bodova na HAMA skali u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima i bez samoubilačkih poriva

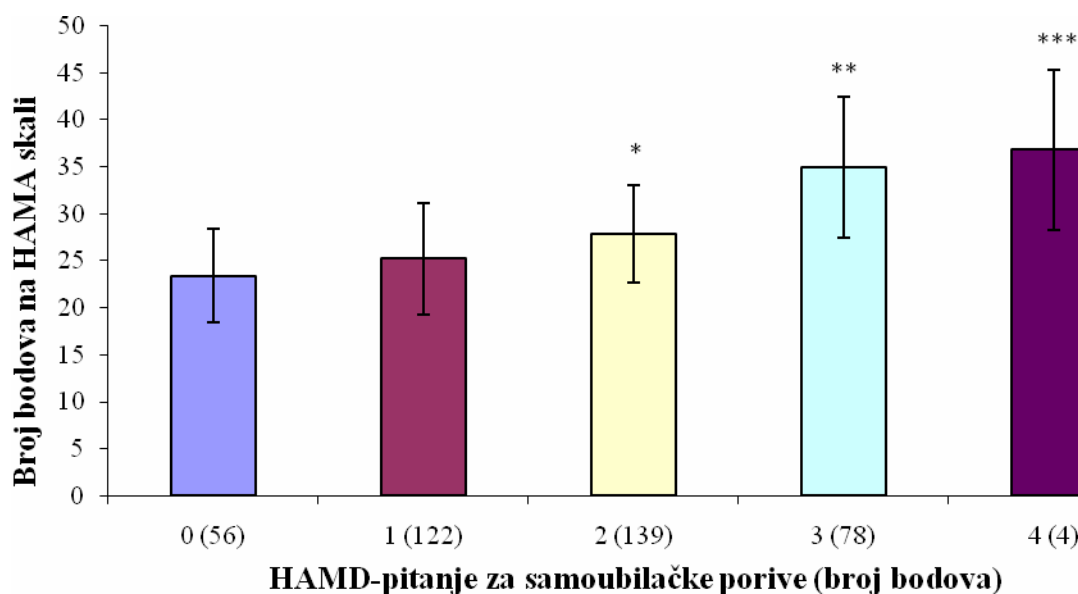
**Slika 2.7.** Broj bodova na HAMA skali između svih ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima i bez samoubilačkih poriva. Samoubilački porivi određeni su prema broju bodova na HAMD skali (pitanje o samoubojstvu). Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradama. \*  $p=0,001$  prema ratnim veteranima s PTSP-om sa samoubilačkim porivima (Tukeyjev test).



U ratnih veterana podijeljenih prema bodovima na pitanju 3 HAMD skale, u ratne veterane s PTSP-om bez samoubilačkih poriva (one s 0 bodova) i ratne veterane s PTSP-om sa samoubilačkim porivima (s brojem bodova od 1 do 4) prikazan je broj bodova na HAMA skali. Ukupan broj bodova na HAMA skali značajno ( $F=28,410$ ;  $df=1,398$ ;  $p=0,001$ ) se razlikovao između ratnih veterana s PTSP-om bez samoubilačkih poriva i ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima. Ratni veterani s PTSP-om bez samoubilačkih poriva imali su značajno ( $p=0,001$ ; Tukeyjev test) niži broj bodova na HAMA skali, i niži broj anksioznih simptoma nego ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima.

## 2.8. Prikaz broja bodova na HAMA skali u ratnih veterana s PTSP-om prema pitanju 3 HAMD skale

**Slika 2.8.** Broj bodova na HAMA skali u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima. Samoubilački porivi određeni su prema broju bodova na HAMD skali (pitanje o samoubojstvu) i ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima su podijeljeni na one s 1. bodom, 2 boda, 3 boda ili 4 boda. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradama. \*  $p=0,001$  prema ratnim veteranima s PTSP-om bez samoubilačkih poriva i prema ratnim veteranima s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 1. bodom; \*\*  $p=0,001$  prema ratnim veteranima bez samoubilačkih poriva i prema ratnim veteranima sa samoubilačkim porivima s 1 ili 2 boda; \*\*\*  $p=0,001$  prema ratnim veteranima s PTSP-om bez samoubilačkih poriva i prema ratnim veteranima s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 1. ili 2 boda (Tukeyjev test).



Broj bodova na HAMA skali značajno ( $F=24,919$ ;  $df=4,395$ ;  $p=0,001$ ) se razlikovao i kod ratnih veterana s PTSP-om podijeljenih prema samoubilačkim porivima na ratne veterane

s PTSP-om bez samoubilačkih poriva (one s 0 bodova) i na ratne veterane s PTSP-om sa samoubilačkim porivima, koji su imali 1 bod, 2 boda, 3 boda ili 4 boda. Broj bodova na HAMA skali bio je inverzno povezan sa stupnjevima samoubilačkih poriva, te su ispitanici s 4 boda imali najveći, a ratni veterani s PTSP-om bez samoubilačkih poriva najniži broj bodova na HAMA skali. Ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 4 boda imali su značajno veći broj bodova na HAMA skali nego ratni veterani s PTSP-om bez samoubilačkih poriva ili ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 1. bodom ( $p=0,001$ ; Tukeyjev test), ili ratni veterani s PTSP sa samoubilačkim porivima s 2 boda ( $p=0,003$ ; Tukeyjev test), dok su ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 3 boda imali značajno veći broj bodova na HAMA skali nego ratni veterani s PTSP-om bez samoubilačkih poriva, ili ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 1. bodom ili s 2 boda ( $p=0,001$ ; Tukeyjev test). Ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 2 boda imali su značajno veći broj bodova na HAMA skali nego ratni veterani s PTSP-om bez samoubilačkih poriva ( $p=0,001$ ; Tukeyjev test) ili ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 1. bodom ( $p=0,004$ ; Tukeyjev test).

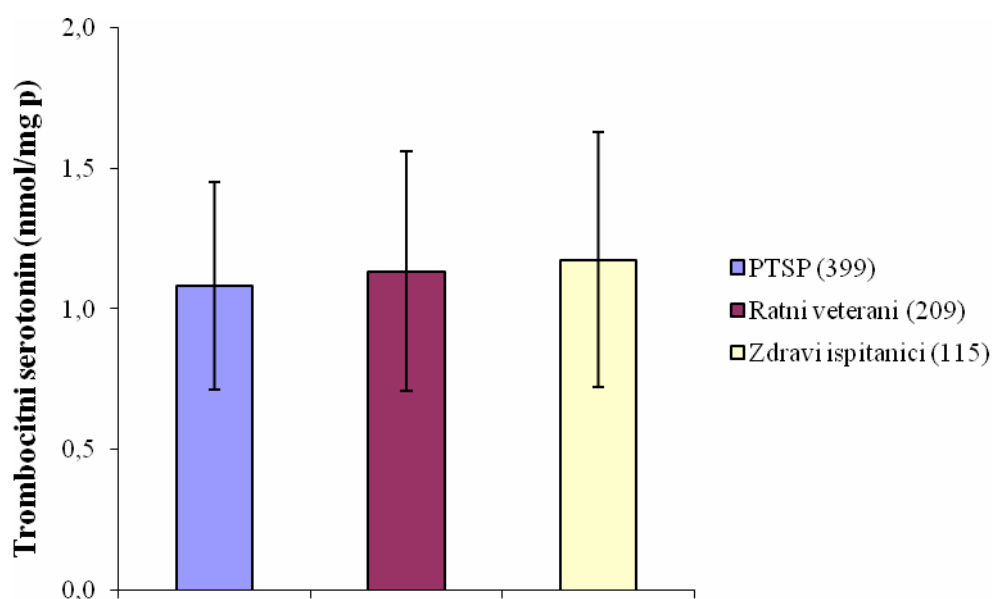
### **3. Prikazi koncentracija trombocitnog 5-HT-a**

#### **3.1. Prikaz koncentracije trombocitnog 5-HT-a u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika**

**Slika 3.1.** Koncentracija trombocitnog 5-HT-a u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradama.

Koncentracija trombocitnog 5-HT-a između ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika nije se značajno razlikovala unutar ispitivanih skupina ( $F=2,910$ ;  $df=2;718$ ;  $p=0,055$ ; jednosmjerna ANOVA). Naime, nisu pronađene značajne razlike u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a između skupina svih veterana s PTSP-om, zdravih kontrolnih ispitanika i ratnih veterana koji su imali slično borbeno iskustvo, a nisu razvili PTSP.

Budući da je razlika u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a bila granično značajna ( $p=0,055$ ; jednosmjerna ANOVA), da bismo istražili razlikuje li se koncentracija trombocitnog 5-HT-a između ratnih veterana s PTSP-om i ratnih veterana koji su bili izloženi sličnom traumatskom iskustvu, a nisu razvili PTSP, usporedili smo njihovu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a pomoću jednosmjerne ANOVA-e.

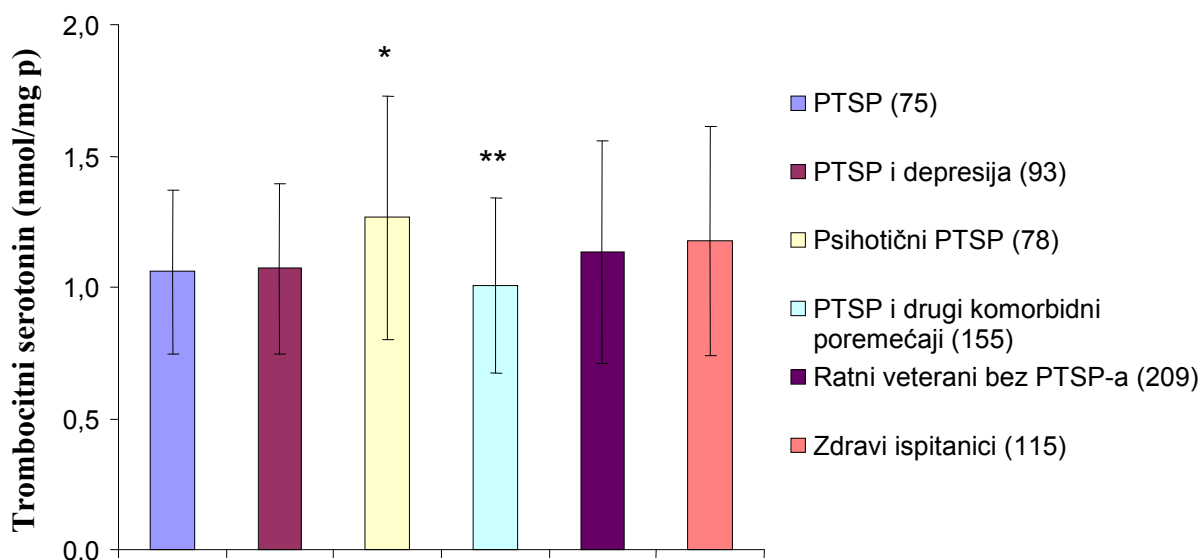


ANOVA ( $F=1,924$ ;  $df=1,280$ ;  $p=0,167$ ) je pokazala da nema značajnih razlika između tih dviju skupina ispitanika. Usporedili smo, također, i koncentraciju trombocitnog 5-HT-a između ratnih veterana s PTSP-om i zdravih ispitanika, koji nisu bili izloženi borbenom iskustvu, i jednosmjerna je ANOVA ( $F=3,786$ ;  $df=1,186$ ;  $p=0,053$ ) pokazala nedostatak značajnih razlika u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a između tih dviju skupina ispitanika. Prema tome, naši su rezultati pokazali da se koncentracija trombocitnog 5-HT-a ne razlikuje značajno među ratnim veteranima s PTSP-om, ranim veteranima bez PTSP-a i zdravih ispitanika.

### **3.2. Prikaz koncentracije trombocitnog 5-HT-a u svih ratnih veterana s PTSP-om podijeljenih na ratne veterane s PTSP-om sa ili bez komorbidnih poremećaja, ratne veterane bez PTSP-a i zdrave ispitanike**

**Slika 3.2.** Koncentracija trombocitnog 5-HT-a u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), i ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradama. \*  $p=0,017-0,001$  prema veteranima s PTSP-om, ratnim veteranima s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnim veteranima s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), i ratnim veteranima s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima; \*\*  $p=0,007-0,001$  prema zdravim ispitanicima i ratnim veteranima bez PTSP-a (Tukeyjev test).





Koncentracija trombocitnog 5-HT-a značajno se ( $F=5,725$ ;  $df=5,715$ ;  $p=0,001$ ) razlikovala između ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihoteični PTSP), ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika.

Unutar ispitivanih skupina koncentracija trombocitnog 5-HT-a bila je značajno viša u ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihoteični PTSP) nego u ratnih veterana s PTSP-om ( $p=0,017$ ; Tukeyjev test), ili ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom ( $p=0,017$ ; Tukeyjev test), ili ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima ( $p=0,001$ ; Tukeyjev test). Ratni veterani s PTSP-om i i drugim komorbidnim poremećajima imali su značajno nižu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a nego zdravi ispitanici ( $p=0,007$ ; Tukeyjev test) ili ratni veterani bez PTSP-a ( $p=0,030$ ; Tukeyjev test). Koncentracija trombocitnog 5-HT-a nije se značajno razlikovala među ostalim ispitivanim skupinama. Naime, nisu pronađene značajne razlike u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a između ratnih veterana s PTSP-om, prema ratnim veteranima s PTSP-om i komorbidnom depresijom ( $p=1,000$ ; Tukeyjev test), ili prema ratnim veteranima s PTSP-om i i drugim komorbidnim poremećajima ( $p=0,941$ ; Tukeyjev test), ili između ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom i ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima ( $p=0,818$ ; Tukeyjev test).

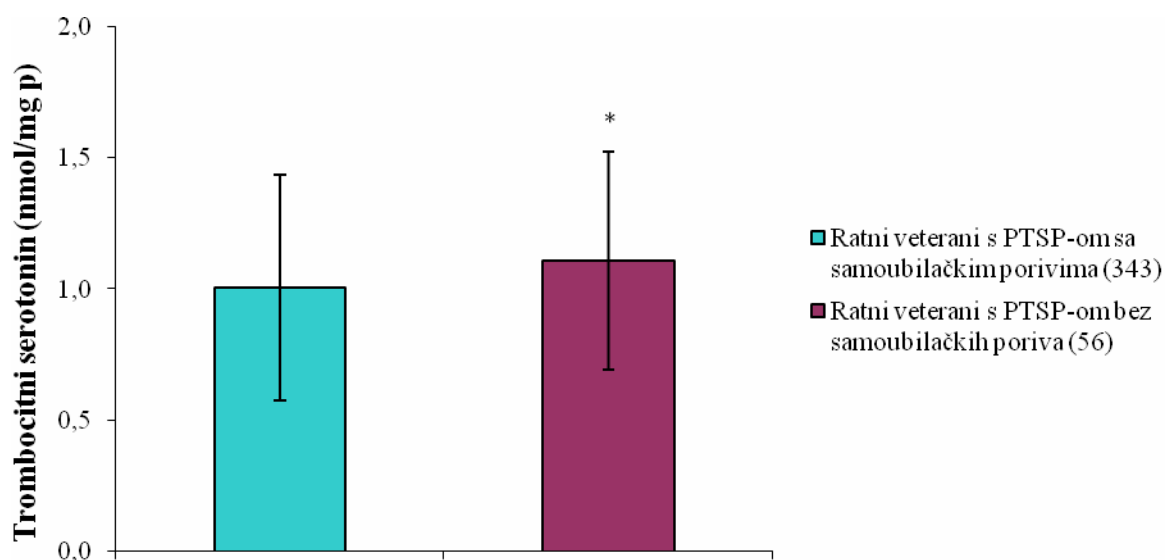
Nije bilo značajnih razlika u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a između ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihoteični PTSP) i zdravih ispitanika ( $p=0,644$ ; Tukeyjev test), ili ratnih veterana bez PTSP-a ( $p=0,123$ ; Tukeyjev test). Nisu pronađene niti značajne razlike u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a između zdravih

ispitanika i ratnih veterana bez PTSP-a ( $p=0,940$ ; Tukeyev test), ili ratnih veterana s PTSP-om ( $p=0,345$ , Tukeyjev test), ili ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom ( $p=0,394$ , Tukeyjev test), ili ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP) ( $p=0,644$ ; Tukeyjev test). Koncentracija trombocitnog 5-HT-a nije se značajno razlikovala između ratnih veterana bez PTSP-a i ratnih veterana s PTSP-om ( $p=0,725$ ; Tukeyev test).

Prema tome, ratni veterani s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP) imali su značajno višu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a nego ratni veterani s PTSP-om, ratni veterani s PTSP-om i komorbidnom depresijom i ratni veterani s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima.

### 3.3. Prikaz koncentracije trombocitnog 5-HT-a u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima ili bez samoubilačkih poriva

**Slika 3.3.** Koncentracija trombocitnog 5-HT-a u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima ili veterana bez samoubilačkih poriva. Ratni veterani s PTSP-om bili su podijeljeni prema potpitanju 3 (pitanje o samoubojstvu) na HAMD skali na one bez samoubilačkih poriva, koji su imali 0 bodova, te na one sa samoubilačkim porivima, koji su imali  $1,91 \pm 0,80$  bodova na tom potpitanju o samoubilačkim porivima. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradama. \*  $p=0,032$  prema ratnim veteranima s PTSP-om sa samoubilačkim porivima (Tukeyjev test).



Koncentracija trombocitnog 5-HT-a značajno se ( $F=4,637$ ;  $df=1,314$ ;  $p=0,032$ ) razlikovala između ratnih veterana s PTSP-om koji su bili podijeljeni prema pitanju 3 na HAMD skali u one sa samoubilačkim porivima ili bez samoubilačkih poriva. Naime, ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima, dakle veterani koji su imali  $\geq 1$  bod na

HAMD skali (a to su veterani s 1 do 4 boda), imali su značajno nižu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a nego ratni veterani s PTSP-om bez samoubilačkih poriva, dakle oni ispitanici koji su imali 0 bodova na potpitanju 3 HAMD skale.

Prema tome, naši su rezultati pokazali da se koncentracija trombocitnog 5-HT-a može koristiti kao pokazatelj težih oblika PTSP-a jer su ispitanici s psihotičnim PTSP-om imali značajno višu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a nego svi drugi ratni veterani s PTSP-om (sa komorbidnim poremećajima ili bez drugih komorbidnih poremećaja). Također je pokazano da se snižena koncentracija trombocitnog 5-HT-a može koristiti kao periferni biološki pokazatelj samoubilačkog ponašanja jer su ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima imali značajno nižu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a nego rani veterani s PTSP-om bez samoubilačkih poriva.

#### **4. Prikaz varijanti gena za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR**

##### **4.1. Hardy-Weinbergova ravnoteža**

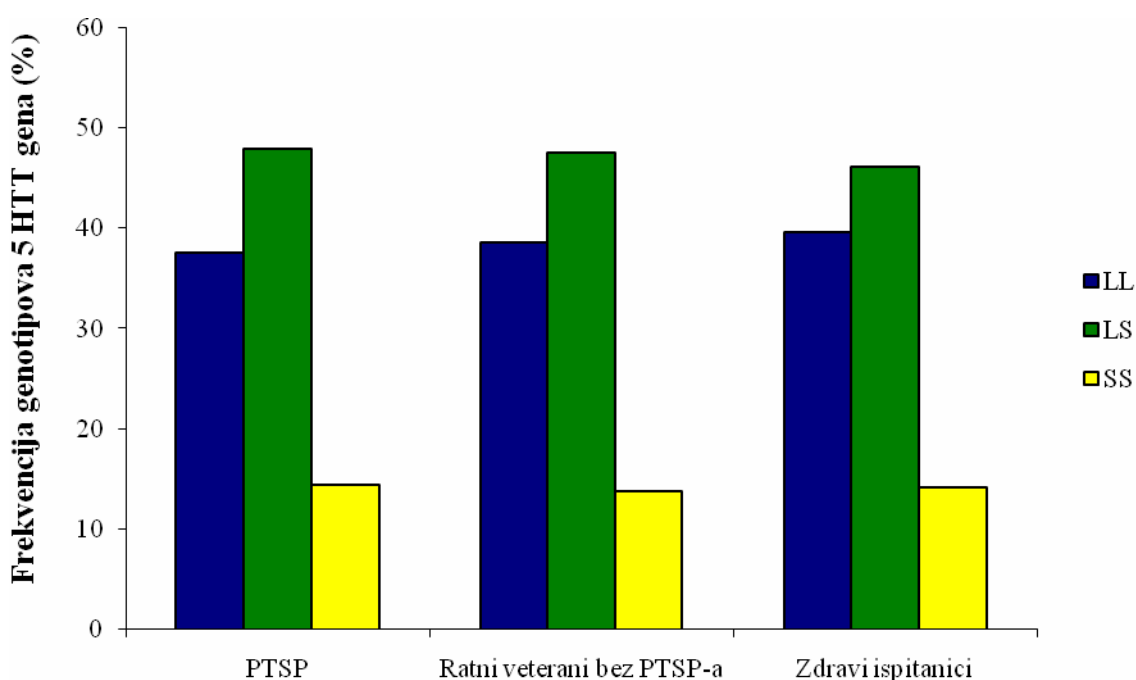
Hardy-Weinbergovom ravnotežom se procjenjuje jesu li promatrani genotipovi, tj. dobivene eksperimentalne vrijednosti, u skladu s Hardy-Weinbergovom ravnotežom. To se procjenjuje pomoću  $\chi^2$ -testa koji pokazuje značajnost odstupanja uočene distribucije od očekivane distribucije. Rezultati ove statističke obrade podataka pokazali su da je promatrana populacija unutar Hardy-Weinbergove ravnoteže jer su sve vrijednosti p bile veće od 0,05. Naime, ako populacija nije u Hardy-Weinbergovoj ravnoteži, tada  $\chi^2$ -test pokazuje da je vrijednost p manja od 0,05.

Distribucija LL, LS i SS genotipova gena za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR kod u ratnih veterana s PTSP-om ( $\chi^2=0,074$ ;  $df=1$ ;  $p=0,781$ ), ratnih veterana bez PTSP-a ( $\chi^2=0,029$ ;  $df=1$ ;  $p=0,864$ ) i zdravih ispitanika ( $\chi^2=0,048$ ;  $df=1$ ;  $p=0,826$ ) bila je u skladu s Hardy-Weinbergovom distribucijom.

Osim toga, kad su veterani s PTSP-om podijeljeni na one sa PTSP-om i komorbidnom depresijom ( $\chi^2=0,703$ ;  $df=1$ ;  $p=0,402$ ), veterane s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP) ( $\chi^2=0,175$ ;  $df=1$ ;  $p=0,676$ ), te na veterane s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima ( $\chi^2=0,045$ ;  $df=1$ ;  $p=0,832$ ), ili na veterane s PTSP-om bez komorbidnih bolesti ( $\chi^2=0,294$ ;  $df=1$ ;  $p=0,588$ ), distribucija LL, LS i SS genotipova gena za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR bila je ponovo usklađena s Hardy-Weinbergovom distribucijom. Naime,  $\chi^2$ -test je pokazao da su sve dobivene p vrijednosti bile veće od 0,05, čime je potvrđeno da promatrani genotipovi nisu odstupali od Hardy-Weinbergove ravnoteže.

#### 4.2. Prikaz frekvencije genotipova gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika

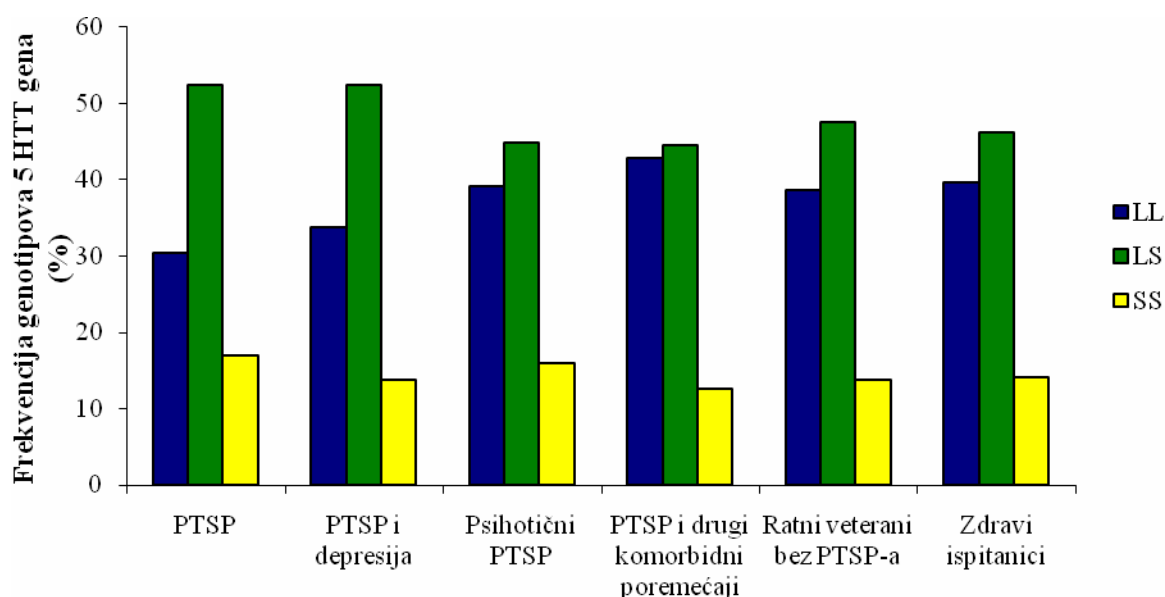
Slika 4.2. Frekvencije genotipova gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika. Pomoću  $\chi^2$  testa praćena je frekvencija LL, LS i SS genotipova, L i S alela ili S nosilaca prema LL homozigotima gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika. Učestalost genotipova izražena je u postotcima.



Distribucija genotipova gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR bila je 123 LL (37,6%), 157 LS (48,0%) i 47 SS (14,4%) u ratnih veterana s PTSP-om, 56 LL (38,6%), 69 LS (47,6%) i 20 SS (13,8%) u ratnih veterana bez PTSP-a, 114 LL (39,6%), 133 LS (46,2%) i 41 SS (14,2%) u zdravih ispitanika. Nisu pronađene značajne razlike ( $\chi^2$  test=0,292; df= 4; p=0,990; snaga statističkog testa=0,064) u pojavljivanju LL, LS i SS genotipa polimorfizma serotoninskog transportera (5-HTTLPR) u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika.

**4.3. Prikaz frekvencije genotipova gena za serotonininski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika**

**Slika 4.3.** Frekvencija genotipova gena za serotonininski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika. Učestalost genotipova izražena je u postocima.



Osim opisanih frekvencija pojavljivanja LL, LS i SS genotipa gena za serotonininski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika, distribucija genotipova bila je 27 LL (33,8%), 31 LS (44,9%) i 11 SS (15,92) u ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), 27 LL (33,7%), 42 LS (52,5%) i 11 SS (13,8%) u ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, te 51 LL (42,9%), 53 LS (44,5%) i 15 SS (12,6%) u ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima. Nije bilo značajnih razlika ( $\chi^2$  test=3,983; df=10; p=0,948; snaga statističkog testa=0,210) u pojavljivanju LL, LS i SS genotipa polimorfizma serotonininskog transportera (5-HTTLPR) između ispitivanih skupina.

Budući da je snaga statističkog testa između svih ispitivanih skupina bila niža od poželjne 0,80, odredili smo frekvenciju pojavljivanja LL, LS i SS genotipa gena za serotonininski transporter s obzirom na 5-HTTLPR posebno između ratnih veterana bez PTSP-

a i ratnih veterana s PTSP-om. Pronađeno je da nema značajne ( $\chi^2$  test=1,255; df=2; p=0,534; snaga statističkog testa=0,149) razlike u frekvenciji pojavljivanja LL, LS i SS genotipa polimorfizma serotoninskog transportera (5-HTTLPR) između ratnih veterana bez PTSP-a i ratnih veterana s PTSP-om.

Frekvencija pojavljivanja LL, LS i SS genotipa gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR određena je također između ratnih veterana bez PTSP-a i svih ratnih veterana s PTSP-om (skupina ratnih veterana s PTSP-om bez komorbiditeta i skupina ratnih veterana s PTSP-om i depresijom, psihozom i drugim komorbidnim poremećajima).  $\chi^2$  test je pokazao kako nema značajnih ( $\chi^2$  test=0,054; df=2; p=0,973; snaga statističkog testa=0,053) odstupanja u distribuciji LL, LS i SS genotipa polimorfizma serotoninskog transportera (5-HTTLPR) među istraživanim skupinama.

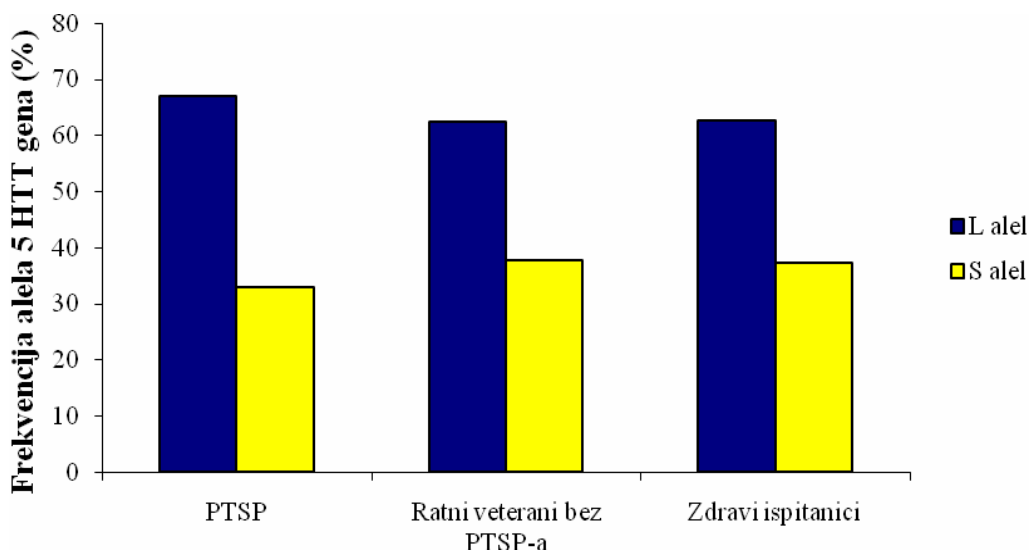
Istražena je frekvencija pojavljivanja LL, LS i SS genotipa gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR unutar skupina ratnih veterana s PTSP-om, tj. između ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, i ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP). Pokazano je da se frekvencija pojavljivanja LL, LS i SS genotipa polimorfizma serotoninskog transportera (5-HTTLPR) ne razlikuje značajno ( $\chi^2$  test=1,489; df=4; p=0,829; snaga statističkog testa=0,133) između ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, i ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP).

Pomoću  $\chi^2$  testa je provjereno mijenja li se frekvencija pojavljivanja LL, LS i SS genotipa gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR unutar ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP) i ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima. Pokazano je da nema značajnih ( $\chi^2$  test=3,716; df=6; p=0,715; snaga statističkog testa=0,245) razlika u frekvenciji LL, LS i SS genotipa polimorfizma serotoninskog transportera (5-HTTLPR) među tim skupinama.

Provjereno je postoje li razlike u frekvenciji pojavljivanja LL, LS i SS genotipa gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR između zdravih ispitanika i ratnih veterana bez PTSP-a. Pokazano je da nema značajnih ( $\chi^2$  test=0,077; df=2; p=0,062; snaga statističkog testa=0,054) razlika u frekvenciji pojavljivanja LL, LS i SS genotipa polimorfizma serotoninskog transportera (5-HTTLPR) između zdravih ispitanika i ratnih veterana bez PTSP-a .

#### 4.4. Prikaz frekvencije alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika.

Slika 4.4. Frekvencija alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika. Učestalost alela izražena je u postocima.



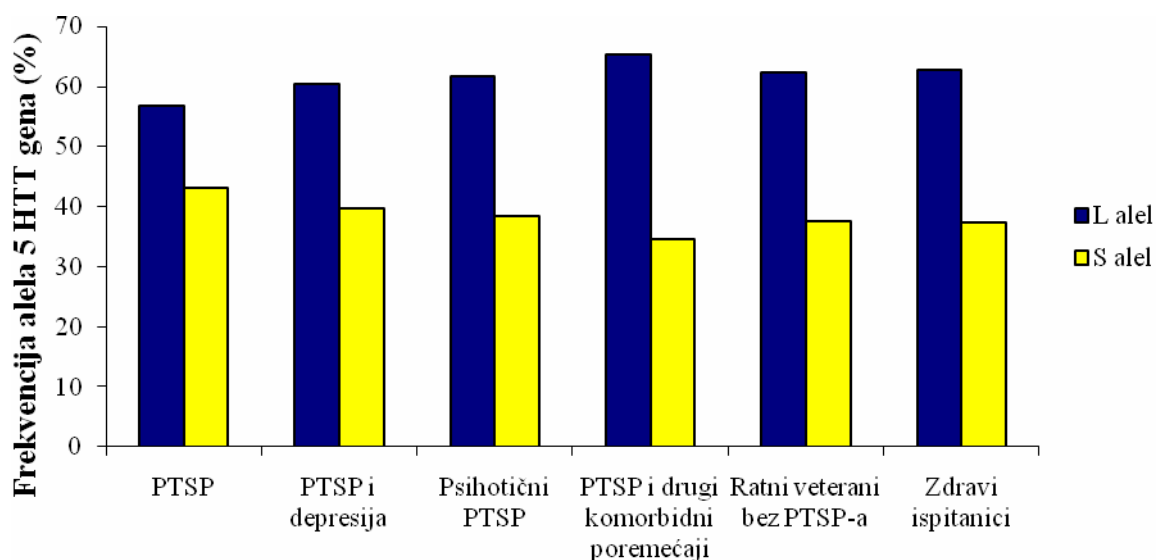
Distribucija L alela bila je 403 (66,9%) i S alela 199 (33,1%) u ratnih veterana s PTSP-om, L alela 181 (62,4%), i S alela 109 (37,6%) u ratnih veterana bez PTSP-a, L alela 361 (62,7%), a S alela 215 (37,3%) u zdravih ispitanika. Nije bilo značajnih razlika ( $\chi^2$  test=2,945; df=2; p=0,229; snaga statističkog testa=0,303) u pojavljivanju L i S alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika.

#### 4.5. Prikaz frekvencije alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika.

Slika 4.5. Frekvencija alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), ratnih veterana s PTSP-om

i drugim komorbidnim poremećajima, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika. Učestalost alela izražena je u postotcima.

Frekvencija pojavljivanja L alela bila je 96 (60,4%), a S alela 63 (39,6%) u ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, L alela 85 (61,6%), i S alela 53 (38,4%) u ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), te L alela 155 (65,4%), i S alela 82 (34,6%) u ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima.



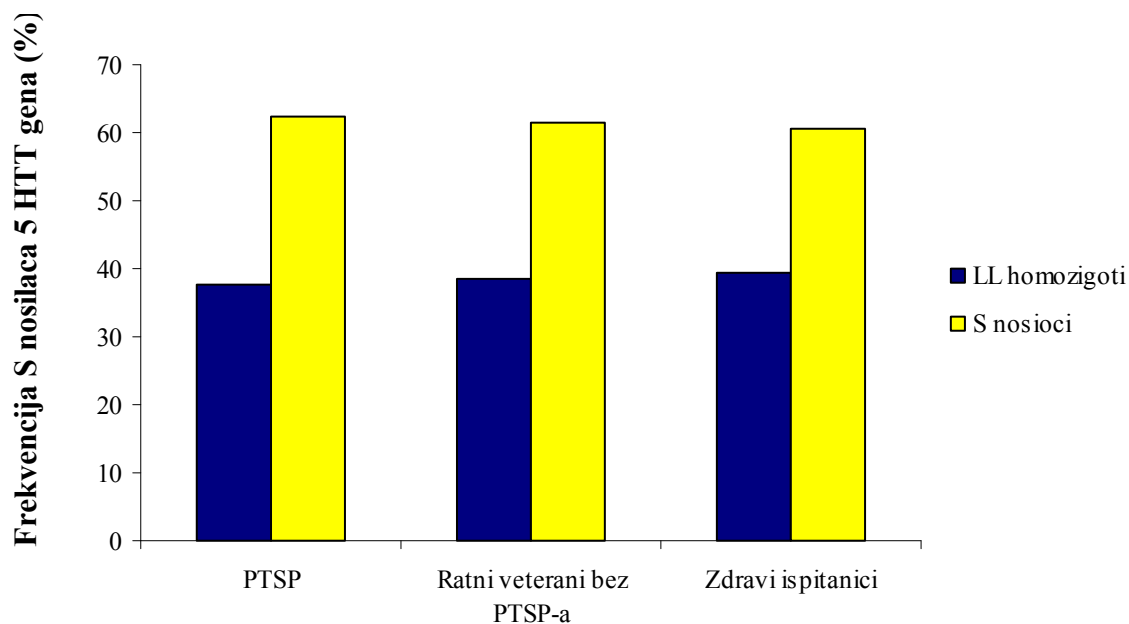
Nisu pronađene značajne razlike u frekvenciji pojavljivanja L alela i S alela ( $\chi^2$  test=2,814; df=5; p=0,729; snaga statističkog testa=0,204) gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR između ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), i ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika.

#### 4.6. Prikaz frekvencije S nosilaca prema LL homozigotima gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika

**Slika 4.6.** Frekvencija S nosilaca (SS + SL genotip) prema LL homozigotima gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika. Učestalost genotipova izražena je u postotcima.

Budući da ima vrlo malo ispitanika sa S alelom ili SS genotipom, svi su ispitanici podijeljeni prema tome jesu li S nosioci (to su ispitanici sa SS i LS genotipom) ili LL homozigoti gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR.



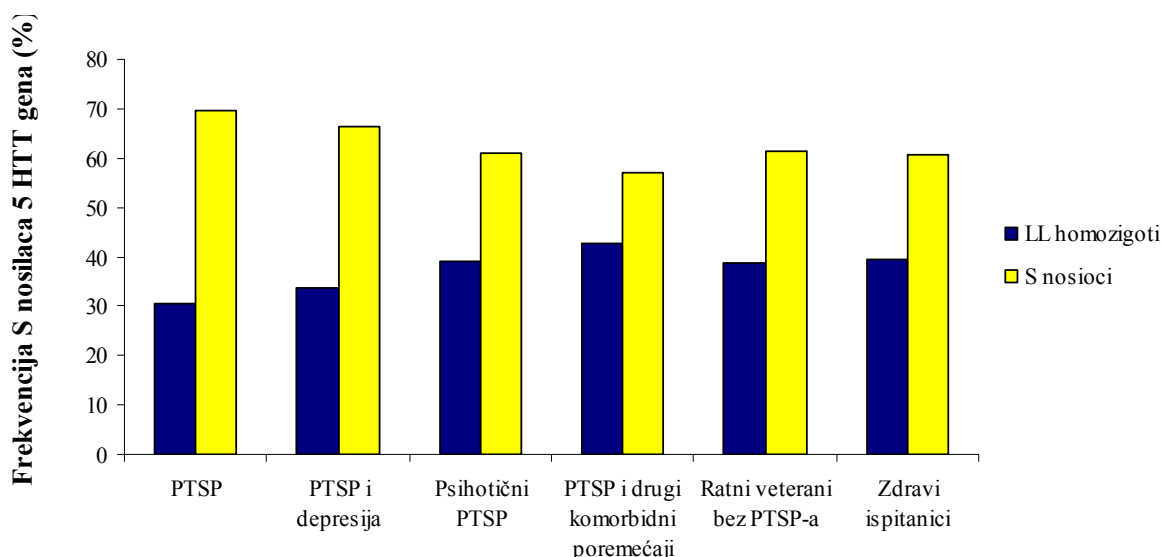


Između ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika nije bilo značajnih razlika ( $\chi^2$  test=0,166; df=2; p=0,921; snaga statističkog testa=0,061) u frekvenciji S nosilaca prema LL homozigotima gena za serotoninški transporter s obzirom na 5-HTTLPR.

#### **4.7. Prikaz frekvencije S nosilaca prema LL homozigotima gena za serotoninški transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika**

**Slika 4.7.** Frekvencija S nosilaca (SS + SL genotip) prema LL homozigotima gena za serotoninški transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika. Učestalost genotipova izražena je u postotcima.

Skupine ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom psihozom (psihotični PTSP), i ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima, ratni veterani bez PTSP-a i zdravi ispitanici, podijeljene su u LL homozigote ili S nosioce (ispitanike sa SS i LS genotipom) gena za serotoninški transporter s obzirom na 5-HTTLPR



Između ispitivanih skupina, podijeljenih u LL homozygote ili S nosioce (ispitanike sa SS i LS genotipom) gena za serotoninški transporter s obzirom na 5-HTTLPR, nisu pronađene značajne razlike u frekvenciji pojavljivanja S nosilaca ili LL homozygota ( $\chi^2$  test=3,382; df=5; p=0,641; snaga statističkog testa=0,242).

## 5. Prikaz samoubilačkog ponašanja i gena za serotoninški transporter s obzirom na 5-HTTLPR

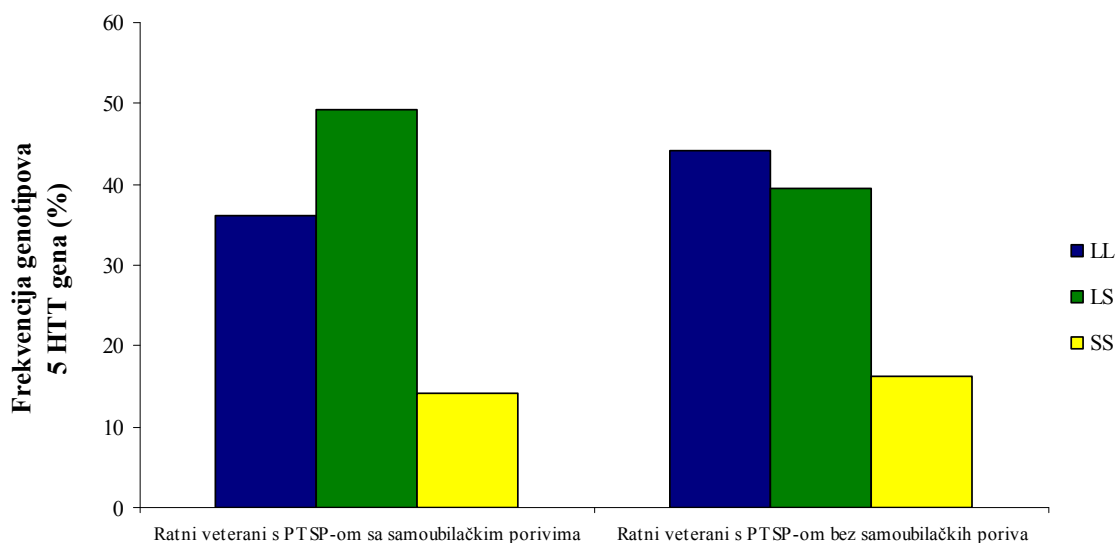
### 5.1. Hardy-Weinbergova ravnoteža

Distribucija LL, LS i SS genotipova gena za serotoninški transporter s obzirom na 5-HTTLPR kod u ratnih veterana s PTSP-om bez samoubilačkih poriva ( $\chi^2=0,873$ ; df=1; p=0,350) ili sa samoubilačkim porivima ( $\chi^2=0,424$ ; df=1; p=0,515) bila je u skladu s Hardy-Weinbergovom distribucijom.

### 5.2. Prikaz frekvencije genotipova gena za serotoninški transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima ili bez samoubilačkih poriva

**Slika 5.2.** Frekvencija genotipova gena za serotoninški transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima ili bez samoubilačkih poriva. Učestalost genotipova izražena je u postocima.

Svi veterani s PTSP-om bili su podijeljeni prema samoubilačkim porivima na one sa samoubilačkim porivima i na one bez samoubilačkih poriva (prema pitanju 3 na skali HAMD).

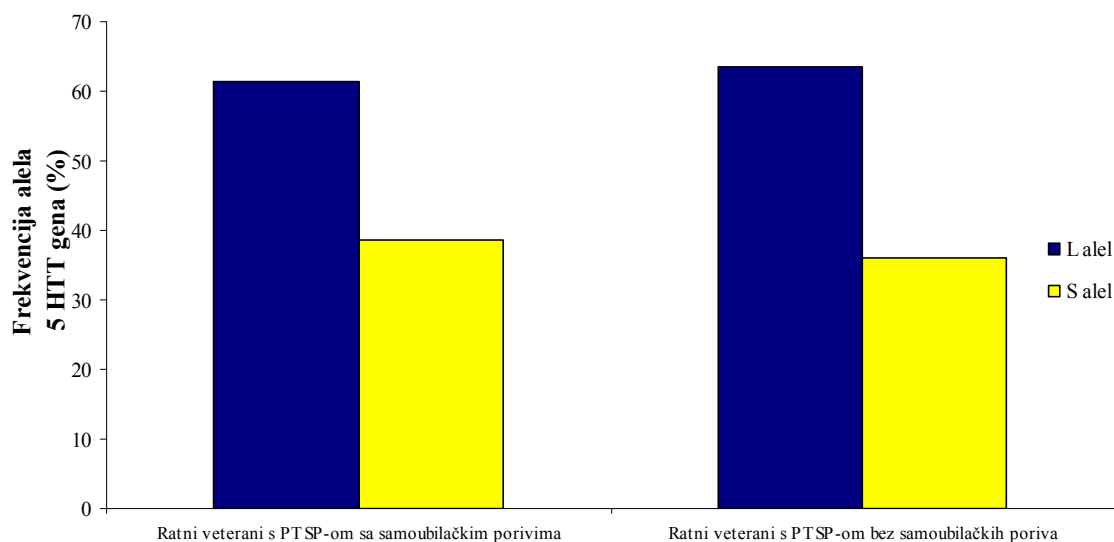


Unutar veterana s PTSP-om podijeljenih na one sa samoubilačkim porivima i na one bez samoubilačkih poriva, frekvencija pojavljivanja LL, LS i SS genotipa gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR nije se značajno razlikovala ( $\chi^2$  test=1,435; df=2; p=0,488; snaga statističkog testa=0,164), Naime, ratni veterani s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s brojem bodova od 1 do 4 na HAMD skali imali su sličnu frekvenciju pojavljivanja LL, LS i SS genotipa gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR kao i ratni veterani s PTSP-om bez samoubilačkih poriva.

### 5.3. Prikaz frekvencije alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima ili bez samoubilačkih poriva

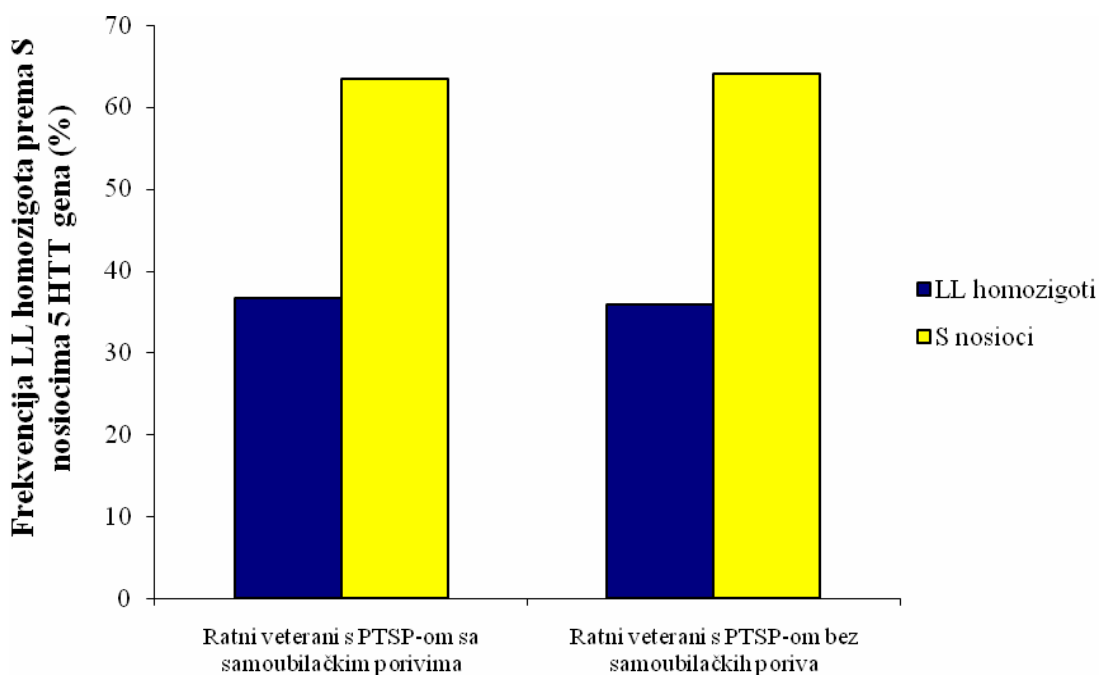
**Slika 5.3.** Frekvencija alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima ili bez samoubilačkih poriva. Učestalost alela izražena je u postotcima.

Također nisu pronađene značajne ( $\chi^2$  test=0,128; df=1; p=0.720; snaga statističkog testa=0.061) razlike između veterana s PTSP-om, podijeljenih prema samoubilačkim porivima na ona sa samoubilačkim porivima ili bez njih (prema pitanju 3 na skali HAMD) u frekvenciji pojavljivanja L i S alela gena za serotoninski transporter obzirom na 5-HTTLPR.



**5.4. Prikaz frekvencije LL homozigota prema S nosiocima gena za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u veterana s PTSP-om podijeljenih na veterane s PTSP-om sa samoubilačkim porivima i bez samoubilačkih poriva**

Slika 5.4. Frekvencija LL homozigota prema S nosiocima (SS + SL genotip) gena za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om podijeljenih prema pitanju 3 HAMD skale na ratne veterane s PTSP-om sa samoubilačkim porivima i bez samoubilačkih poriva. Učestalost genotipova izražena je u postotcima.



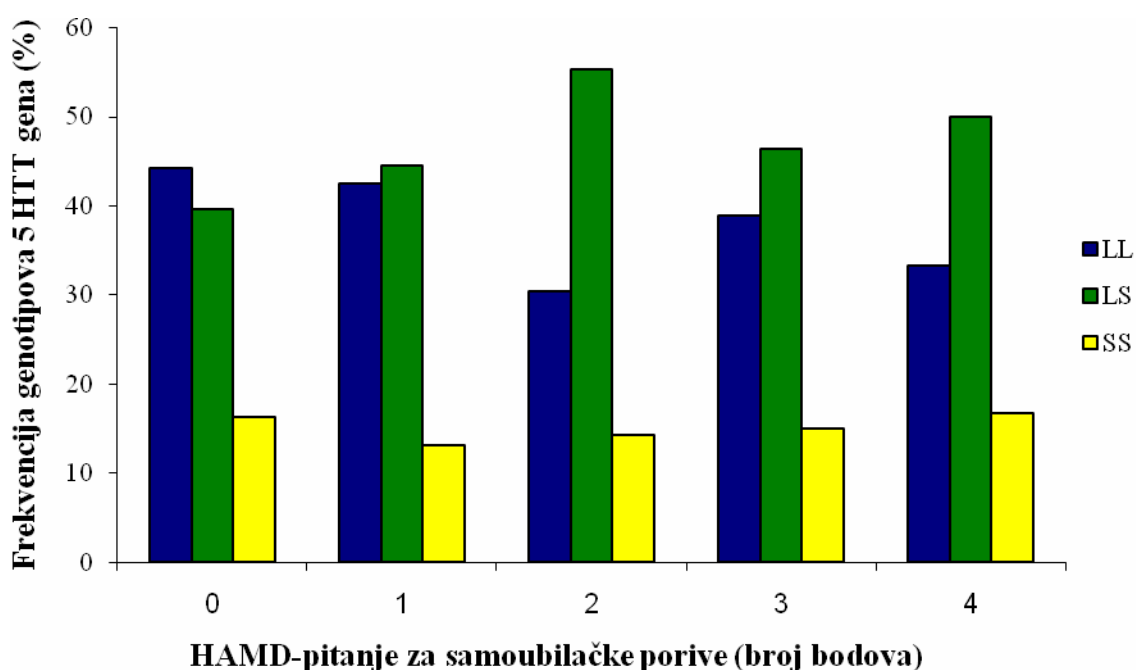
Između skupina ratnih veterana s PTSP-om sa i bez samoubilačkih poriva, podijeljenih u LL homozigote ili S nosioce (ispitanike sa SS i SL genotipom), nisu

pronađene značajne razlike u frekvencija pojavljivanja S nosilaca ili LL homozigota gena za serotonininski transporter s obzirom na 5-HTTLPR ( $\chi^2$  test=0,00234; df=1; p=0,96; snaga statističkog testa=0,047).

### 5.5. Prikaz frekvencije genotipova gena za serotonininski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om podijeljenih prema broju bodova na pitanju 3 HAMD skale

**Slika 5.5.** Frekvencija genotipova gena za serotonininski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om podijeljenih prema broju bodova na pitanju za samoubilačke porive na HAMD skali (0. porivi nisu prisutni, 1. osoba osjeća da život nema vrijednosti, da nije vrijedno živjeti, 2. želja za smrću ili bilo koje misli o mogućoj smrti, 3. samoubilačke misli ili geste i 4. pokušaji samoubojstva). Učestalost genotipova izražena je u postotcima.

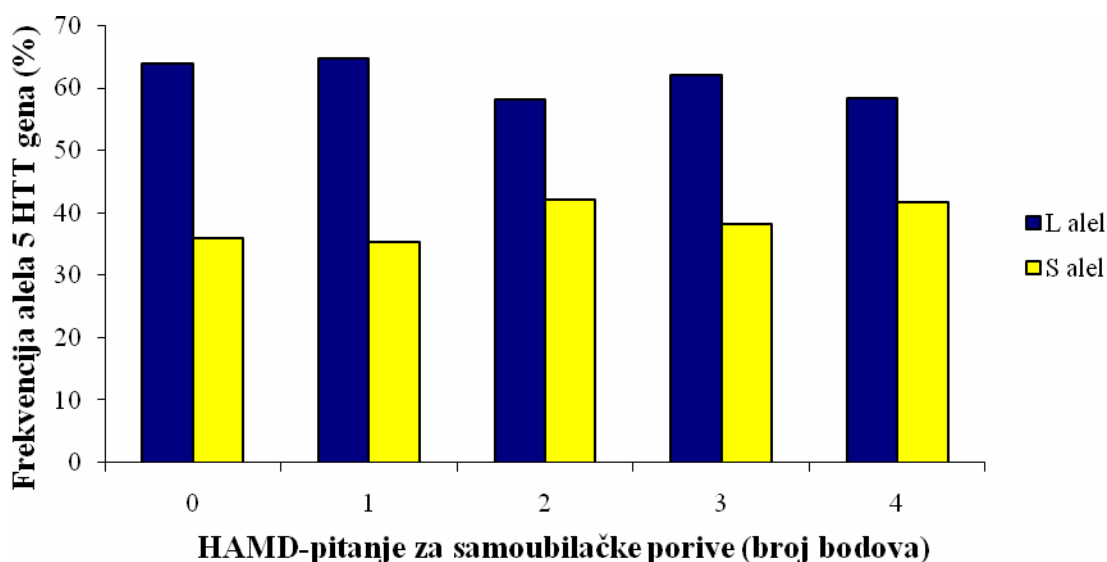
Distribucija LL, LS i SS genotipova gena za serotonininski transporter s obzirom na 5-HTTLPR kod u ratnih veterana s PTSP-om bez samoubilačkih poriva ( $\chi^2=0,873$ ; df=1; p=0,350), ratnih veterana sa samoubilačkim porivima koji osjećaju da život nema vrijednosti te da nije vrijedno živjeti ( $\chi^2=0,076$ ; df=1; p=0,783), veterana koji imaju želja za smrću ili bilo koje misli o mogućoj smrti, ( $\chi^2=2,087$ ; df=1; p=0,149), veterana sa samoubilačkim mislima ili gestama ( $\chi^2=0,023$ ; df=1; p=0,879) i veterana koji su pokušali samoubojstvo ( $\chi^2=0,005$ ; df=1; p=0,944) bila je u skladu s Hardy-Weinbergovom distribucijom.



Kod veterana s PTSP-om, podijeljenih prema samoubilačkim porivima na one bez samoubilačkih poriva (s 0 bodova) ili na one sa samoubilačkim porivima (s 1., 2, 3 ili 4 boda), frekvencija pojavljivanja LL, LS i SS genotipa gena za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR nije se značajno razlikovala ( $\chi^2$  test=5,189; df=8; p=0,737; snaga statističkog testa=0,301).

### 5.6. Prikaz frekvencije alela gena za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om podijeljenih prema broju bodova na pitanju 3 HAMD skale

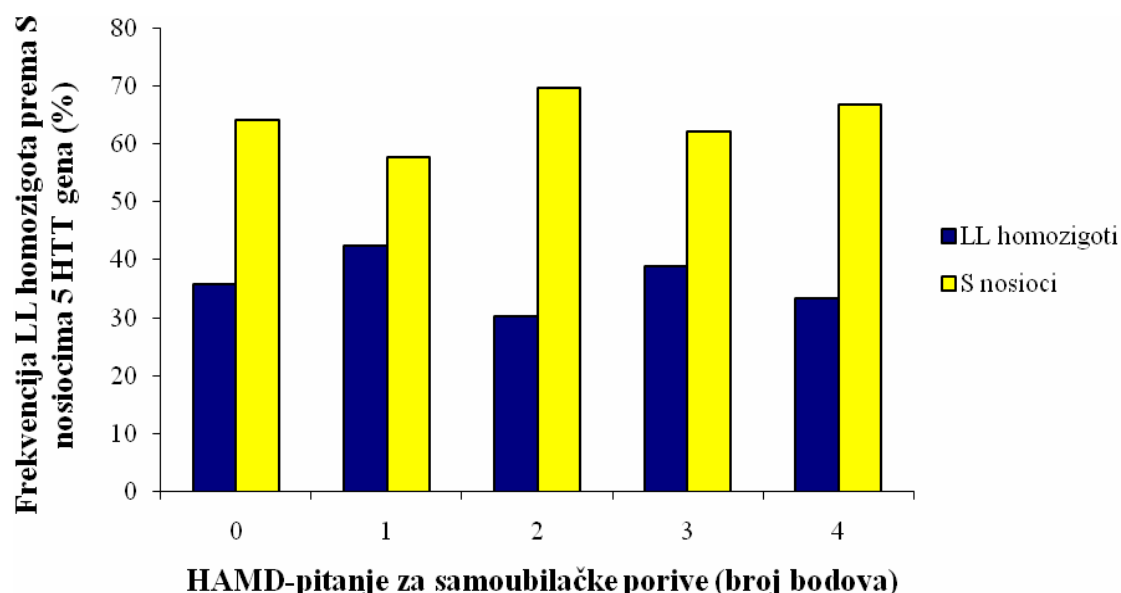
**Slika 5.6.** Frekvencija alela gena za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om podijeljenih prema broju bodova na pitanju za samoubilačke porive na HAMD skali (0. porivi nisu prisutni, 1. osoba osjeća da život nema vrijednosti, da nije vrijedno živjeti, 2. želja za smrću ili bilo koje misli o mogućoj smrti, 3. samoubilačke misli ili geste i 4. pokušaji samoubojstva). Učestalost genotipova izražena je u postotcima.



Između ratnih veterana s PTSP-om bez samoubilačkih poriva (s 0 bodova) i ratnih veterana sa samoubilačkim porivima s 0 bodova, s 1. bodom, s 2 boda, 3 boda, ili s 4 boda, nisu pronađene značajne ( $\chi^2$  test=2,242; df=4; p=0,691; snaga statističkog testa=0,183) razlike u frekvenciji pojavljivanja L ili S alela gena za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR.

### 5.7. Frekvencija LL homozigota prema S nosiocima (SS + SL genotip) gena za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om podijeljenih prema broju bodova na pitanju 3 HAMD skale

**Slika 5.7.** Frekvencija LL homozigota prema S nosiocima gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om podijeljenih prema broju bodova na pitanju za samoubilačke porive na HAMD skali (0. porivi nisu prisutni, 1. osoba osjeća da život nema vrijednosti, da nije vrijedno živjeti, 2. želja za smrću ili bilo koje misli o mogućoj smrti, 3. samoubilačke misli ili geste i 4. pokušaji samoubojstva). Učestalost genotipova izražena je u postotcima.



Nije bilo značajnih razlika u frekvenciji pojavljivanja S nosilaca (ispitanika sa SS i SL genotipom) ili LL homozigota gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR između ratnih veterana s PTSP-om bez samoubilačkih poriva (s 0 bodova) i ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima s 0 bodova, s 1. bodom, s 2 boda, 3 boda, ili s 4 boda ( $\chi^2$  test=3,512; df=4; p=0,476; snaga statističkog testa=0,274).

Naši su rezultati pokazali da nije bilo značajnih razlika u frekvenciji pojavljivanja LL, LS ili SS genotipa, L ili S alela ili S nosilaca prema LL homozigotima gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR između ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika, odnosno unutar skupina ratnih veterana s PTSP-om, veterana s PTSP-om bez komorbiditeta i veterana s PTSP-om i depresijom, psihozom i drugim komorbiditetima. Također nisu pronađene značajne razlike u frekvenciji pojavljivanja LL, LS ili SS genotipa, L ili S alela ili S nosilaca prema LL homozigotima gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR između svih veterana s PTSP-om podijeljenih prema samoubilačkim porivima na one sa samoubilačkim porivima i one bez njih. Distribucija LL, LS i SS genotipova gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR bila je u skladu s Hardy-Weinbergovom distribucijom kod svih skupina ispitanika.

## **V. RASPRAVA**



## V. RASPRAVA

### 1. Prikaz različitih simptoma u PTSP-u i kliničke skale (CAPS, PANSS, HAMD, HAMA)

U komparativnoj studiji o muškim ratnim veteranima 19% je razvilo PTSP, 23% veterana je razvilo uz PTSP i depresiju, 20% je uz PTSP razvilo i psihotične simptome (psihotični PTSP), a 38% veterana je uz PTSP razvilo i druge psihijatrijske komorbidne poremećaje. Ove skupine bolesnika su se međusobno razlikovale u broju ukupnih bodova na CAPS skali, koja procjenjuje PTSP simptome (206). Najveći broj ukupnih bodova na CAPS skali imali su ratni veterani s psihotičnim PTSP-om, koji je bio za 42% veći od broja bodova kod ratnih veterana s PTSP-om, i značajno veći od broja bodova na CAPS skali u svim ostalim skupinama. Ratni veterani s PTSP-om i komorbidnom depresijom imali su za 4%, a ratni veterani s drugim komorbidnim poremećajima za 10% manji broj bodova na CAPS skali nego veterani s PTSP-om. Značajno niži broj ukupnih bodova na CAPS skali imali su ratni veterani s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima u odnosu na ratne veterane s PTSP-om i ratne veterane s PTSP-om i komorbidnom depresijom. Bodovi na CAPS skali upućuju na težinu PTSP simptoma koja je bila najizraženija kod ispitanika s psihotičnim PTSP-om, i prema intenzitetu je odgovarala teškom stupnju PTSP-a, dok je kod ostalih triju skupina bila riječ o srednje teškom stupnju PTSP-a. Ovi rezultati su konzistentni s ranijim istraživanjima koji govore u prilog težih kliničkih slika kod psihotičnog PTSP-a, a koji su također potvrđeni i povećanim brojem bodova na CAPS skali (43,44,46,214-217).

CAPS skala je najšire primjenjivani strukturirani intervju za PTSP i pokazala se korisnom za različite kliničke i istraživačke procjene (218). Ona se ujedno smatra standardnim instrumentom s kojim uspoređujemo ostale instrumente, te sadržava pitanja koja odgovaraju dijagnostičkim kriterijima prema DSM-u. Nadalje, CAPS skala je istraživana u različitim kliničkim istraživanjima i pokazalo se da ima odlične psihometrijske karakteristike (219). Također su ispitane i njezine psihometrijske karakteristike na hrvatskoj populaciji, koje su se pokazale vrlo dobrima i koeficijent unutarnje konzistencije CAPS skale ili Cronbachov  $\alpha$  je iznosio 0,74 (220). Inače, taj koeficijent unutarnje konzistencije CAPS skale [Cronbachov  $\alpha$ ] za sve tri skupine simptoma kreće se u rasponu od 0,73 do 0,85 (221), a dobiveni rezultati su potvrdili konvergentnu valjanost tog instrumenta.

U našem radu najviši broj bodova na PANSS skali (koja mjeri pozitivne i negativne psihotične simptome) (207) imali su ispitanici s psihotičnim PTSP-om, kojih je bilo oko 20%. U ranijim istraživanjima provedenim na hrvatskim veteranima od 57% do 62% osoba razvilo

je komorbidnu dijagnozu 2-4 godine nakon ratnog iskustva (43,45). Prema nekim istraživanjima psihotični simptomi se javljaju kod 30% do 40% bolesnika s ratnim PTSP-om (46,47,216). Prema drugom istraživanju provedenom na hrvatskim ratnim veteranima, psihotični poremećaj s PTSP-om je bio potvrđen kod 17% ispitanika, a veliki depresivni poremećaj sa psihotičnim obilježjima kod 15% osoba (44). Razlike dobivene u našem istraživanju i ranijim istraživanjima (u postotku pojedinih komorbiditeta, uključujući i psihotični PTSP) mogu biti objašnjene razlikama u metodologijama primijenjenim u istraživanjima, različitim uzorcima na kojima su provedena istraživanja, različitom vremenu koje je proteklo od borbenog iskustva, te razlikama u primijenjenim mjernim instrumentima i skalama za procjenu PTSP-a i komorbiditeta, kao i primijenjenim dijagnostičkim kriterijima. U ranijim istraživanjima provedenim na hrvatskim ratnim veteranima (43-45,47) nisu korištene CAPS ili PANSS skale, a nije korišten niti MINI, kao što je to slučaj u ovom istraživanju. Ratni veterani s psihotičnim PTSP-om imali su značajno veći broj ukupnih bodova na PANSS skali, čak dvostruko veći broj bodova (198%) nego ostale ispitivane skupine: ratni veterani s PTSP-om, ratni veterani s PTSP-om i komorbidnom depresijom i ratni veterani s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima. U našem istraživanju pozitivni simptomi na PANSS skali nisu bili povezani s ponovnim proživljavanjem traume ili simptomima pojačane pobuđenosti na CAPS skali, a isto tako negativni simptomi na PANSS skali nisu bili povezani sa simptomima izbjegavanja na CAPS skali. Ovaj nedostatak povezanosti upućuje na zaključak da halucinatorna doživljavanja kod naših ispitanika nisu bila povezana s ponovnim proživljavanjem traume, odnosno da simptomi pojačane pobuđenosti nisu bili povezani s nekim drugim psihotičnim simptomima. Taj je nalaz sukladan s ranijim istraživanjima (215,222,223) i ti rezultati upućuju da je skupina naših bolesnika imala težak i zaseban podtip psihotičnog PTSP-a.

U našoj ispitivanoj skupini oko 23% ratnih veterana je imalo PTSP komorbidan s depresijom. Ti su rezultati podudarni s ranijim istraživanjem u kojem je također 23% ratnih veterana imalo PTSP komorbidan s velikim depresivnim poremećajem (44). Slično tom nalazu u našem istraživanju u skupini ispitanika s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima većinom (38%) su bili prisutni komorbidni poremećaji koji su bili obilježeni s anksiozno-depresivnom simptomatikom. Stoga smo primijenili i HAMD skalu (208) radi procjene intenziteta depresivnih simptoma. Najveći broj bodova su imali ratni veterani s PTSP-om i komorbidnom depresijom i taj je broj bio za 79% veći nego kod veterana s PTSP-om, dok su ratni veterani s psihotičnim PTSP-om imali 74% veći broj bodova nego veterani s PTSP-om, a ratni veterani s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima imali su 36% veći broj bodova na HAMD skali nego veterani s PTSP-om. Značajno niže vrijednosti

bodova na HAMD skali imali su ratni veterani s PTSP-om prema svim ostalim skupinama ispitanika. Bodovi na HAMD skali također su se značajno razlikovali između ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima i svih ostalih skupina ispitanika. Može se zaključiti da je kod svih triju skupina ratnih veterana, koji su imali PTSP komorbidan s nekom drugom dijagnozom, postojala visoka razina depresivnih simptoma, bez obzira na to je li bila riječ samo o komorbidnoj depresiji ili psihotičnom PTSP-u ili PTSP-u koji je bio komorbidan najčešće s anksiozno-depresivnim simptomima. To upućuje na zaključak da su ratni veterani, koji su imali PTSP komorbidan s depresijom, ratni veterani s psihotičnim PTSP-om i ratni veterani s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima, i to najčešće anksiozno-depresivnim poremećajem, imali klinički izražene simptome depresivnosti koji su varirali od umjerenih do teških (224). O tom podatku treba voditi brigu prilikom psihofarmakoterapijskih pristupa ovim bolesnicima, gdje antidepresivi predstavljaju značajnu prvu liniju terapijskog izbora, osobito kod ispitanika s komorbiditetima (13,196,225). Također, dobiveni rezultati upućuju da je u ispitivanim skupinama prisutno veliko preklapanje između pojedinih skupina simptoma, koji se javljaju kod depresije i psihotičnih simptoma, a koji su negativno obilježeni, kao i kod anksiozno-depresivnih simptoma. Kada se primjenjuju specifični instrumenti za procjenu depresije kao što je HAMD skala, može se uvijek uočiti i veći postotak depresivnih simptoma u psihotraumatiziranih osoba. Kad bi se primjenjivalo više metoda procjene i više mjernih instrumenata, možda bi se uočila i veća varijabilnost kako u intenzitetu samih simptoma, tako i u komorbidnim dijagnozama (43-45).

Budući da je anksioznost sastavni dio gotovo svih psihičkih poremećaja, a osobito PTSP-a, koji se i prema DSM klasifikacijama ubraja u skupinu anksioznih poremećaja, primijenjena je i HAMA skala (209). Dobiveni rezultati pokazuju umjereno do teško povišenu anksioznost kod sve četiri skupine ispitanika, i to kod ispitanika s PTSP-om, ispitanika koji su imali PTSP komorbidan s depresijom, ispitanika koji su imali psihotični PTSP, kao i kod ispitanika koji su imali PTSP komorbidan s drugim poremećajima. Prema HAMA skali, veći broj bodova upućuje na veći stupanj anksioznosti (209), a značajno (45%) veći broj bodova imali su veterani s psihotičnim PTSP-om prema veteranima s PTSP-om bez komorbidnih bolesti. Svi ispitanici s PTSP-om, s komorbiditetom ili bez komorbiditeta, imali su veliki stupanj anksioznosti jer su sve skupine pokazale da imaju više od 16 bodova na HAMA skali. Broj bodova na HAMA skali varirao je od 25 do 36, što pokazuje da je visina anksioznih simptoma bila slična onoj u generaliziranom anksioznom poremećaju (209). Između triju ostalih podskupina ispitanika (osobe s PTSP-om, osobe s PTSP u komorbiditetu s depresijom i osobe s PTSP-om u komorbiditetu s drugim psihičkim poremećajima) nije bilo značajnih razlika u broju bodova na HAMA skali jer su svi imali umjereno povišen stupanj

anksioznosti. Ti rezultati bi mogli biti potvrda hipotezi da je psihotični PTSP možda zaseban klinički entitet kao što su to pokazali i brojevi bodova na PANSS skali. Taj se nalaz slaže s nalazima nekih ranijih istraživanja koja su pokazala da bi psihotični PTSP mogao biti teži i zaseban oblik PTSP-a (215,222,223).

## **2. Samoubilački porivi u ratnih veterana s PTSP-om i kliničke skale (CAPS, PANSS, HAMD, HAMA)**

Samoubilačko ponašanje je veliki socijalni i javnozdravstveni problem koji je značajan uzrok smrti u cijelom svijetu. Samoubojstvo je čin promišljeno-potaknutog samouništenja koji se ubraja u prvih deset uzroka smrti za sve dobne skupine u većini zemalja (226,227).

Stopa smrtnosti, zbog samoubojstva u Republici Hrvatskoj, nije se mijenjala u posljednjih 15 godina i oscilirala je tijekom godine u razdoblju od 1990. do 2003. godine za sve dobne skupine u rasponu od 23 (1995. godine) do 17 (2003. godine) na 100.000 osoba. Za dob od 0 do 64 godine stopa smrtnosti iznosila je od 18 (1992. godine) do 14 (2002. godine) na 100.000 osoba godišnje. Viša stopa samoubojstava je uočena kod mlađih muškaraca do 34 godine, što se možda može povezati i s činjenicom da u tu dobnu skupinu ulaze i osobe koje su oboljele od ratnog PTSP-a, a nisu bile adekvatno dijagnosticirane i liječene te su možda radi neliječenog PTSP-a počinile samoubojstvo (Hrvatski zavod za javno zdravstvo) (228). Stopa smrtnosti, zbog samoubojstva u Republici Hrvatskoj, je prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, viša nego prosječna stopa samoubojstva u Središnjoj i Istočnoj Europi, a niža nego prosječna stopa u Europi (228).

Budući da je PTSP povezan s visokom stopom samoubojstava (48), u našem istraživanju smo obuhvatili i istraživanje samoubilačkih poriva kod ispitanika s PTSP-om. U studiji su samoubilački porivi procijenjeni prema bodovima na HAMD skali (208) (pitanje o samoubilačkim porivima) i ispitanici su podijeljeni na one koji su imali samoubilačke porive (1-4 bodova) i na one koji su bili bez njih (0 bodova), prema preporuci objavljenoj u radu Roggenbacha i suradnika (210). Ispitanici su, također, podijeljeni prema stupnjevima samoubilačkog ponašanja na one bez samoubilačkog ponašanja (s 0 bodova na HAMD-pitanju 3, tj. na one bez samoubilačkih razmišljanja i ideja ili planova), dok su ispitanici koji su imali samoubilačke porive bili podijeljeni na one koji su osjećali da život nema vrijednosti i da nije vrijedno živjeti (s 1. bodom), ispitanike sa željom za smrću ili bilo kojim mislima o mogućoj smrti (s 2 boda), ispitanike sa samoubilačkim mislima ili gestama (s 3 boda) i ispitanike koji su pokušali samoubojstvo (s 4 boda).

Primjenjujući ovaj kriterij, pronađeno je 86% ratnih veterana sa samoubilačkim porivima i 14% bez samoubilačkih poriva. Ako se promatra broj bodova na CAPS skali, a ti bodovi mjere traumatske simptome, primijećeno je da postoje značajne razlike između onih ispitanika koji nisu imali samoubilačke porive prema ispitanicima koji su imali samoubilačke porive. Broj bodova na CAPS skali (206) bio je značajnije niži (za 21%) kod ispitanika koji nisu imali samoubilačke porive prema ispitanicima sa samoubilačkim porivima, a i intenzitet PTSP-a bio je značajno viši kod onih ratnih veterana koji su imali samoubilačke porive. Ovakvi rezultati upućuju da bi intenzitet kliničke slike i simptoma PTSP-a mogao biti značajno povezan sa samoubilačkim porivima kod oboljelih osoba. Nadalje, razvidno je da se vrijednost bodova na CAPS skali značajno razlikovala s obzirom na težinu samoubilačkih poriva. Uočeno je da je 19% ispitanika sa samoubilačkim mislima ili gestama imalo značajno veći broj (za 33%) bodova na CAPS skali, tj. teže simptome PTSP-a, prema ispitanicima koji su imali osjećaj da život nema vrijednosti (njih 30%) ili onima koji su imali izraženu želju za smrću ili bilo koje misli o mogućoj smrti (njih 35%). Kod ispitanika koji su imali želju za smrću, bodovi na CAPS skali bili su značajno niži nego kod onih koji su imali jasne samoubilačke misli ili geste, odnosno samoubilačke pokušaje. Ti se rezultati slažu s istraživanjima drugih autora koji su našli povezanost PTSP simptoma sa samoubilačkim porivima (48).

Osim težine simptoma PTSP-a, na samoubilačke porive mogu utjecati i drugi simptomi i komorbidne bolesti. Poznato je da depresija i psihoze mogu biti značajno povezane sa samoubojstvima (229,230). Poremećaji raspoloženja su najviše povezani s pokušajima samoubojstva i to posebice kada su bolesnici depresivni. Psihofarmakološko je liječenje posljednjih tridesetak godina značajno reduciralo samoubilačke rizike među depresivnim bolesnicima. Osim depresivnih bolesnika, i shizofreni bolesnici također imaju vrlo visok samoubilački rizik. Uz njih visoki samoubilački rizik imaju i bolesnici s paničnim poremećajem, koji imaju sedam puta veći samoubilački rizik nego opća populacija, a stopa samoubojstava je slična kao i kod ostalih psihijatrijskih bolesnika. Uz navedene skupine rizični su i bolesnici koji uzimaju psihoaktivne tvari te oni koji često dolaze u hitne službe zbog paničnih ili anksioznih smetnji (229).

U našem smo radu istraživali razlike između veterana sa samoubilačkim porivima i onima bez takvih poriva u broju bodova na PANSS skali (207), koja prati psihotične simptome. Sukladno istraživanjima u kojima je riječ o značajnom utjecaju psihotičnih simptoma na samoubojstvo, pronađene su značajne razlike u broju bodova na PANSS skali između ratnih veterana koji su imali samoubilački poriv i onih koji ga nisu imali. Ispitanici sa samoubilačkim ponašanjem imali su značajno veći broj bodova na PANSS skali nego

ispitanici bez samoubilačkog ponašanja. Pri detaljnijoj procjeni broja bodova na PANSS skali između ratnih veterana sa samoubilačkim porivima ili bez samoubilačkih poriva, značajne su razlike pronađene u broju bodova na PANSS skali između veterana koji su pokušali samoubojstvo i veterana sa samoubilačkim mislima ili gestama, prema svim ostalim skupinama i međusobno. Ratni veterani koji su pokušali samoubojstvo imali su značajno veći (za 85%) broj bodova na PANSS skali, koja mjeri psihotične simptome, nego veterani bez samoubilačkih poriva, dok su veterani sa samoubilačkim mislima ili gestama imali za 47% veći broj bodova na PANSS skali nego veterani bez samoubilačkih poriva. Veterani koji su imali samo želju za smrću i veterani koji su osjećali da život nema vrijednosti imali su sličan broj bodova na PANSS skali kao i veterani bez samoubilačkih poriva. Iz toga slijedi da psihotični simptomi jačeg intenziteta predstavljaju značajni rizik za samoubilačko ponašanje. Ovi rezultati su sukladni s istraživanjima kod drugih psihotičnih bolesnika (231).

Budući da je PTSP obilježen i prisutnošću depresivnih simptoma, a samoubilački porivi, misli geste i pokušaji su česti u bolesnika s depresijom (64,210), istraživali smo razlike između veterana sa samoubilačkim porivima i onima bez takvih poriva u broju bodova na HAMD skali (208), koja procjenjuje depresivne simptome. Veterani koji su imali samoubilačke porive imali su značajno veći broj bodova na HAMD skali nego veterani koji to nisu izražavali. Kod ratnih veterana, koji su imali izražene samoubilačke porive, broj bodova na HAMD skali bio je povišen i to iznad 25, a taj nalaz upućuje da se radi o teškom stupnju depresivnosti kod ove skupine bolesnika, iako su simptomi umjerene depresivnosti bili prisutni i kod bolesnika koji nisu imali samoubilačke porive. Najveći broj bodova (30 bodova na HAMD skali) imale su osobe s pokušajima samoubojstva i osobe sa samoubilačkim mislima ili gestama, što također upućuje na visoku razinu teške depresivnosti kod obje skupine. Taj je broj bodova bio za 58% veći od broja bodova na HAMD skali kod ispitanika bez samoubilačkih poriva, i taj se broj bodova značajno razlikovao od bodova koji mjere depresivnost u osoba koje su imale želju za smrću ili bilo koje misli o mogućoj smrti i u osoba s osjećajem da život nema vrijednosti i da osoba nije vrijedna življenja, iako su te skupine pokazivale umjerenu depresivnost. Stopa samoubojstva je visoka kod ratnih veterana i predstavlja ozbiljan rizični čimbenik u liječenju, te često zahtijeva hitnu psihijatrijsku skrb, a ta rizičnost je još izraženija ako je udružena s depresivnim simptomima (225). Stoga je u procjenama osoba koje boluju od PTSP-a i/ili PTSP-a i komorbidnih psihičkih poremećaja vrlo važno prepoznati osobe sa samoubilačkim porivima radi odgovarajućeg liječenja i prevencije samoubojstva (225). Samoubilačke porive često nije lako procijeniti, zato je važno u procjenama koristiti uz klinički pregled i intervju i specifične skale za procjenu samoubojstva. Potpitanje za samoubilačke porive na HAMD skali se najčešće primjenjuje u

kliničkim i istraživačkim postupcima zbog svoje jednostavnosti, ali i dobre reliabilnosti i validnosti samog instrumenta, no valja istaknuti da postoje i puno specifičnije skale za procjenu samoubilačkih poriva koje zahtijevaju mnogo više vremena za primjenu, kao što je, npr. Columbia skala za procjenu težine samoubilačkih poriva (232).

Anksioznost mjerena HAMA skalom (209) bila je, također, značajno povišena kod osoba sa samoubilačkim porivima (za 23%) prema osobama bez tih poriva, ali treba istaknuti da je kod obje skupine ispitanika (tj. kod ratnih veterana koji su pokazali samoubilačke porive ili nisu pokazali samoubilačke porive) stupanj anksioznosti bio visok. Pronađena je pozitivna povezanost između broja bodova na HAMA skali i stupnjeva samoubojstva, i veterani koji su pokušali samoubojstvo imali su značajno veći (za 57%) broj bodova na HAMA skali nego sve druge skupine ispitanika. Slično tome, veterani sa samoubilačkim mislima ili gestama imali su značajno veći (za 50%) broj bodova na skali HAMA nego svi ostali ispitanici. Budući da veći broj bodova na HAMA skali pokazuje veću anksioznost (209), naši podatci upućuju na potrebu određivanja stupnja anksioznosti u veterana s PTSP-om i samoubilačkim porivima, jer povišena anksioznost, koja često prati samoubilačke porive, može biti ozbiljan rizični čimbenik za samoubilačke pokušaje (229,233). Stoga adekvatno prepoznavanje i liječenje anksioznosti može pomoći pri sprječavanju težih oblika samoubilačkih poriva kao što su samoubilački pokušaji ili samoubojstva. U našem je radu stupanj anksioznosti rastao sukladno s intenzitetom samoubilačkih poriva i bio je najviši kod osoba sa samoubilačkim pokušajima. Prema broju bodova na HAMA skali najveći su broj simptoma pokazali veterani koji su pokušali samoubojstvo, pa veterani sa samoubilačkim mislima ili gestama, a slijedili su veterani sa željom za smrću ili bilo kojim mislima o mogućoj smrti, dok su najniži broj bodova imali veterani koji su osjećali da život nema vrijednosti ili da nisu vrijedni življenja, te veterani bez samoubilačkih poriva.

Podatci o razlikama u traumatskim, psihotičnim, depresivnim i anksioznim simptomima pronađenima između ratnih veterana s PTSP-om izazvanim borbenim iskustvom sa samoubilačkim porivima i bez samoubilačkih poriva, potvrđuju hipotezu da su većem riziku za samoubilačke porive izloženi ispitanici s težim oblicima PTSP-a, koji imaju više psihotičnih, depresivnih i anksioznih simptoma. Takve osobe mogu češće pokušavati ili počinuti samoubojstva, i taj podatak, koji se može procijeniti primjenom navedenih skala (CAPS, PANSS, HAMD, HAMA), može pomoći u prepoznavanju i pravodobnom liječenju ispitanika s povećanim rizikom u samoubilačkom ponašanju.

Premda autodestruktivno i impulzivno ponašanje nisu karakteristični simptomi PTSP-a, vrlo često ih se prepoznaje kao značajku ovog poremećaja, i takva ponašanja mogu djelovati na klinički pristup u liječenju poremećaja. Stoga je potrebno vrlo oprezno procijeniti

trenutni samoubilački poriv kod osoba oboljelih od PTSP-a i pritom treba obratiti pozornost na prethodne pokušaje samoubojstva, koji predstavljaju dodatni rizik za izvršenje samoubojstva. Potrebno je utvrditi i dodatne moguće čimbenike rizika za samoubojstvo, kao što je aktualni depresivni poremećaj, uzimanje sredstava ovisnosti, psihotični komorbiditet, i drugi. Ako je kod osobe prisutan samoubilački poriv, takvu osobu nužno je odmah primiti na bolničko liječenje. Samoubilački poriv se može javiti ili u okviru kliničke slike PTSP-a ili sekundarno kod komorbiditeta u PTSP-u i tada pritoritet u liječenju ima samoubilačko ponašanje u odnosu na liječenje PTSP-a. Osim toga, bolničko liječenje koje je indicirano kod samoubilačkih simptoma može biti ujedno i dobra mogućnost za započinjanje liječenja PTSP simptoma (33,234,235).

### **3. Koncentracija trombocitnog 5-HT-a u ratnih veterana s PTSP-om**

Sukladno ranijim istraživanjima, podaci iz ovog istraživanja potvrdili su da koncentracija trombocitnog 5-HT-a nije bila promijenjena u ratnih veterana s PTSP-om, jer se nije značajno razlikovala prema koncentraciji trombocitnog 5-HT-a u ratnih veterana bez PTSP-a ili u zdravih ispitanika (53,77,78,79,236,237). Taj se rezultat slaže s ranijim istraživanjima (58,64) koja su pokazala da se koncentracija trombocitnog 5-HT-a ne može koristiti kao pokazatelj psihijatrijskih dijagnoza, a posebice ne tako kompliciranog dijagnostičkog entiteta kao što je PTSP, nego samo kao pokazatelj određenih simptoma.

U našem radu prisutnost komorbidnih poremećaja, kao npr. depresije (78) ili anksiozno-depresivnog poremećaja, nije promijenila koncentraciju trombocitnog 5-HT-a, jer nisu pronađene značajne razlike između koncentracije trombocitnog 5-HT-a u veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom i veterana s PTSP-om, ili veterana s PTSP-om i komorbidnim poremećajima i veterana s PTSP-om. Taj se podatak ne slaže s ranijim istraživanjima na ispitanicima s PTSP-om (78). Te se razlike mogu objasniti drukčijim mjernim instrumentima za određivanje komorbidne depresije, razlikama u dijagnostičkim postupcima kojima se dijagnosticirao PTSP, razlikama u trajanju PTSP-a i drugim čimbenicima. Neki drugi rezultati pokazuju kako nema promjena u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a između depresivnih i ne-depresivnih bolesnika s kroničnom bolesti bubrega (211), ili između depresivnih bolesnika i zdravih ispitanika (238,239). Razlog za divergentne rezultate može se potražiti u različitim dijagnostičkim kriterijima za depresiju. Naši su podaci uputili da su ispitanici s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ispitanici s PTSP-om i ostalim komorbidnim poremećajima imali sličnu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a kao i ispitanici s PTSP-om. Ti podaci samo potvrđuju kako je PTSP, prema



klasifikaciji DSM-IV, anksiozni poremećaj koji je obilježen prisustvom depresivnih i anksioznih simptoma.

Prisutnost psihotičnih simptoma je značajno promijenila koncentraciju trombocitnog 5-HT-a (80). Naime, naše istraživanje je pokazalo da je kod ispitanika s psihotičnim PTSP-om koncentracija trombocitnog 5-HT-a bila značajno viša nego u veterana s PTSP-om, veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom i veterana s PTSP-om i komorbidnim poremećajima. Koncentracija trombocitnog 5-HT-a bila je u korelaciji s porastom broja bodova na PANSS skali, a to se slaže s ranijim podacima da je koncentracija trombocitnog 5-HT-a povišena u ispitanika s psihotičnim PTSP-om, i to posebice u ispitanika s PTSP-om koji su imali izražene deluzije (80). Povišena koncentracija trombocitnog 5-HT-a u ispitanika s psihotičnim PTSP-om sukladna je ranijim nalazima koji su pokazali porast koncentracije trombocitnog 5-HT-a kod bolesnika s psihotičnim prema nepsihotičnom podtipu depresije (178,179,240,241,242,243), odnosno u ispitanika s pozitivnim simptomima shizofrenije (179,241,244,245). I u našem istraživanju ispitanici s psihotičnim PTSP-om imali su značajno višu koncentraciju 5-HT-a u odnosu na vrijednosti trombocitnog 5-HT-a kod svih ostalih ispitanika. Prema tome, naši su rezultati pokazali da se koncentracija trombocitnog 5-HT-a može koristiti kao pokazatelj težih oblika PTSP-a jer su ispitanici s psihotičnim PTSP-om imali značajno višu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a nego svi drugi ratni veterani s PTSP-om (s komorbidnim bolestima ili bez drugih komorbidnih bolesti).

Razlog za korištenje trombocita kao ograničenog perifernog modela središnjih serotonergičnih neurona leži u sličnoj farmakodinamici koja se može naći u trombocitima i središnjim serotoninskim neuronima (59,62,63,64). Najnovija istraživanja pokazuju da trombocitni 5-HT može služiti kao potencijalni biološki marker za određene simptome u psihijatrijskim poremećajima (178,179). Hipoteza o manjku serotonergične aktivnosti u PTSP-u se temelji na podacima koji pokazuju promijenjenu 5-HT funkciju u PTSP-u, a promjene u serotonergičnoj funkciji mogu dovesti do kognitivnih oštećenja i poremećaja u pamćenju koje se javljaju kod osoba s PTSP-om (58). Podatci iz literature upućuju da je trombocitni 5-HT povezan s agresivnošću (246) i impulzivnošću (247), te autori zaključuju da se može koristiti kao pokazatelj određenih simptoma. Sukladno tim nalazima, i naši podatci upućuju da se koncentracija trombocitnog 5-HT može koristiti kao pokazatelj težih (psihotičnih) simptoma u PTSP-u, a ne kao dijagnostički pokazatelj tako kompliciranog dijagnostičkog entiteta kao što je PTSP (58) ili neke druge psihijatrijske bolesti, npr. depresije (64).

Naše istraživanje, koje je pokazalo povišenu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a kod ispitanika s psihotičnim PTSP-om, te veći broj bodova na PANSS skali u tih ispitanika,

sukladno je s rezultatima ranijih istraživanja, koja su pokazala da ispitanici s psihotičnim oblikom PTSP-a imaju značajno veći broj bodova na PANSS skali te na drugim psihijatrijskim skalama koje mjere traumatske, depresivne i anksiozne simptome (CAPS, HAMD i HAMA) (215,222,223). Naši podatci upućuju na zaključak da je viša koncentracija trombocitnog 5-HT-a u ispitanika s psihotičnim PTSP-om u korelaciji s većim brojem bodova na tim skalama, što potvrđuje pretpostavku da se ovaj lako dostupan periferni biološki pokazatelj slaže s kliničkim nalazima. Ti su rezultati potvrdili da je skupina ispitanika u našem istraživanju imala težak i zaseban podtip PTSP-a, obilježen psihotičnim simptomima.

#### **4. Koncentracija trombocitnog 5-HT-a u ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima**

Uzroci samoubojstva su složeni i kompleksni i najčešće uključuju promjene u neurobiološkim pokazateljima u središnjem živčanom sustavu, promjene različitih gena, različite psihološke crte te socijalne situacije. Tradicionalni rizični čimbenici samoubojstva (medicinski, psihosocijalni, kulturalni i socioekonomski) ne mogu objasniti razlike u stopi samoubojstava među zemljama. Metode koje mogu pomoći u otkrivanju rizičnih čimbenika obuhvaćaju istraživanja genetskih i okolinskih utjecaja (248). Moguće je neovisno nasljeđivanje samoubilačkog ponašanja (249,250). Molekularno-genetske studije upućuju na važnost serotonergičnog sustava u razvoju samoubilačkog ponašanja (60,251,252).

Trombocitni 5-HT je jednostavan, lako dostupan periferni biomarker za određene skupine simptoma u PTSP-u (78,80). Pokazano je da je koncentracija trombocitnog 5-HT-a snižena u bolesnika sa samoubilačkim porivima koji su razvili depresiju (178,179,210,254), akutnu psihozu (255), shizofreniju (256) ili shizoafektivni poremećaj (257). Mi smo nedavno pokazali da je koncentracija trombocitnog 5-HT-a također snižena i na manjem broju ispitanika s PTSP-om sa samoubilačkim porivima (177). Radi toga smo željeli potvrditi tu pretpostavku, i istražiti razlike u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a između ispitanika sa samoubilačkim porivima i bez samoubilačkih poriva na znatno većem broju ispitanika s PTSP-om. Rezultati ovoga istraživanja su potvrdili ranije rezultate i pokazali značajno nižu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a kod ratnih veterana s PTSP-om koji su imali samoubilačke porive u odnosu na ratne veterane s PTSP-om bez samoubilačkih poriva. Ovi rezultati potvrđuju našu hipotezu da je snižena koncentracija trombocitnog 5-HT-a kod ratnih veterana s PTSP-om i samoubilačkim porivima pokazatelj određenih simptoma i to samoubilačkih poriva, a ne i dijagnoze, te da je snižena koncentracija trombocitnog 5-HT-a periferni biološki pokazatelj samoubilačkih poriva u različitim psihijatrijskim poremećajima.

Taj rezultat ima i potencijalnu kliničku primjenu jer upućuje da bi se određivanjem lako dostupnog pokazatelja iz periferne krvi mogao učiniti probir bolesnika i izdvojiti one sa samoubilačkim porivima koje treba pravovremeno liječiti radi prevencije samoubojstava. Taj je podatak važan stoga što su mnoga druga istraživanja proučavala neurotransmitore i njihove metabolite u cerebrospinalnoj tekućini (engl. *cerebrospinal fluid-CSF*) (254), a to je vrlo zahtjevan i invazivan postupak kako zbog sigurnosnih, tako i etičkih razloga, stoga naši podatci upućuju da bi se trombocitni 5-HT mogao koristiti kao periferni biomarker samoubilačkih poriva. Postupak uzimanja krvi je daleko jednostavniji od skupljanja cerebrospinalne tekućine, a koristio bi se u dijagnostičkim postupcima i u postupcima probira. Na temelju naših rezultata, nedavno je predloženo da se u strategiji za otkrivanje biomarkera u PTSP-u koristi trombocitni 5-HT (176). Sukladno tome, na temelju naših rezultata predlaže se također da se kao ključni neurokemijski pokazatelj samoubojstava koristi trombocitni 5-HT (258). Naši rezultati su usklađeni i s ranijim podacima iz literature koji pokazuju sniženu koncentraciju 5-HT-a i metabolita 5-HIAA u krvi ili cerebrospinalnoj tekućini osoba koje su pokušale samoubojstvo ili počinile samoubojstvo (259,260). Kod prisutnih samoubilačkih poriva pronađeno je i manje veznih mjesta za 5-HTT u prefrontalnom korteksu (60) i povećana osjetljivost serotonergičnih postsinaptičkih 5-HT1A i 5-HT2A receptora u mozgu (261) te pojačano vezanje za 5-HT2A receptore u prefrontalnom korteksu pronađeno postmortem kod osoba koje su počinile samoubojstvo.

## **5. PTSP i 5-HTTLPR**

Gen *5-HTT* je jedan od značajnih gena koji kontrolira serotonergičnu transmisiju na taj način da utječe na veličinu i trajanje serotonergične transmisije (69). Jedan od funkcionalnih polimorfizama na genu *5-HTT* jest 5-HTTLPR, i to je polimorfizam u promotorskoj regiji gena *5-HTT*. Taj je polimorfizam gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR obilježen sa 16 kopija ponavljajućeg elementa, a najčešći aleli jesu alel s 14 ponavljajućih jedinica ili kratki ili S alel te alel sa 16 ponavljajućih jedinica ili dugi ili L alel (69). Pokazano je da je 5-HTTLPR vrlo značajan jer utječe na djelovanje različitih antidepressivnih lijekova (142,263). Smatra se da su mnogi psihijatrijski poremećaji povezani sa S alelom gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR uključujući i afektivne poremećaje (144), alkoholnu ovisnost (145), Alzheimerovu bolest (146), anksiozne crte ličnosti (69) te depresiju (132). Pronađeno je također da osobe, koje su doživjele nedavni stresni događaj (132), a nosioci su S alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR, češće razvijaju depresiju, samoubilačke ideje ili imaju samoubilačke pokušaje.

U našem istraživanju koje je provedeno na etnički homogenoj populaciji bijele rase podrijetla iz Republike Hrvatske, dobivena je skoro identična distribucija genotipova gena za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR između ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika. U našem radu je pronađeno 47% LS genotipova, 39% LL genotipova i 14% SS genotipova u sve tri skupine ispitanika. Ta je distribucija slična onoj opisanoj u literaturi, kao što navode u svom radu Caspi i suradnici (2003), gdje su uzorak činili bijelci s Novog Zelanda kod kojih je pronađena sljedeća učestalost genotipova: SS (N=147, 17% uzorka, 51% muškaraca), LS (N=435, 51% uzorka, 51% muškaraca) i LL (N=265, 31% uzorka, 51% muškaraca) (132), ili u studiji provedenoj na afro-američkoj populaciji koja je bila izložena trumatskom iskustvu, gdje je distribucija genotipova u cjelokupnoj populaciji bila 11% SS homozigota, 45% LL homozigota te 44% LS heterozigota gena za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR (264). Ta se raspodjela genotipova ne slaže s opisanom raspodjelom u Kilpatrickovu radu i njegovih suradnika gdje je ukupno bilo LL genotipova 26% (N=154), LS genotipova 54% (N=315), a SS genotipova bilo je 20% (N=120) (27). Značajne su razlike u raspodjeli genotipova 5-HTTLPR pronađene između naših podataka te podataka opisanih u studiji provedenoj na korejskoj populaciji ispitanika s PTSP-om, gdje je distribucija genotipova bila 77% SS, 21% LS, te 2% LL, dok je u njihovoj kontrolnoj skupini distribucija 5-HTTLPR genotipova bila 65% SS, 31% LS i 4% LL homozigota (149). Te se razlike u pojavi genotipova 5-HTTLPR između bijele i azijske, tj. korejske populacije slažu s našim podacima o različitoj distribuciji gena za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR dobivenim na zdravim ispitanicima iz Republike Hrvatske i nekoliko populacija Ruske Federacije (162).

Nadalje je istraživana frekvencija pojavljivanja genotipova LL, LS, SS gena za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR unutar podskupina veterana s PTSP-om koji jesu ili nisu razvili različite komorbidne poremećaje. Nisu pronađene razlike u frekvenciji genotipova 5-HTTLPR između ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s komorbidnom depresijom, ratnih veterana s psihotičnim PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima, a također nisu bile pronađene razlike u frekvenciji pojavljivanja genotipa gena za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u odnosu na ratne veterane bez PTSP-a ili na zdrave ispitanike. U drugim istraživanjima povezanosti između dijagnoze PTSP-a i pojave određenog genotipa gena za serotoniniski transporter s obzirom na 5-HTTLPR (27,149,264) nisu istraživane komorbidne dijagnoze kod oboljelih od PTSP-a, a osim toga u toj skupini su korišteni ispitanici s etnički različitim podrijetlom, koji su bili izloženi različitim vrstama traumatskih iskustava. Naša skupina ispitanika nije bila samo etnički homogena, već je bila ujednačena i prema doživljenom traumatskom iskustvu

(jer je riječ o ratnom iskustvu), a bila je i ujednačena prema spolu (jer smo uvrstili samo pripadnike muškog spola), dok su druga istraživanja gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR, npr. Leea i suradnika (149) uključila relativno manji broj muškaraca i žena koji su oboljeli od PTSP-a (N=100, muškarci/žene=43/57), s različitim traumatskim iskustvima (razne teške nesreće, fizički napadi, prirodne katastrofe, seksualno zlostavljanje, svjedočenje nasilnoj smrti, i svega ih je 6 imalo borbena iskustva). Istraživanje Kilpatricka i suradnika iz 2009. godine je uključilo velik broj ispitanika (N=589) izloženih uraganu, međutim samo je njih 81 pokazalo jaki ili umjereni rizik k razvoju PTSP-a (27). Na sličan način se naši rezultati razlikuju i od drugih opisanih u literaturi (npr. od rezultata opisanih u studiji od Mellmana i sur., 2009). Naime u tom je radu uključeno 65% žena u uzorku, a od 118 ispitanika njih 55 je razvilo PTSP, a traumatsko iskustvo je uključivalo nasilničke i seksualne napade (264). Naši rezultati nisu sukladni nalazu iz literature (149) gdje je pokazano da je SS genotip gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR bio značajno više zastupljen u bolesnika s PTSP-om nego u kontrolnoj skupini koja nije bila selekcionirana s obzirom na izloženost traumi. Razlog tim razlikama može se potražiti u činjenici da je izloženost traumi mogla pridonijeti genetskoj vulnerabilnosti za razvoj PTSP-a, a osim toga ta je studija uključila genetski heterogenu korejsku populaciju (265). Razlike se mogu objasniti i time što je to navedeno istraživanje provedeno na relativno malom uzorku kod osoba s različitim traumatskim iskustvima. Naši se rezultati slažu s podacima koji su pokazali kako nema značajne povezanosti između genotipova ili alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR i pojave PTSP-a u osoba izloženih traumi radi uragana Katrina (27). Međutim, u tom su istraživanju opazili da postoji značajna povezanost između 5-HTTLPR genotipa, pojave PTSP-a i socijalne podrške u osoba izloženih traumi radi uragana Katrina. Naime, u toj je studiji pronađena prevalencija PTSP-a s visokim rizikom kod onih osoba koje su bile SS homozigoti gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR (n=27), imale nisku socijalnu podršku te su bile izravno izložene uraganu. Umjereni rizik za PTSP (n=54) pronađen je kod osoba koje su bile LS heterozigoti gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR, a koje su imale nisku socijalnu podršku i jaku izloženost uraganu, dok je niski rizik za razvoj PTSP-a bio prisutan kod 498 osoba. Osobe koje su bile SS homozigoti gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR s niskom socijalnom podrškom bile su visokorizične osobe koje su imale 4,5 puta veći rizik za razvoj PTSP-a u usporedbi s niskorizičnim osobama. Budući da u našem istraživanju nismo procjenjivali socijalnu podršku u veterana s PTSP-om, ne možemo usporediti naše rezultate o različitoj distribuciji genotipova gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR i pojavu PTSP-a.

U našem istraživanju frekvencija L alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR bila je slična i nije se razlikovala između ispitanika s PTSP-om i zdravih kontrolnih ispitanika. Naime, frekvencija L alela iznosila je 67% u osoba s PTSP-om, a 62% u ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika; 33% S alela pronađeno je u skupini ratnih veterana s PTSP-om, a 37% u skupini ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika. Ovi rezultati se potpuno razlikuju od drugih istraživanja frekvencije alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR, gdje su ispitivane druge etničke populacije. Tako je u korejskoj populaciji distribucija L alela iznosila samo 13% kod osoba s PTSP-om i 19% kod zdravih ispitanika, a distribucija S alela iznosila je 87% u osoba s PTSP-om te 81% kod zdravih ispitanika (149). U afro-američkoj populaciji opisane frekvencije L alela 5-HTTLPR razlikuju se u različitim istraživanjima i iznose od 67% (264) te od 77% do 87%, i te su razlike u pojavi alela 5-HTTLPR ovisne o različitim mjestima gdje žive ispitanici (266).

U našoj studiji nisu pronađene značajne razlike u frekvenciji pojavljivanja L i S alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR prema pojedinim dijagnostičkim skupinama (ratni veterani s PTSP-om, ratni veterani s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratni veterani s psihotičnim PTSP-om, ratni veterani s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima). Također nije bilo značajnih razlika u frekvenciji pojavljivanja alela 5-HTTLPR između ispitanika s PTSP-om s komorbidnim poremećajima ili bez komorbidnih poremećaja i ratnih veterana bez PTSP-a ili zdravih ispitanika. Najviši postotak S alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR pronađen je u skupini osoba s ratnim PTSP-om (43%), zatim kod ratnih veterana koji su imali PTSP komorbidan s depresijom (40%), ratnih veterana s psihotičnim PTSP-om (38%), ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih osoba (37%) te ratnih veterana s drugim komorbidnim poremećajima (35%).

Budući da je S alel gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR zastupljen u vrlo malom postotku u bijelačkoj populaciji (162), također smo i analizirali podatke tako da smo podijelili sve ispitanike na one koji su bili S nosioci gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR (a to su bili nosioci SS i LS genotipova) te osobe koje su bile LL homozigoti. U ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika nije bila značajna razlika u frekvenciji pojavljivanja S nosilaca prema LL homozigotima, a učestalost LL homozigota je bila između 37-39%. Daljnja analiza prema pojedinim podskupinama dijagnostičkih kategorija (ratni veterani s PTSP-om, ratni veterani s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratni veterani s psihotičnim PTSP-om, ratni veterani s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima) nije pokazala značajne razlike u frekvenciji pojavljivanja S nosilaca prema LL homozigotima niti međusobno, niti u odnosu na ratne veterane bez PTSP-a i zdrave ispitanike. U našem istraživanju pronađeno je 43% LL

homozigota gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u skupini ratnih veterana koji su imali PTSP komorbidan s drugim psihijatrijskim poremećajima, 39% u ratnih veterana s psihotičnim PTSP-om ili u skupini zdravih ispitanika ili u skupini ratnih veterana bez PTSP-a, 34% u ratnih veterana s komorbidnom depresijom, te 31% u ratnih veterana s PTSP-om, prema S nosiocima. Naši rezultati su sukladni nalazima Mellmana i suradnika (264), koji nisu pronašli značajnu povezanost između PTSP-a i varijanti gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u skupini od 118 ispitanika koji su u 47% imali životnu dijagnozu PTSP-a i u 22% komorbidnu depresiju, iako su se ispitanici razlikovali prema etnicitetu i traumatskim iskustvima.

Pronađeno je da je S alel gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR povezan s povećanim rizikom za razvoj depresije nakon stresnih životnih događaja (132). Taj je nalaz uputio na bitan utjecaj ranog traumatskog iskustva i povezanosti s 5-HTTLPR-om u psihijatrijskim poremećajima. Nova meta-analiza zaključuje da nema dovoljno dokaza o značajnom utjecaju 5-HTTLPR-a i stresnih životnih događaja na depresiju (267). Nalazi jedne druge meta-analiitičke studije podržavaju povezanost između 5-HTTLPR-a i aktivacije amigdale u studijama koje su koristile funkcionalnu magnetsku rezonanciju (268). Osim aktivacije amigdale, smatra se da je medijalni prefrontalni korteks važan za kondicioniranje strahom, kognitivne i emocionalne interakcije i socijalno-emocionalno procesiranje, a svi su ti procesi važni za razvoj PTSP-a (269).

## **6. Samoubilačko ponašanje i gen za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR**

Brojna su istraživanja ispitivala povezanost između varijanti gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR i samoubilačkog ponašanja ili samoubojstava (270,271,272). Kao što je uobičajeno u drugim asocijacijskim studijama, postoji mnoštvo kontroverznih podataka, koji pokazuju ili pozitivnu povezanost ili nedostatak bilo kakve povezanosti između 5-HTTLPR varijanti i samoubilačkog ponašanja ili samoubojstava (272).

U našem istraživanju frekvencija pojavljivanja genotipova gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR nije se značajno razlikovala prema samoubilačkom ponašanju u ratnih veterana s PTSP-om. U studiji je 14% ratnih veterana sa samoubilačkim ponašanjem imalo SS genotip prema 16% ratnih veterana bez PTSP-a. Osim toga, 49% LS heterozigota je pronađeno u skupini ratnih veterana sa samoubilačkim ponašanjem i taj se postotak nije razlikovao od 40% LS genotipova u skupini ratnih veterana koji nisu imali samoubilačko ponašanje. Također nije bilo razlika između LL homozigota, koji su pronađeni u 37% ratnih veterana s PTSP-om prema 44% LL homozigota u skupini ratnih veterana s PTSP-om bez samoubilačkog ponašnja. Frekvencija pojavljivanja L i S alela gena za

serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR bila je slična u skupinama ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim ponašanjem i bez samoubilačkog ponašanja. Naime, S alel je bio prisutan u 39% ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim ponašanjem te u 36% veterana s PTSP-om bez samoubilačkog ponašanja. Nisu pronađene značajne razlike u frekvenciji pojavljivanja S nosilaca (ispitanici sa SS i LS genotipom) prema LL homozigotima kod veterana s PTSP-om sa samoubilačkim ponašanjem ili bez njega. Naime, pronađeno je 63% S nosilaca u skupini ratnih veterana sa samoubilačkim ponašanjem i taj je postotak bio gotovo identičan (64%) onom pronađenom u skupini ratnih veterana bez samoubilačkog ponašanja. Ti se rezultati slažu s podacima iz literature koji također nisu pronašli značajne razlike u frekvenciji pojavljivanja genotipova gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR i samoubilačkog ponašanja u drugim dijagnostičkim skupinama. Tako postoje brojni podatci o nedostatku povezanosti između 5-HTTLPR varijanti i samoubilačkog ponašanja ili samoubojstava. Pronađeno je da nema značajne povezanosti između varijanti 5-HTTLPR i pokušaja samoubojstva u ovisnika o metamfetaminu (273), ili kod ovisnika o sredstvima ovisnosti (drogama) (274), ili u shizofrenih bolesnika (275), ili u bolesnika s bipolarnim afektivnim poremećajem (276). Budući da u literaturi za sada ne postoje podatci o povezanosti između samoubilačkog ponašanja i varijanti 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om, naši podatci su prvi podatci koji na ovim skupinama ispitanika pokazuju da takve povezanosti nema.

Postoje i potpuno suprotni podatci. Tako je pokazano da je S alel gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR povezan sa samoubilačkim pokušajima (277), jer te osobe imaju smanjenu raspoloživost 5-HTT-a u mozgu prema ispitanicima koji nisu pokušali samoubojstvo (277). Pretpostavlja se da je S alel 5-HTTLPR povezan sa smanjenom ekspresijom 5-HTT-a u mozgu kod ispitanika sa samoubilačkim ponašanjem, a ta je povezanost značajna kod osoba koje su pokušale počinuti samoubojstvo (277,279). Ti su podatci potvrđeni u meta-analizi (270,271). Pronađena je značajna pozitivna povezanost između samoubilačkog ponašanja i SS i LS genotipova gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR u depresivnih bolesnika, dok kod kroničnih alkoholičara S alel 5-HTTLPR-a nije bio povezan sa alkoholnom ovisnošću i komorbidnom depresijom, ali je bio značajno povezan s povećanim rizikom od pokušaja samoubojstava (281). Pronađena je značajna pozitivna povezanost između S alela 5-HTTLPR i nasilnog pokušaja samoubojstva kod bolesnika s bipolarnim afektivnim poremećajem (279) ili između SS genotipa i povećane pojave pokušaja samoubojstava s većom medicinskom štetom, što upućuje na zaključak da su nosioci S alela ozbiljniji u namjeri da izvrše samoubojstvo (282). Rano traumatsko iskustvo je uz S alel 5-HTTLPR rizični čimbenik za razvoj samoubilačkog



ponašanja u ovisnika (274). Djeca koja su bila psihički ili fizički zlostavljana u djetinjstvu češće pokušavaju izvršiti samoubojstvo u odrasloj dobi i smatra se da na to samoubilačko ponašanje utječe zlostavljanje i 5-HTTLPR genotip (283).

Budući da podatci iz literature pokazuju povezanost između 5-HTTLPR-a i samoubilačkog ponašanja u nekim drugim dijagnostičkim kategorijama ili s nasilnim metodama pokušaja samoubojstava (279,282), u ovom smo radu željeli istražiti postoji li razlika u frekvenciji pojavljivanja LL, LS, SS genotipa gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR prema stupnju samoubilačkih poriva. Naši su rezultati pokazali da nema značajnih razlika u frekvenciji pojavljivanja LL, LS ili SS genotipa gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR između ratnih veterana s PTSP-om s različitim stupnjevima samoubilačkih poriva, određenih pomoću pitanja 3 na HAMD skali. Naime, SS genotip je bio prisutan od 13 do 17% u skupini ratnih veterana koji su imali samoubilačko ponašanje i javio se u identičnom postotku kao i kod ratnih veterana s PTSP-om bez samoubilačkih pokušaja. Nije dobivena značajna razlika u frekvenciji pojavljivanja S ili L alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR prema intenzitetu samoubilačkih poriva. Naime, S aleli su bili prisutni od 35% do 42% u skupini ratnih veterana s PTSP-om koji su imali samoubilačke porive i u 36% ratnih veterana s PTSP-om bez samoubilačkih poriva. Nadalje, naši rezultati su pokazali kako nema značajnih razlika u frekvenciji pojavljivanja S nosilaca (ispitanici sa SS i LS genotipom) prema LL homozigotima između ratnih veterana s PTSP-om sa ili bez samoubilačkih poriva. S nosioca bilo je 58-70% u skupini veterana s ratnim PTSP-om koji su imali samoubilačke porive i 64% u skupini ratnih veterana bez samoubilačkih poriva. Dobiveni rezultati su pokazali da nije bilo značajnih razlika u frekvenciji pojavljivanja LL, LS i SS genotipa, L i S alela ili S nosilaca (ispitanici sa SS i LS genotipom) prema LL homozigotima gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR između svih ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima i bez samoubilačkih poriva.

Budući da je poznato da gen za serotoninski transporter može utjecati na anksiozne poremećaje, 5-HTTLPR se povezuje sa samoubojstvima i samoubilačkim porivima koji su česti u anksioznim poremećajima. Međutim, osim 5-HTTLPR varijanti, na samoubilačko ponašanje utječu i drugi čimbenici kao što su rano traumatsko iskustvo ili iskustva (132), čimbenici iz okoline, sociokulturalni, zemljopisni čimbenici, dob, zlouporaba alkohola (270,284), zlouporaba opojnih droga, povijest psihotičnih poremećaja (273), etničke razlike (162), razlike uvjetovane spolom (285) i mnogi drugi čimbenici.

Naši se podatci slažu s podacima iz literature koji pokazuju kako je teško pronaći značajnu razliku u povezanosti između polimorfizma jednog gena i samoubilačkog

ponašanja. Naime, učinci gena na određenu funkciju su obično vrlo mali, i za procjenu značajnih razlika u frekvenciji pojavljivanja genotipova između ispitanika sa samoubilačkim ponašanjem i bez samoubilačkog ponašanja potrebne su velike skupine ispitanika, da bi se pronašao izravni učinak gena. Tu dolazi do izražaja fenotipska stratifikacija (143,279,286,287). Radi toga je potrebno da se genetska istraživanja usmjere na određivanje frekvencije varijanti gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR, ili nekih drugih gena kandidata i određenog načina pokušaja samoubojstva, kao što je, npr. nasilni način pokušaja samoubojstva, ili na procjenu rizika za povezanost između određenog genotipa 5-HTTLPR kod počinjenog samoubojstva (278,286). U zaključku, čini se da su mnogi čimbenici odgovorni za značajnu povezanost ili za nedostatak značajne povezanosti između određenog gena i nekog fenotipa. Pokazano je da bi gen za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR mogao biti povezan s aktivacijom amigdale te da se pomoću te povezanosti moglo objasniti gotovo 10% fenotipskih razlika koje su pronađene između 5-HTTLPR-a i raznih crta ličnosti (268). Taj polimorfizam utječe na središnji serotoninski sustav u mozgu i izaziva genetsku varijabilnost koja utječe na neuronske krugove koji su uključeni u regulaciju kompleksnih emocionalnih ponašanja povezanih s crtama ličnosti, a koje su vezane za visokorizično ponašanje ili za anksiozne poremećaje. Dakle, promjene u serotoninskim signalima koje su izazvane varijantama gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR mogu pridonijeti varijabilnosti koja se dešava nakon što se amigdala aktivira kao odgovor na vanjske, okolinske podražaje, a sve to utječe na živčane procese koji nadziru crte ličnosti, karakter i osobnost (268).

Prema hipotezi predloženoj 2007. godine (288), mnogobrojni biološki mehanizmi su uključeni u nastanak samoubilačkih poriva. Naši podatci nisu uputili na značajnu povezanost između genotipova ili alela gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR i samoubilačko ponašanje u PTSP-u, no valja istaknuti da je to samoubilačko ponašanje bilo evaluirano prema pitanju 3 na HAMD skali, i da su ta samoubilačka ponašanja i samoubilački porivi bili vrlo slabo izraženi u ovoj skupini ispitanika s PTSP-om. Pretpostavlja se da gen za serotoninski transporter možda može utjecati na vulnerabilnost prema samoubilačkom ponašanju u PTSP-u, kao što to čini u alkoholizmu (288), jer taj polimorfizam utječe na raspoloženje, anksioznost, tjeskobu i impulzivnost, ali i na potrošnju alkohola, koja je često pretjerana u ispitanika s PTSP-om (6,19,43).

Iako nismo potvrdili početnu hipotezu istraživanja da je prisutnost genotipa SS gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR povezana s većom vjerojatnošću pojave PTSP-a, naši podatci su sukladni s novim podacima iz meta-analiza koje zaključuju da nema dovoljno dokaza o značajnom utjecaju 5-HTTLPR i stresnih životnih događaja. U

nekim je analizama u ovom istraživanju snaga primjenjenog testa bila premala da bi se mogao dobiti nedvosmisleni odgovor o povezanosti određenog gena i pojedinog fenotipa, i to je ograničenje ove studije. Osim toga, drugo ograničenje ove studije jest da u ovom istraživanju nisu ispitivani i drugi čimbenici iz okoline, kao i rano traumatsko iskustvo, čija prisutnost uz kasnije stresne događaje ima značajnu ulogu u razvoju depresivnih poremećaja, ali i samoubilačkog ponašanja.

Prednost ovog istraživanja jest u činjenici da je u istraživanje uključena relativno velika, etnički homogena skupina ratnih veterana sa sličnim borbenim iskustvom, te da su jednaki dijagnostički postupci i procjene primijenjeni kod svih skupina ratnih veterana s PTSP-om sa komorbidnim dijagnozama ili bez njih, sa samoubilačkim ponašanjem ili bez njega, i da je učinjeno primjenom dijagnostičkih kriterija, standardiziranih dijagnostičkih intervjua i psihijatrijskih skala. Osim navedenog, u prednost ovog istraživanja treba istaknuti i činjenicu da su na velikom broju ispitanika određeni periferni biokemijski pokazatelji (koncentracija trombocitnog 5-HT) i frekvencija pojavljivanja genotipova i alela gena za serotonininski transporter s obzirom na 5-HTTLPR.

## **VI. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA**

## VI. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

Iako smo dobili negativne rezultate s obzirom na hipotezu istraživanja da je prisutnost SS genotipa gena za serotoninski transporter s obzirom na 5-HTTLPR povezana s većom vjerojatnošću pojave PTSP-a, naši podatci su sukladni s novim meta-analizama koje zaključuju da nema dovoljno dokaza o značajnom utjecaju 5-HTTLPR-a i stresnih životnih događaja. U nekim je analizama u ovom istraživanju snaga primjenjenog testa bila premala da bi se mogao dobiti nedvosmisleni odgovor o povezanosti određenog genotipa i pojedinog fenotipa. Osim toga, moguće ograničenje ovog istraživanja jest u tome što nisu ispitani drugi čimbenici koji mogu utjecati na razvoj PTSP-a kao što su čimbenici iz okoline, ili rano traumatsko iskustvo. Naime, za te je čimbenike pokazano da njihova prisutnost uz kasnije stresne događaje ima značajnu ulogu u razvoju depresivnih poremećaja ili samoubilačkog ponašanja.

Prednost je ovoga istraživanja u tome da je ono provedeno na homogenoj skupini ratnih veterana te da su isti dijagnostički postupci primijenjeni kod svih skupina ratnih veterana s PTSP-om sa komorbidnim dijagnozama, te ratnih veterana bez PTSP-a i zdravih ispitanika, i korišteni su dijagnostički kriteriji, standardizirani dijagnostički intervjui i psihijatrijske skale.

Rezultate dobivene ovim istraživanjem vrijedilo bi potvrditi prospektivnim istraživanjem na većem uzorku ispitanika.

## VII. ZAKLJUČCI

## VII. ZAKLJUČCI

1. Kod ratnih veterana s psihotičnim PTSP-om (u usporedbi s ratnim veteranima s PTSP-om, ratnim veteranima s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnim veteranima s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima) opažen je ne samo veći intenzitet psihotične simptomatike nego i veća težina simptoma iz kruga PTSP-a te izraženija anksiozna simptomatika.

Ratni veterani s psihotičnim PTSP-om imaju značajno povišenu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a u odnosu na ostale istraživane skupine.

Navedene razlike upućuju da bi PTSP s psihotičnim simptomima mogao biti zaseban klinički entitet.

Veći intenzitet simptoma iz kruga PTSP-a i veća težina psihotičnih simptoma uz sniženu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a predstavljaju rizik za pojavu samoubilačkih poriva.

2. Rezultati istraživanja upućuju na to da bi se trombocitni 5-HT mogao koristiti kao periferni biološki pokazatelj određenih simptoma i ponašanja (npr. psihotičnih simptoma ili samoubilačkih poriva) kod ratnih veterana s PTSP-om.

3. Rezultati istraživanja nisu potvrdili hipotezu da je prisutnost SS genotipa gena za serotonininski transporter s obzirom na 5-HTTLPR povezana s većom vjerojatnošću pojave PTSP-a.

Nisu pronađene značajne razlike u frekvenciji pojavljivanja LL, LS i SS genotipova, L i S alela, te S nosilaca (SS i SL genotip) gena za serotonininski transporter s obzirom na 5-HTTLPR između ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s psihotičnim PTSP-om i ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima. Također nisu pronađene značajne razlike u distribuciji LL, LS i SS genotipova, L i S alela, te S nosilaca (SS i SL genotip) i LL homozigota gena za serotonininski transporter s obzirom na 5-HTTLPR između ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima ili bez samoubilačkih poriva.

Ti rezultati nisu potvrdili hipotezu da su ratni veterani s PTSP-om češći S nosioci (SS i SL genotip) gena za serotonininski transporter s obzirom na 5-HTTLPR, te da imaju veći rizik za razvitak PTSP-a nakon izlaganja traumi, i/ili samoubilačkih poriva, kao ni to da je LL genotip gena za serotonininski transporter protektivni čimbenik za razvoj PTSP-a.

Ove rezultate vrijedilo bi potvrditi prospektivnim istraživanjem na većem uzorku ispitanika.



## VIII. SAŽETAK

## VIII. SAŽETAK

PTSP je obilježen neurobiološkim i psihofiziološkim promjenama te psihološkim simptomima, a klinička slika je često komplicirana pojavom različitih komorbidnih psihijatrijskih poremećaja i samoubilačkim porivima. Pretpostavlja se da kompleksne interakcije između doživljaja traume, neurobioloških i genetskih čimbenika, čimbenika iz okoline i ranog traumatskog iskustva dovode do razvoja PTSP-a. Premda je uloga središnjeg 5-HT-a u patofiziologiji PTSP-a još uvijek nejasna, smatra se da su 5-HT i pripadajući geni ključni za razvoj PTSP simptoma, i to radi uloge 5-HT-a u nadzoru raspoloženja, pobudljivosti i spavanja. Pokazano je da varijante gena za serotoninški transporter s obzirom na 5-HTTLPR utječu na razvoj depresije povezane sa životnim stresorima, dok njihova moguća uloga u razvoju PTSP-a nije potpuno istražena. U literaturi do sada postoji samo nekoliko istraživanja o povezanosti 5-HTTLPR-a i PTSP-a, no niti jedno nije bilo provedeno na populaciji veterana koja je bila homogena s obzirom na rasu, spol i traumatsko iskustvo. Budući da su trombocitni i moždani 5-HT strukturalno identični i kodirani istim genom, a koncentracija trombocitnog 5-HT-a je promijenjena u određenim psihopatološkim stanjima i simptomima, istražili smo koncentraciju trombocitnog 5-HT-a i varijante gena za serotoninški transporter s obzirom na 5-HTTLPR u ratnih veterana s PTSP-om ili bez njega, s komorbidnim poremećajima ili bez njih i sa samoubilačkim porivima ili bez njih. Opći cilj rada bio je istražiti povezanost SS, LS i LL genotipova gena za serotoninški transporter s obzirom na 5-HTTLPR i pojave PTSP-a te odrediti koncentraciju trombocitnog 5-HT-a u bolesnika s PTSP-om kao mogućeg biokemijskog pokazatelja u prepoznavanju težih (psihotičnih ili depresivnih) oblika PTSP-a te samoubilačkih poriva koji se javljaju u PTSP-u.

Istraživanje je provedeno metodom slučajnog uzorka na 608 ratnih veterana iz kliničke populacije Referentnog centra za poremećaje uzrokovane stresom Kliničke bolnice Dubrava i Poliklinike Neuron Hrvatskog instituta za istraživanje mozga, 115 zdravih dobrovoljaca muškog spola, koji su bili podvrgnuti redovitom sistematskom pregledu na Odjelu zrakoplovne medicine KB Dubrava. Primijenjen je Upitnik za sociodemografske podatke, Strukturirani anamnestički upitnik za pretraumatska, traumatska (borbena) i posttraumatska iskustva, Međunarodni neuropsihijatrijski intervju (MINI), te sljedeće skale: Klinička skala za posttraumatski stresni poremećaj (CAPS), Skala pozitivnih i negativnih psihotičnih simptoma (PANSS), Hamiltonova skala za depresiju (HAMD) i anksioznost (HAMA). Razlike u broju bodova na kliničkim skalama i koncentraciji trombocitnog 5-HT-a analizirane su jednosmjernom analizom varijance (ANOVA-e) i Tukeyjevim testom. Razlike

u učestalosti pojedinih alela ili genotipova 5-HTTLPR-a analizirane su  $\chi^2$ -testom. Rezultati su interpretirani na razini značajnosti od 5%.

Opažen je veći intenzitet psihotične i anksiozne simptomatike te veća težina simptoma iz kruga PTSP-a kod ratnih veterana s psihotičnim PTSP-om prema veteranima s PTSP-om, ratnim veteranima s PTSP-om i komorbidnom depresijom, te ratnim veteranima s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima. Ratni veterani s psihotičnim PTSP-om imali su značajno povišenu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a, a ratni veterani sa samoubilačkim porivima značajno sniženu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a prema svim ostalim istraživanim skupinama. Navedene razlike upućuju da bi PTSP s psihotičnim simptomima mogao biti zaseban klinički entitet. Rezultati istraživanja upućuju na to da bi se trombocitni 5-HT mogao koristiti kao periferni biološki pokazatelj određenih simptoma i ponašanja (npr. psihotičnih simptoma ili samoubilačkih poriva) kod ratnih veterana s PTSP-om. Budući da nisu pronađene značajne razlike u frekvenciji pojavljivanja varijanti gena za serotoninški transporter s obzirom na 5-HTTLPR između ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i komorbidnom depresijom, ratnih veterana s psihotičnim PTSP-om, ratnih veterana s PTSP-om i drugim komorbidnim poremećajima, ratnih veterana bez PTSP-a ili zdravih ispitanika, kao ni između ratnih veterana s PTSP-om sa samoubilačkim porivima ili bez njih, ti rezultati nisu potvrdili hipotezu da je prisutnost SS genotipa gena za serotoninški transporter s obzirom na 5-HTTLPR povezana s većom vjerojatnošću pojave PTSP-a i/ili samoubilačkih poriva. Budući da su mnogobrojni biološki mehanizmi uključeni u nastanak PTSP-a i/ili samoubilačkih poriva, jedan gen može imati vrlo mali učinak na ta kompleksna ponašanja ili poremećaje. Naši podatci nisu potvrdili značajnu povezanost između genotipova ili alela gena za serotoninški transporter s obzirom na 5-HTTLPR i razvoj PTSP-a ili samoubilačkih poriva u PTSP-u, pa ove rezultate treba potvrditi prospektivnim istraživanjem na većem uzorku ispitanika, s teže izraženim samoubilačkim ponašanjem, kao što su pokušaji samoubojstva.

## **IX. SUMMARY**

## IX. SUMMARY

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is characterized by neurobiological and psychophysiological alterations and psychological symptoms. The clinical picture of PTSD is often complicated by different comorbid psychiatric disorders and suicidal behaviour. Complex interactions among traumatic experience, neurobiological, genetic, and environmental factors and early traumatic experience are assumed to lead to PTSD. Although the role of central 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) in the pathophysiology of PTSD is still unclear, it is believed that 5-HT and related genes are critical for the development of PTSD symptoms, primarily due to the role of 5-HT in the mood regulation, arousal, and sleep cycle. It has been shown that serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) influences the development of depression induced by various life stressors, whereas its possible role in the development of PTSD has not been completely elucidated. Only a few studies reported the association between 5-HTTLPR and PTSD, but none was performed in a homogenous veteran population of the same ethnicity, sex, and matched traumatic experience. Since platelet and brain serotonin are structurally identical and coded by the same gene, and platelet 5-HT concentration is altered in particular psychopathological conditions and symptoms, we investigated the concentration of platelet 5-HT and 5-HTTLPR in war veterans with or without PTSD, comorbid disorders, and suicidal behaviour. The overall aim of the study was to evaluate the association between SS, LS, and LL genotypes of the 5-HTTLPR and development of PTSD, and to determine if the concentration of platelet 5-HT in patients with PTSD might be used as a possible biochemical marker of more severe (psychotic or depressive) forms of PTSD, or suicidal behaviour which occurs in PTSD.

The study was performed in a sample of 608 war veterans randomly selected from a clinical population in the Referral Center for Stress-related Disorders of the University Hospital Dubrava and Polyclinic Neuron of the Croatian Institute for Brain Research, 115 healthy male volunteers undergoing a regular systematic health examination at the Department of Aviation Medicine, Dubrava University Hospital, Zagreb, Croatia. For data collection, we used Sociodemographic questionnaire; Structured anamnestic pretraumatic, traumatic (combat-related) and posttraumatic experience questionnaire; and Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI); as well as the Clinician Administered PTSD Scale (CAPS), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), and Hamilton Anxiety Scale (HAM-A). Differences between the scores on these scales and platelet 5-HT concentrations were analyzed with one-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey's test. Differences in the allele and genotype

frequencies of the 5-HTTLPR were analyzed with a  $\chi^2$ -test. The level of significance was set at 5%.

Psychotic and anxiety symptoms were more intense, and PTSD symptoms more severe, in war veterans with psychotic PTSD than in those with PTSD, war veterans with PTSD and comorbid depression, war veterans with PTSD and other comorbid disorders. War veterans with psychotic PTSD had significantly increased platelet 5-HT concentration, whereas war veterans with suicidal tendencies had significantly decreased platelet 5-HT concentration compared to all other study groups. These differences indicated that PTSD with psychotic symptoms could be a separate clinical entity. Research results showed that platelet 5-HT could be used as a peripheral biological marker of particular symptoms and behaviour (e.g., psychotic symptoms and suicidal behaviour) in war veterans with PTSD. Since no differences were found in the frequency of alleles and genotypes of the 5HTTLPR between war veterans with PTSD, war veterans with PTSD and comorbid depression, war veterans with psychotic PTSD, war veterans with PTSD and other comorbid disorders, war veterans without PTSD and healthy subjects, or between war veterans with PTSD with or without suicidal tendencies, our study did not confirm the hypothesis that the presence of the SS genotype of the 5-HTTLPR was associated with higher likelihood of development of PTSD and/or suicidal behaviour. Since numerous biological mechanisms are involved in the development of PTSD and/or suicidal behaviour, a single gene may only have a mild influence on these complex behaviours or disorders. Our results did not confirm the significant association between the genotypes or alleles for the 5-HTTLPR and development of PTSD or suicidal behaviour in PTSD. Therefore, a prospective study in a larger sample of subjects with more pronounced suicidal behaviour, such as attempted suicide, should be performed to verify our results.

## **X. POPIS LITERATURE**

## **X. POPIS LITERATURE**

1. Stein DJ, Zohar J. Introduction. *CNS Spectr.* 2009;14 (Suppl 1):4.
2. McHugh PR, Treisman G. PTSD: A problematic diagnostic category. *J Anxiety Disord.* 2007;21:211-22.
3. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd ed., Washington, DC: American Psychiatric Association Press, 1980.
4. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders*, Temporary Revised IVed., Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 2000.
5. Nemeroff CB, Bremner JD, Foa EB, Mayberg HS, North CS, Stein MB. Posttraumatic stress disorder: a state-of-the science review. *J Psychiatr Res.* 2006;40:1-21.
6. Brady KT. Posttraumatic stress disorder and comorbidity: recognizing many faces of PTSD. *J Clin Psychiatry.* 1997;58:12-5.
7. Kocijan-Hercigonja D, Knezović J, Grgurić R, Stuvland B, Lagerkvist B. Psychosocial support in areas using community-based rehabilitation strategy. *Scand J Soc Med.* 1997;25:14-6.
8. Kozarić-Kovačić D, Kocijan-Hercigonja D, Jambrošić A. Psychiatric help to psychotraumatized persons during and after war in Croatia. *Croat Med J.* 2002;43:221-9.
9. World Health Organization, *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders*, Tenth revision, WHO, Geneva, 1992.
10. Breslau N, Chilcoat HD, Kessler RC, Peterson EL, Lucia VC. Vulnerability to assaultive violence: further specification of sex difference in post-traumatic stress disorder. *Psychol Med.* 1999;29:813-21.
11. Henigsberg N, Folnegović-Šmalc V, Moro L. Stressor characteristics and posttraumatic stress disorder symptom dimensions in war victims. *Croat Med J.* 2001;42:543-50.
12. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry.* 1999;46:1509-22.
13. Ballenger CJ, Davidson JRT, Lecrubier Y, Nutt DJ, Marshall RD, Nemeroff CB, et al. Consensus statement update on posttraumatic stress disorder from the international consensus group on depression and anxiety. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:55-62.
14. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders*, 1st ed. Washington, DC: American Psychiatric Association Press, 1952.
15. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders*, 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association Press, 1968.



16. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd ed., revised. Washington, DC: American Psychiatric Association Press, 1987.
17. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed., Washington, DC: American Psychiatric Association Press, 1994.
18. Costello EJ, Pine DS, Hammen C, March JS, Plotsky PM, Weismann MM, i sur. Development and natural history of mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2002;52:529-42.
19. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52:1048-60.
20. Breslau N. The epidemiology of posttraumatic stress disorder: what is the extent of the problem? *J Clin Psychiatry*. 2001;62:16-22.
21. Stein MB, Walker JR, Hazen AL, Forde DR. Full and partial posttraumatic stress disorder: findings from a community survey. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1114-9.
22. Perkonig A, Pfister H, Stein MB, Höfler M, Lieb R, Maercher A, i sur. Longitudinal courses of posttraumatic stress disorder and posttraumatic stress disorder symptoms in a community sample of adolescents and young adults. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1320-7.
23. Stein MB, Höfler M, Perkonig A, Lieb R, Pfeister H, Maercher A, i sur. Patterns of incidence and psychiatric risk factors for traumatic events. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2002;11:143-53.
24. Wittchen HU, Gloster A, Beesedo K, Schonfeld S, Perkonig A. Posttraumatic stress disorder: diagnostic and epidemiological perspectives. *CNS Spectr*. 2009;14 (Suppl 1):5-12.
25. Shalev AY, Freedman S, Peri T, Brandes D, Sahar T, Orr SP, Pitman RK. Prospective study of posttraumatic stress disorder and depression following trauma. *Am J Psychiatry*. 1998;155:630-7.
26. Owashi T, Perkonig A. The natural course of PTSD and PTSD symptoms: Findings from longitudinal epidemiological studies. *Dir Psychiatry*. 2008;27:207-20.
27. Kilpatrick DG, Koenen KC, Ruggiero KJ, Acierno R, Galea S, Resnick HS, i sur. The serotonin transporter genotype and social support and moderation of posttraumatic stress disorder and depression in hurricane-exposed adults. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1693-9.
28. Kessler RC, Galea S, Gruber MJ, Sampson NA, Ursano RJ, Wessley S. Trends in mental illness and suicidality after Hurricane Katrina. *Mol Psychiatry*. 2008;13:374-84.
29. Vlada Republike Hrvatske. Nacionalni program psihosocijalne pomoći za žrtve domovinskog rata. Zagreb: Ministarstvo branitelja; 1999.
30. Komar Z, Vukušić H. Post-traumatic stress disorder in Croatia war veterans: Prevalence and psycho-social characteristics. *Croatian Academy of Sciences and Arts*. 1999:42-4.

31. Silobrčić Radić M. Duševni poremećaji. U: Milinović D, Bakalić Ž, ur. Hrvatski zdravstveni pokazatelji. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb 2008:56-61.
32. Ozer EJ, Best SR, Lipsey TL, Weiss DL. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. *Psychol Bull.* 2003;129:52-73.
33. Foa EB, Keane TM, Friedman MJ, Cohen AJ. Effective treatments for PTSD: Practice Guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies. New York, NY: The Guildford press, 2009.
34. Brewin CR, Andrews B, Valentine JD. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J Consult Clin Psychol.* 2000;68:748-66.
35. Harvey AG, Bryant RA. Acute stress disorder after mild traumatic brain injury. *J Nerv Ment Dis.* 1998;186:333-7.
36. Yehuda R, Siever L, Teicher MH, Levengood RA, Gerber DK, Schmeidler J, i sur. Plasma norepinephrine and MHPG concentrations and severity of depression in combat PTSD and major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 1998;44:56-63.
37. Bremner JD, Southwick SM, Darnell A, Charney DS. Chronic PTSD in Vietnam combat veterans: course of illness and substance abuse. *Am J Psychiatry.* 1996;153:369-75.
38. Helzer JE, Robins LN, McEvoy L. Posttraumatic stress disorder in the general population: findings of the Epidemiological Catchment Area Survey. *N Engl J Med.* 1987;317:1630-4.
39. McFarlane AC. The aetiology of post-traumatic morbidity: predisposing, precipitating and perpetuating factors. *Br J Psychiatry.* 1989;154:221-8.
40. Breslau N, Davis GC, Peterson EL, Schultz L. Psychiatric sequelae of posttraumatic stress disorder in women. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54:81-7.
41. Yehuda R, McFarlane AC. Conflict between current knowledge about posttraumatic stress disorder and its original conceptual basis. *Am J Psychiatry.* 1995;152:1705-13.
42. Shalev AY, Peri T, Rogel-Fuchs Y, Ursano RJ, Marlowe D. Historical group debriefing following combat exposure. *Mil Med.* 1998;163:494-8.
43. Kozarić-Kovačić D, Kocijan-Hercigonja D. Assessment of post-traumatic disorder and comorbidity. *Mil Med.* 2001;160:677-80.
44. Kozarić-Kovačić D, Borovečki A. Prevalence of psychotic comorbidity in combat – related posttraumatic stress disorder. *Mil Med.* 2005;170:223-6.
45. Kozarić-Kovačić D, Kocijan-Hercigonja D, Grubišić-Ilić M. Posttraumatic stress disorder and depression in soldiers with combat experiences. *Croat Med J.* 2001;42:165-70.

46. Hamner MB. Psychotic features and combat-associated PTSD. *Depress Anxiety*. 1997;5:34-8.
47. Ivezić S, Bagarić A, Oruč L, Mimica N, Ljubin T. Psychotic symptoms and comorbid psychiatric disorders in Croatian combat-related posttraumatic stress disorder patients. *Croat Med J*. 2000;41:179-183.
48. Kessler RC, Borges G, Walters EE. Prevalence and risk factors for lifetime suicide attempts in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:617-26.
49. Maes M, Delmeire L, Mylle J, Altamura C. Risk and preventive factors of post-traumatic stress disorder (PTSD): alcohol consumption and intoxication prior to a traumatic event diminishes the relative risk to develop PTSD in response to that trauma. *J Affect Disord*. 2001;63:113-21.
50. Andrews B, Brewin CR, Philpott R, Stewart L. Delayed-onset posttraumatic stress disorder: a systematic review of the evidence. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1319-26.
51. Frueh BC, Grubaugh AL, Yeager DE, Magruder KM. Delayed-onset post-traumatic stress disorder among war veterans in primary care clinics. *Br J Psychiatry*. 2009;194:515-20.
52. Heim C, Nemeroff CB. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr*. 2009;14 (Suppl 1):13-23.
53. Pivac N, Kozarić-Kovačić D, Mück-Šeler D. Biological markers in Croatian war veterans with combat related posttraumatic stress disorder. U: M Ray (ur.). *Novel approaches to the diagnosis and treatment of posttraumatic stress disorder*. Amsterdam: IOS Press; 2006: str. 3-12.
54. Kema IP, de Vries, EG, Muskiet FA. Clinical chemistry of serotonin and metabolites. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2000;747:33-48.
55. Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry*. 1998;44:151-62.
56. Stahl SM. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J Affect Disord*. 1998;51:215-35.
57. Schmitt JA, Wingen M, Ramaekers JG, Evers EA, Riedel WJ. Serotonin and human cognitive performance. *Curr Pharm Des*. 2006;12:2473-86.
58. van Pragg HM. The cognitive paradox in posttraumatic stress disorder: a hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28:923-35.
59. Stahl SM. Platelets as pharmacological models for the receptors and biochemistry of monoaminergic neurons. U: Gl Longenecker (ur.). *Platelets: Physiology and Pharmacology*. New York: Academic Press; 1985: str. 307-40.

60. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4:819-28.
61. Vermetten E, Bremner JD. Circuits and systems in stress. II. Applications to neurobiology and treatment in posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety.* 2002;16:14-38.
62. Andres AH, Rao MA, Ostrowitzki S, Enzian W. Human brain cortex and platelet serotonin receptors binding properties and their regulation by endogenous serotonin. *Life Sci.* 1993;52:313-21
63. Camacho A, Dimsdale JE. Platelets and psychiatry: lessons learned from old and new studies. *Psychosom Med.* 2000;62:326-36.
64. Müeller-Oerlinghausen B, Roggenbach J, Franke L. Serotonergic platelet markers of suicidal behaviour-do they really exist? *J Affect Disord.* 2004;79:13-24.
65. Greenberg BD, Tolliver TJ, Huang SJ, Li Q, Bengel D, Murphy DL. Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human platelets. *Am J Med Genet.* 1999;88:83-7.
66. Mossner R, Lesch KP. Role of serotonin in the immune system and in neuroimmune interactions. *Brain Behav Immun.* 1998;12:249-71.
67. Villalon CM, Saxena PR. Serotonin receptors as cardiovascular targets. *Drug Dis Today.* 1997;2:294-300.
68. Gershon MD. Review article: roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13 (Suppl 2):15-30.
69. Lesch KP, Bengel D, Helis A, Sabol SZ, Greenberg B, Petri S, i sur. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996;274:1527-31.
70. Hrdina PD. Platelet serotonergic markers in psychiatric disorders: use, abuse and limitations. *J Psychiatry Neurosci.* 1994;19,:87-88.
71. Jacobs BL. Serotonin and behaviour: emphasis on motor control. *J Clin Psychiatry.* 1991;52 Suppl:17-23.
72. Davis LL, Clark DM, Kramer GL, Moeller FG, Petty F. D-fenfluramine challenge in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 1999;45:928-30.
73. Brady KT, Killeen TK, Brewerton T, Lucerini S. Comorbidity of psychiatric disorders and posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 (Suppl7):22-32.
74. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety.* 2000;12 (Suppl 1):2-19.
75. Stein DJ, Cloitre M, Nemeroff CB, Nutt DJ, Seedat S, Shalev AY, i sur. Cape Town Consensus on Posttraumatic Stress Disorder. *CNS Spectr.* 2009;14 (Suppl 1):52-8.

76. Bonne O, Bain E, Neumeister A, Nugent AC, Vythilingam M, Carson RE, i sur. No change in serotonin type 1A receptor binding in patients with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2005;162:383-5.
77. Pivac N, Mück-Šeler D, Šagud M, Jakovljević M. Platelet serotonergic markers in posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26:1193-8.
78. Mück-Šeler D, Pivac N, Jakovljević M, Šagud M, Mihaljević-Peleš A. Platelet 5-HT concentration and comorbid depression in war veterans with or without posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord*. 2003;75:171-9.
79. Maguire K, Norman T, Burrows G, Hopwood M, Morris P. Platelet paroxetine binding in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res*. 1998;77:1-7.
80. Pivac N, Kozarić-Kovačić D, Mustapić M, Deželjin M, Borovečki A, Grubišić-Ilić M, i sur. Platelet serotonin in combat related posttraumatic stress disorder with psychotic symptoms. *J Affect Disord*. 2006;93:223-7.
81. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, i sur. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA*. 2000;284:592-7.
82. Yehuda R, Kahana B, Binder-Brynes K, Southwick SM, Mason JW, Giller EL. Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;152:982-6.
83. Jensen CF, Keller TW, Peskind ER, McFall ME, Veith RC, Martin D, i sur. Behavioral and neuroendocrine responses to sodium lactate infusion in subjects with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1997;154:266-8.
84. Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder, exposure to combat, and lower plasma cortisol among Vietnam veterans: findings and clinical implications. *J Consult Clin Psychol*. 1996;64:191-201.
85. Maes M, Lin A, Bonaccorso S, van Hunsel F, Van Gastel A, Delmeire L, i sur. Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;98:328-35.
86. Meewisse ML, Reitsma JB, de Vries GJ, Gersons BP, Olf M. Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: systematic review and meta analysis. *Br J Psychiatry*. 2007;191:387-92.
87. Heim C, Ehler U, Hanker JP, Hellhammer DH. Abuse-related posttraumatic stress disorder and alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with chronic pelvic pain. *Psychosom Med*. 1998;60:309-18.

88. Yehuda R. Advances in understanding neuroendocrine alterations in PTSD and their therapeutic implications. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1071:137-66.
89. Bremner JD, Elzinga B, Schmahl C, Vermetten E. Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder. *Prog Brain Res.* 2008;167:171-86.
90. Yehuda R, McFarlane AC, Shalev AY. Predicting the development of posttraumatic stress disorder from the acute response to a traumatic event. *Biol Psychiatry.* 1998;44:1305-13.
91. Aemi A, Traber R, Hock C, Roozental B, Schelling G, Papassotiropoulos A, i sur. Low-dose cortisol for symptoms of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1488-90.
92. De Quervain DJ. Glucocorticoid-induced reduction of traumatic memories: implications for the treatment of PTSD. *Prog Brain Res.* 2008;167:239-47.
93. De Quervain DJ, Margraf J. Glucocorticoids for the treatment of post-traumatic stress disorder and phobias: A novel therapeutic approach. *Eur J Pharmacol.* 2008;583:365-71.
94. Rasmusson AM, Hauger RL, Morgan CA, Bremner JD, Charney DS, Southwick SM. Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat related PTSD. *Biol Psychiatry.* 2000;47:526-39.
95. Yehuda R, Brand S, Yang RK. Plasma neuropeptide Y concentrations in combat exposed veterans: relationship to trauma exposure, recovery from PTSD, and coping. *Biol Psychiatry.* 2006;59:660-3.
96. Strawn JR, Geraciotti TD. Noradrenergic dysfunction and the psychopharmacology of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety.* 2008;25:260-71.
97. Pitman RK, Delahanty DL. Conceptually driven pharmacologic approaches to acute trauma. *CNS Spectr.* 2005;10:99-106.
98. Southwick SM, Bremner JD, Rasmusson A, Morgan CA, Arnsten A, Charney DS. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 1999;46:1192-204.
99. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, Healy AR, Cheema F, Lasko NB, i sur. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry.* 2002;51:189-92.
100. Brunet A, Orr SP, Tremblay J, Robertson K, Nader K, Pitman RK. Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *J Psychiatr Res.* 2008;42:503-6.
101. Mustapić M, Pivac N, Kozarić-Kovačić D, Deželjin M, Cubells JF, Mück-Šeler D. Dopamine beta-hydroxylase (DBH) activity and -1021C/T polymorphism of DBH gene in

- combat-related post-traumatic stress disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B(8):1087-9.
102. Gavish M, Laor N, Bidder M, Fisher D, Fonia O, Muller U, i sur. Altered platelet peripheral-type benzodiazepine receptor in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology.* 1996;14:181-6.
103. Geuze E, van Berckel BN, Lammertsma AA, Boellard R, de Kloet CS, Vermetten E, i sur. Reduced GABA-A benzodiazepine receptor binding in veterans with post-traumatic stress disorder. *Mol Psychiatry.* 2008;13:74-83.
104. Davis M, Ressler K, Rothbaum BO, Richardson R. Effects of D-cycloserine on extinction: translation from preclinical to clinical work. *Biol Psychiatry.* 2006;60:369-75.
105. Heim C, Ehler U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2000;25:1-35.
106. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, Pitman RK. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience.* 2002;5:1242-7.
107. May FS, Chen QC, Gilbertson MW, Shenton ME, Pitman RK. Cavum septum pellucidum in monozygotic twins discordant for combat exposure: relationship to posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2004;55:656-8.
108. Liberzon I, Sripada CS. The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review. *Prog Brain Res.* 2008;167:151-69.
109. Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research-past, present and future. *Biol Psychiatry* 2006;60:376-82.
110. Fuchs E, Gould E. Mini-review: in vivo neurogenesis in the adult brain: regulation and functional implications. *Eur J Neurosci.* 2000;12:2211-4.
111. Bremner JD, Randall P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, i sur. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse: a preliminary report. *Biol Psychiatry.* 1997;41:23-32.
112. Schuff N, Marmar CR, Weiss DS, Neylan TC, Schoenfeld F, Fein G, i sur. Reduced hippocampal volume and n-acetyl aspartate in posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;821:516-20-
113. Stein MB, Koverola C, Hanna C, Torchia MG, McClarty B. Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med.* 1997;27:951-9.

114. Bremner JD, Scott TM, Delaney RC, Southwick SM, Mason JW, Johnson DR, i sur. Deficit in short-term memory in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1993;150:1015-9.
115. Vasterling JJ, Brailey K, Constans JI, Sutker PB. Attention and memory dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychology*. 1998;12:125-33.
116. Neylan TC, Schuff N, Lenoci M, Yehuda R, Weiner MW, Marmar CR. Cortisol levels are positively correlated with hippocampal N-acetylaspartate. *Biol Psychiatry*. 2003;54:1118-21.
117. De Bellis MD, Keshavan MS, Clark DB, Casey BJ, Giedd JN, Boring AM, i sur. A.E. Bennett Research Award. Developmental traumatology. Part II: Brain development. *Biol Psychiatry*. 1999;45:1271-84.
118. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Southwick SM, McGlashan T, Staib LH. Neural correlates of declarative memory for emotionally valenced words in women with posttraumatic stress disorder related to early childhood sexual abuse. *Biol Psychiatry*. 2003;53:879-89.
119. Bremner JD, Vermetten E. Neuroanatomical changes associated with pharmacotherapy in posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1032:154-7.
120. Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1071:67-79.
121. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, i sur. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*. 2002;297:400-3.
122. Rauch SL, Shin LM, Segal E, Pitman RK, Carson MA, McMullin K, i sur. Selectively reduced regional cortical volumes in post-traumatic stress disorder. *Neuroreport*. 2003;14:913-6.
123. Woodward SH, Kaloupek DG, Streeter CC, Martinez C, Schaer M, Eliez S. Decreased anterior cingulate volume in combat-related PTSD. *Biol Psychiatry*. 2006;59:582-7.
124. Kasai K, Yamasue H, Gilbertson MW, Shenton ME, Rauch SL, Pitman RK. Evidence for acquired pregenual anterior cingulate gray matter loss from a twin study of combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63:550-6.
125. Jovanović T, Popović S, Kozarić-Kovačić D. Psychophysiological Responses to Trauma-Related Stimuli in PTSD: Potential for Scenario Adaptation in VR Exposure Therapy. U: M Roy (ur.). *Novel approaches to the diagnosis and treatment of posttraumatic stress disorder*. Amsterdam: IOS Press; 2006: str. 87-98.



126. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006;8:367-78.
127. Kaufman J, Plotsky PM, Nemeroff CB, Charney DS. Effects on early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiatry.* 2000;48:778-90.
128. Vermetten E, Schmahl C, Lindner S, Loewenstein RJ, Bremner JD. Hippocampal and amygdalar volumes in dissociative identity disorder. *Am J Psychiatry.* 2006;163:630-6.
129. Yehuda R, Halligan SL, Bierer LM. Cortisol levels in adult offspring of Holocaust survivors: relation to PTSD symptom severity in the parent and child. *Psychoneuroendocrinology.* 2002;27:171-80.
130. Koenen KC, Lyons MJ, Goldberg J, Simpson J, Williams WM, Toomey R, i sur. A high risk twin study of combat-related PTSD comorbidity. *Twin research.* 2003;6:218-26.
131. Stein MB, Jang KL, Tylor S, Vernon PA, Livesley WJ. Genetic and enviromental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1675-81.
132. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, i sur. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003;301:386-9.
133. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, i sur. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science.* 2002;297:851-4.
134. Broekman BF, Olf M, Boer F. The genetic background to PTSD. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31:348-62.
135. Szeszko PR, Lipsky R, Mentschel C, Robinson D, Gunduz-Bruce H, Sevy S i sur. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and volume of the hippocampal formation. *Mol Psychiatry.* 2005;10:631-6.
136. Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF i sur. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci.* 2003;23:6690-4.
137. Jiang X, Xu K, Hoberman J, Tian F, Marko AJ, Waheed JF, i sur. BDNF variation and mood disorders: a novel functional promoter polymorphism and Val66Met are associated with anxiety but have opposing effects. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30:1353-61.
138. Segman RH, Cooper-Kazaz R, Macciardi F, Golster T, Halfon Y, Dobroborski T, i sur. Association between the dopamine transporter gene and posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiatr.* 2002;7:903-7.

139. Binder EB, Bradley RG, Liu W, Epstein MP, Deveau TC, Mercer KB, i sur. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA*. 2008;299:1291-1305.
140. Deakin JF. The role of serotonin in panic, anxiety and depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998;13 (Suppl 14):1-5.
141. Graham D, Langer SZ. Advances in sodium-ion coupled biogenic amine transporters. *Life Sci*. 1992;51:631-45.
142. Schloss P, Williams DC. The serotonin transporter: a primary target for antidepressant drugs. *J Psychopharmacol*. 1998;12:115-21.
143. Lesch KP, Gutknecht L. Pharmacogenetics of serotonin transporter. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29:1062-73.
144. Furlong RA, Ho L, Walsh C, Rubinsztein JS, Jain S, Paykel ES, i sur. Analysis and meta-analysis of two serotonin transporter gene polymorphisms in bipolar and unipolar affective disorders. *Am J Med Genet*. 1998;81:58-63.
145. Hallikainen T, Saito T, Lachman HM, Volavka J, Pohjalainen T, Ryyanen OP, i sur. Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behaviour. *Mol Psychiatry*: 1999;4:385-8.
146. Hu M, Retz W, Baader M, Pesold B, Adler G, Henn FA, i sur. Promoter polymorphism of the 5-HT transporter and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2000;294:63-5.
147. Pollock BG, Ferrell RE, Mulsant BH, Mazmudar S, Miller M, Sweet RA, i sur. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23:587-90.
148. Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Catalano M, Smeraldi E. Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:105-7.
149. Lee HJ, Lee MS, Kang RH, Kim H, Kim SD, Kee BS, i sur. Influence of the serotonin transporter promoter gene polymorphism on susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*. 2005;21:135-9.
150. Yoshida K, Ito K, Sato K, Takahashi H, Kamata M, Higuchi H, i sur. Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26:383-6.
151. Yu YW, Tsai SJ, Chen TJ, Lin CH, Hong CJ. Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. *Mol Psychiatry*. 2002;7:1115-9.

152. Lesch KP, Wolozin BL, Murphy DL, Riederer P. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. *J Neurochem.* 1993; 60:2319-22.
153. Uebelhack R, Franke L, Herold N, Plotkin M, Amthauer H, Felix R. Brain and platelet serotonin transporter in humans-correlation between [<sup>123</sup>I]-ADAM SPECT and serotonergic measurements in platelets. *Neurosci Lett.* 2006;406:153-8.
154. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Houshyar S, Lipschitz D, Krystal JH, i sur. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:17316-21.
155. Eley TC, Sugden K, Corscio A, Gregory AM, Sham P, McGuffin P, i sur. Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Mol Psychiatry.* 2004;9:908-15.
156. Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:529-35.
157. Schinka JA, Busch RM, Robichaux-Keene N. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Mol Psychiatry.* 2004;9:197-202.
158. Sen S, Burmesiter M, Ghosch D. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004;127:85-9.
159. Serretti A, Calati R, Mandelli L, De Ronchi D. Serotonin transporter gene variants and behavior: a comprehensive review. *Current Drug Targets.* 2006;7:1659-69.
160. Serretti A, Mandelli L, Lorenzi C, Smeraldi E. Social adjustment could be associated with the serotonin transporter gene in remitted patients with mood disorders and health subjects. *Psychiatric Res.* 2005;134:191-4.
161. Manuck SB, Flory JD, McCaffery JM, Matthews KA, Mann JJ, Muldoon MF. Aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity in a nonpatient sample. *Neuropsychopharmacology.* 1998;19:287-299.
162. Noskova T, Pivac N, Nedic G, Kazantseva A, Gaysina D, Faskhutdinova G, i sur. Ethnic differences in the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) in several European populations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32:1735-9.
163. Flory JD, Manuck SB, Ferrell RE, Dent KM, Peters DG, Muldoon MF. Neuroticism is not associated with serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism. *Mol Psychiatry.* 1999;4:93-6.

164. Gusavsson JP, Nothen MM, Jonsson EG, Neidt H, Foralund K, Rylander G, i sur. No association between serotonin transporter gene polymorphisms and personality traits. *Am J Med Genet.* 1999;88:430-6.
165. Gelernter J, Kranzler H, Coccaro EF, Siever LJ, New AS. Serotonin transporter protein gene polymorphism and personality measures in African American and European American subjects. *Am J Psychiatry.* 1998;155:1332-8.
166. Du L, Bakish D, Hrdina PD. Gender differences in association between serotonin transporter gene polymorphism and personality traits. *Psychiatr Genet.* 2000;10:159-64.
167. Greenberg BD, Li Q, Lucas FR, Hu S, Sirota LA, Benjamin J, i sur. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *Am J Med Genet.* 2000;96:202-16.
168. Gelernter J, Cubells JF, Kidd JR, Pakstis AJ, Kidd KK. Population studies of polymorphisms of the serotonin transporter gene. *Am J Med Genet.* 1999;88:61-6.
169. Lerman C, Caporaso NE, Audrian J, Main D, Boyd NR, Shields PG. Interacting effects of the serotonin transporter gene and neuroticism in smoking practices and nicotine dependence. *Mol Psychiatry.* 2000;5:189-92.
170. Hu S, Brody CL, Fisher C, Gunzerath L, Nelson ML, Sabol SZ, i sur. Interaction between the serotonin transporter gene and neuroticism in cigarette smoking behaviour. *Mol Psychiatry.* 2000;5:181-8.
171. Ishikawa H, Ohtsuki T, Ishiguro H, Yamakawa-Kobayashi K, Endo K, Lin YL, i sur. Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8:831-3.
172. Hammoumi S, Payen A, Favre JD, Balmes JL, Bernard JY, Husson M, i sur. Does the short variant of the serotonin transporter linked polymorphic region constitute a marker of alcohol dependence? *Alcohol.* 1999;17:107-12.
173. Ishiguro H, Saito T, Akazawa S, Mitushio H, Tada K, Enomoto M, i sur. Association between drinking-related antisocial behaviour and a polymorphism in the serotonin transporter gene in a Japanese population. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999;23:1281-4.
174. Gottesman II, Shields J. *Schizophrenia and genetics: a twin study vanatage point.* New York: Academic Press. 1972.
175. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003;160:636-45.
176. Zhang L, Li H, Benedek D, Ursano R. A strategy for the developement of biomarker tests for PTSD. *Med Hypotheses.* 2009;73:404-9.

177. Kovačić Z, Henigsberg N, Pivac N, Nedić G, Borovečki A. Platelet serotonin concentration and suicidal behavior in combat related posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:544-51.
178. Mück-Šeler D, Jakovljević M, Pivac N. Platelet 5-HT concentrations and suicidal behaviour in recurrent major depression. *J Affect Disor*. 1996;39:73-80.
179. Pivac N, Jakovljević M, Mück-Šeler D, Brzović Z. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and platelet serotonin concentrations in depressed patients. *Psychiatry Res*. 1997;73:123-32.
180. Koenen KC, Nugent NR, Amstadter. Gene-environment interaction in posttraumatic stress disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258:82-96.
181. Sack WH, Clarke GN, Seeley J. Posttraumatic stress disorder across two generations of Cambodian refugees. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34:1160-6.
182. Nugent NR, Amstadter AB, Koenen KC. Genetics of post-traumatic stress disorder: informing clinical conceptualizations and promoting future research. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008;148:123-32.
183. Comings DE, Muhleman D, Gysin R. Dopamine D2 receptor (DRD2) gene and susceptibility to posttraumatic stress disorder: a study and replication. *Biol Psychiatry*. 1996;40:368-72.
184. Van der Kolk B, McFarlane AC, Van der Hart O. Psychotherapy for posttraumatic stress disorder and other trauma-related disorders. U: DJ Stein, E Hollander (ur.). *Textbook of anxiety disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2002: str. 403-11.
185. Kozarić-Kovačić D, Pivac N. Novel approaches to the diagnosis and treatment of posttraumatic stress disorder. U: S Begec (ur.). *The Integration and Management of Traumatized People after Terrorist Attack*. Amsterdam: IOS Press; 2007: str. 41-62.
186. Benedek DK, Ursano RJ. Posttraumatic stress disorder: from phenomenology to clinical practice. *Focus*. 2009;7;160-75.
187. Van der Kolk BA, Spinazzola J, Blaustein ME, Hopper JW, Hopper EK, Korn DL, i sur. A randomized clinical trial of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR), fluoxetine, and pill placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder: treatment effects and longterm maintenance. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:37-46.
188. Brom D, Kleber RJ, Defares PB. Brief psychotherapy for posttraumatic stress disorders. *J Consult Clin Psychol*. 1989;57:607-12.

189. Gerson BPR, Carlier IVE. Treatment of work related trauma in police officers: posttraumatic stress disorder and posttraumatic stress decline. U: MB Williams, JF Sommer, CT Westport (ur.). Handbook of posttraumatic therapy. Greenwood; 1994: str.325-6.
190. Eagle GT. An integrative model for brief term intervention in the treatment of psychological trauma. *Int J Psychotherapy*. 1998;3:135-46.
191. Difede J, Cukor J, Jayasinghe N, Patt I, Jedel S, Spielman L, i sur. Virtual reality exposure therapy for the treatment of posttraumatic stress disorder following September 11. *J Clin Psychiatry*. 2001;68:1639-47.
192. Davidson JRT. Biological therapies for posttraumatic stress disorder: an overview. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:29-32.
193. Kozarić-Kovačić D. Psychopharmacotherapy of posttraumatic stress disorder. *Croat Med J*. 2008;49:459-75.
194. Kozarić-Kovačić D, Kovačić Z, Rukavina L. Posttraumatski stresni poremećaj. *Medix*. 2007;71:102-6.
195. Henigsberg N, Kovačić Z, Kalember P. Pharmacotherapy of suicidal PTSD patients. U: BK Wiederhold (ur.). Lowering suicide risk in returning troops. Amsterdam: IOS Press; 2008: str. 131-5.
196. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Foa EB, Kessler RC, i sur. Consensus statement on posttraumatic stress disorder from the international consensus group on depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*. 2000;6:60-6.
197. Meadows EA, Foa EB. Cognitive-behavioral treatment of traumatized adults. U: PA Saigh, JD Bremner (ur.). Posttraumatic Stress Disorder: A Comprehensive Text. Needham Heights, Mass: Allyn and Bacon; 1999: str. 376-90.
198. Mayou RA, Ehlers A, Hobbs M. Psychological debriefing for road traffic accident victims. Three-year follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2000;176:589-93.
199. Mitchell JT. When disaster strikes. *JEMS*. 1983;8:36-9.
200. Mitchell JT, Everly GS. Critical incident stress debriefing: An operations manual for the prevention of traumatic stress among emergency services and disaster workers. Ellicott City, MD: Chevron, 1995.
201. Bisson IJ, McFarlane CA, Rose S, Ruzek IJ, Watson JP. Psychological debriefing for adults. U: BE Foa, MT Keane, JM Friderman, AJ Cohen (ur.). Effective treatments for PTSD. Second Ed. 2009: str.83-105.
202. Litz B, Adler A. A controlled trial of group debriefing. Unpublished raw data. 2005.

203. Bisson JI, Brayne M, Ochberg FM, Everly GS. Early psychosocial intervention following traumatic stress. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1016-9.
204. Watson PJ. Early intervention for trauma-related problems following mass trauma. U: RJ Ursano, CS Fullerton, L Weisaeth, B Raphael (ur). *Textbook of disaster psychiatry*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2007: str. 121-39.
205. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, i sur. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 (Suppl 20):22-33.
206. Weathers FW, Keane TM, Davidson JRT. Clinician-administrated PTSD scale: a review of the first ten years of research. *Depress Anxiety*. 2001;13:132-56.
207. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13:261-76.
208. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1960;12:56-62.
209. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32:50-5.
210. Roggenbach J, Müller-Oerlinghausen B, Franke L, Uebelhack R, Blank S, Ahrens B. Peripheral serotonergic markers in acutely suicidal patients. 1. Comparison of serotonergic platelet measures between suicidal individuals, non-suicidal patients with major depression and healthy subjects. *J Neural Transm*. 2007;114:479-87.
211. Pivac N, Mück-Šeler D, Barišić I, Jakovljević M, Puretić Z. Platelet serotonin concentration in dialysis patients with somatic symptoms of depression. *Life Sci*. 2001;68:2423-33.
212. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951;193:265-75.
213. Statistica StatSoft, Inc. (2005). STATISTICA (data analysis software system), version 7.1. [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com).
214. Kozarić-Kovačić D, Marušić A, Ljubin T. Combat experienced soldiers and tortured prisoners of war differ in the clinical presentation of posttraumatic stress disorder. *Nord J Psychiatry*. 1999;53:11-5.
215. Hamner MB, Frueh C, Ulmer HG, Arana GW. Psychotic features and illness severity in combat veterans with chronic posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1999;45:846-52.
216. Zimmerman M, Mattia JI. Psychotic subtyping of major depressive disorder and posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:311-4.

217. Hamner MB, Faldowski RA, Ulmer HG, Frueh BC, Huber MG, Arana GW. Adjunctive risperidone in posttraumatic stress disorder: a preliminary controlled trial of effects on comorbid psychotic symptoms. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18:1-8.
218. Weathers FW, Keane TM, Foa EB. Assessment and Diagnosis of Adults. U: EB Foa, TM Keane, MJ Friedman, JA Cohen (ur.). *Effective treatments for PTSD: Practice Guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies-second edition*. New York, NY: The Guildford Press; 2009: str. 23-61.
219. Weathers FW, Ruscio AM, Keane TM. Psychometric properties of nine scoring rules for the Clinician-Administered Posttraumatic Stress Disorder Scale. *Psychological Assessment*. 1999;11:124-33.
220. Bačić I. Usporedba različitih inikatora efikasnosti psihoterapijskog tretmana u liječenju PTSP-a. Zagreb: Filozofski fakultet (Odsjek za psihologiju), 2008 (diplomski rad).
221. Paunović N, Öst LG. Psychometric properties of a Swedish translation of the Clinician-Administered PTSD Scale-Diagnostic Version. *J Trauma Stress*. 2005;18:161-4.
222. Pivac N, Kozarić-Kovačić D, Mück-Šeler D. Olanzapine versus fluphenazine in an open trial in patients with psychotic combat-related posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacology*. 2004;175:451-6.
223. Seedat S, Stein MB, Oosthuizen PP, Emsley RA, Stein DJ. Linking posttraumatic stress disorder and psychosis-a look at epidemiology, phenomenology, and treatment. *J Nerv Ment Dis*. 2003;191:675-81.
224. Jakovljević M. Depresivni poremećaji-od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja. Zagreb: Pro Mente, 2003.
225. Najavits LM, Ryngala D, Bach SE, Bolton, Mueser KT, Brady KT. Treatment of PTSD and Comorbid Disorders. U: EB Foa, TM Keane, MJ Friedman, JA Cohen (ur.). *Effective treatments for PTSD: Practice Guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies-second edition*. New York, NY: The Guildford Press; 2009: str. 508-35.
226. Diekstra RF. The epidemiology of suicide and parasuicide. *Acta Psychiatr Scand (Suppl)*. 1993;371:9-20.
227. Bile-Brahe U. Suicide in relation to other causes of death in Denmark. *Nord J Psychiatry*. 1994;48:257-61.
228. Hrabak-Zerjavic V, i sur. Book of Abstracts, 1st Croatian congress on suicidal behavior, Marko M., Zagreb; 2000: str.56.
229. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Synopsis of psychiatry. Seventh edition. Baltimore: Williams&Wilkins; 1994.



230. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
231. Melle I, Johannesen JO, Friis S, Haahr U, Joa I, Larsen TK, i sur. Early detection of the first episode of schizophrenia and suicidal behaviour. *Am J Psychiatry*. 2006;163:800-4.
232. Posner K, Brent D, Lucas C, Gould M, Stanley B, Brown G, Fisher P, Zelazny J, Burke A, Oquendo M, Mann J. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)*, 2008.
233. Rihmer Z. Suicide and anxiety. *Inter J Clin Practice*. 2009;13(Suppl):10-11.
234. Foa EB, Keane TM, Friedman MJ, Cohen JA, (ur.). *Effective treatments for PTSD: Practice Guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies-second edition*. New York, NY: The Guildford Press; 2009.
235. Wiederhold KB. *Proceedings of the NATO advanced research workshop group on Wounds of War: Lowering suicide risk*. Amsterdam: IOS Press; 2008.
236. Mellman TA, Kumar AM. Platelet serotonin measures in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res*. 1994;53:99-101.
237. Čičin-Šain L, Mimica N, Hranilović D, Baliija M, Ljubin T, Makarić G, i sur. Posttraumatic stress disorder and platelet serotonin measures. *J Psychiatric Res*. 2000;34:155-61.
238. Franke L, Schewe HJ, Müller B, Campman V, Kitzrow W, Uebelhack R, i sur. Serotonergic platelet variables in unmedicated patients suffering from major depression and healthy subjects: relationship between 5HT content and 5HT uptake. *Life Sci*. 2000;67:301-5.
239. Franke L, Schewe HJ, Uebelhack R, Müller-Oerlinghausen B. High platelet-serotonin uptake activity is associated with a rapid response in depressed patients treated with amitriptyline. *Neurosci Lett*. 2003;345:105-8.
240. Mück-Šeler D, Jakovljević M, Deanović Ž. Effect of antidepressant treatment on platelet 5-HT content and relation to therapeutic outcome in unipolar depressive patients. *J Affect Disord*. 1991;23:154-164.
241. Jakovljević M, Mück-Šeler D, Pivac N, Ljubičić D, Bujas M, Dodig G. Seasonal influence on platelet 5-HT levels in patients with recurrent major depression and schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1997;41:1028-34.
242. Pivac N, Mück-Šeler D, Šagud M, Jakovljević M, Mustapić M, Mihaljević-Peleš A. Long-term sertraline treatment and peripheral biochemical markers in female depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;26:759-65.
243. Mück-Šeler D, Pivac N, Šagud M, Mustapić M, Jakovljević M. The effects of serotonin uptake inhibitors on platelet serotonin: from basic to clinical research. U: AC Shirley (ur.).

- Trends in serotonin uptake inhibitors research. NY: Nova Science Publishers, Inc.; 2005: str. 29-53.
244. Mück-Šeler D, Pivac, Jakovljević M. Sex differences, season of birth and platelet 5-HT levels in schizophrenic patients. *J Neural Transm.* 1999;106:337-47.
245. Mück-Šeler D, Pivac N, Jakovljević M, Brzović Z. Platelet serotonin, plasma cortisol and dexamethasone suppression test in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 1999;45:1433-9.
246. Goveas JS, Csernansky EF, Coccaro EF. Platelet serotonin content correlates inversely with life history of aggression in personality-disorder subjects. *Psychiatry Res.* 2004;126:23-32.
247. Askenazy F, Caci H, Myquel M, Darcourt G, Lecrubier Y. Relationship between impulsivity and platelet serotonin content in adolescent. *Psychiatry Res.* 2000;94:19-28.
248. Marušić A, Farmer A. Genetic risk factors as possible causes of the variation in European suicide rates. *Br J Psychiatry.* 2001;179:194-6.
249. Brent DA, Mann JJ. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;133C:13-24.
250. Leboyer M, Slama F, Sivier L, Bellivier F. Suicidal disorders: a nosological entity per se? *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;133C:3-7.
251. Baca-Garcia E, Vaquero C, Diaz-Sastre C, Ceverino A, Saiz-Ruiz J, Fernandez-Piquera J, i sur. A pilot study on a gene-hormone interaction in female suicide attempts. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003;253:281-5.
252. Stefulj J, Buttner A, Kubat M, Zill P, Balija M, Euisenmenger W, i sur. 5HT-2C receptor polymorphism in suicide victims. Association studies in German and Slavic populations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;254:224-7.
253. Mann JJ. A current perspective of suicide and attempted suicide. *Am Intern Med.* 2002;136:302-11.
254. Mann JJ, McBride PA, Brown RP, Linnoila M, Leon Ac, DeMeo M, i sur. Relationship between central and peripheral serotonin indexes in depressed and suicidal psychiatric inpatients. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49:442-6.
255. Marčinko D, Pivac N, Martinac M, Jakovljević M, Mihaljević-Peješ A, Mück-Šeler D. Platelet serotonin and serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal male patients with first episode of psychosis. *Psychiatry Res.* 2007;150:105-8.
256. Brunig P, Rao ML, Fimmers R. Blood serotonin levels in suicidal schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand.* 1989;79:186-9.

257. Rao ML, Braunig P, Papassotiropoulos A. Autoaggressive behaviour is closely related to serotonin availability in schizoaffective disorder. *Pharmacopsychiatry*. 1994;27:202-6.
258. Slater S, Villalba MM, Davis J. Key neurochemical markers for the prevention of suicide. *Trends Analyt Chem*. 2009;28:1037-47.
259. Nordstrom P, Samuelsson M, Asberg M, Traskman-Bendz L, Aberg-Wistedt A, Nordin C, i sur. CSF 5-HIAA predicts suicide risk after attempted suicide. *Suicide Life Threat Behav*. 1994;24:1-9.
260. Mann JJ, Malone KM. Cerebrospinal fluid amines and higher lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biol Psychiatry*. 1997;41:162-71.
261. Arora RC, Meltzer HY. Increased serotonin (5-HT<sub>2</sub>) receptor binding as measured by 3H-lysergic acid diethylamide (3H-LSD) in the blood platelets of depressed patients. *Life Sci*. 1989;44:725-34.
262. Pandey GN, Dwivedi Y, Rizavi HS, Ren XG, Pandey SC, Pesolod C, i sur. Higher expression of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptors in the postmortem brains of teenage suicide victims. *Am J Psychiatry*. 2002;159:419-29.
263. Serretti A, Kato M, De Ronchi D, Kinoshita T. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry*. 2007;12:247-57.
264. Mellman TA, Alim T, Brown DD, Gorodetsky E, Buzas B, Lawson WB, Goldman D, Charney DS. Serotonin polymorphisms and posttraumatic stress disorder in a trauma exposed African American population. *Depress Anxiety*. 2009;26:993-7.
265. Kim JW. Association study and the population admixture. U: Human Neurobehavioral Genetics in the 21st Century-Winter Workshop. Seoul: Korean Society of Biological Psychiatry.
266. Lotrich FE, Pollock BG, Ferrell RE. Serotonin transporter promoter polymorphism in African Americans: allele frequencies and implications for treatment. *Am J Pharmacogenomics*. 2003;3:145-7.
267. Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J, i sur. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301:2462-71.
268. Munafo MR, Brown SM, Hariri AR. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2008;63:852-7.
269. Liberzon I, Sripada CS. The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review. *Prog Brain Res*. 2007;167:151-69.

270. Li D, He L. Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behaviour. *Mol Psychiatry*. 2007;12:47–54.
271. Anguelova M, Benkelfat C, Turecki GA. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Mol Psychiatry*. 2003;8:646–53.
272. Lin PY, Tsai G. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2004;55:1023–30.
273. Chen CK, Lin SK, Huang MC, Su LW, Hsiao CC, Chiang YL, i sur. Analysis of association of clinical correlates and 5-HTTLPR polymorphism with suicidal behavior among Chinese methamphetamine abusers. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;61:479-86.
274. Roy A, Hu XZ, Janal MN, Goldman D. Interaction between childhood trauma and serotonin transporter gene variation in suicide. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32:2046-52.
275. De Luca V, Zai G, Tharmalingam S, de Bartolomeis A, Wong G, Kennedy JL. Association study between the novel functional polymorphism of the serotonin transporter gene and suicidal behaviour in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16:268-71.
276. De Luca V, Strauss J, Kennedy JL. Power based association analysis (PBAT) of serotonergic and noradrenergic polymorphisms in bipolar patients with suicidal behaviour. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:197-203.
277. Bah J, Lindström M, Westberg L, Mannerås L, Ryding E, Henningsson S, i sur. Serotonin transporter gene polymorphisms: effect on serotonin transporter availability in the brain of suicide attempters. *Psychiatry Res*. 2008;162:221-9.
278. Bondy B, Buettner A, Zill P. Genetics of suicide. *Mol Psychiatry*. 2006;11:336-51.
279. Neves FS, Silveira G, Romano-Silva MA, Malloy-Diniz L, Ferreira AA, De Marco L, i sur. Is the 5-HTTLPR polymorphism associated with bipolar disorder or with suicidal behavior of bipolar disorder patients? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B(1):114-6.
280. Segal J, Pujol C, Birck A, Gus Manfro G, Leistner-Segal S. Association between suicide attempts in south Brazilian depressed patients with the serotonin transporter polymorphism. *Psychiatry Res*. 2006;143:289-91.
281. Gorwood P, Batel P, Adès J, Hamon M, Boni C. Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior. *Biol Psychiatry*. 2000; 48:259-64.
282. Wasserman D, Geijer T, Sokolowski M, Frisch A, Michaelovsky E, Weizman A, i sur. Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with suicide attempters with a high medical damage. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17:230-3.

283. Gibb BE, McGeary JE, Beevers CG, Miller IW. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype, childhood abuse, and suicide attempts in adult psychiatric inpatients. *Suicide Life Threat Behav.* 2006;36:687-93.
284. Courtet P, Jollant F, Castelnau D, Buresi C, Malafosse A. Suicidal behavior: Relationship between phenotype and serotonergic genotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;133:25-33.
285. Gaysina D, Zainullina A, Gabdulhakov R, Khusnutdinova E. The serotonin transporter gene: polymorphism and haplotype analysis in Russian suicide attempters. *Neuropsychobiology.* 2006;54:70-4.
286. Mann JJ, Arango VA, Avenevoli S, Brent DA, Champagne FA, Clayton P, et al. Candidate endophenotypes for genetic studies of suicidal behavior. *Biol Psychiatry.* 2009;65:556-63.
287. Goldberg TE, Weinberger DR. Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends Cogn Sci.* 2004;8:325-34.
288. Sher L. The serotonin transporter gene and alcoholism: The two pathways to suicidal behaviour. *Med Hypotheses.* 2007;69:232.

## **XI. ŽIVOTOPIS**

## ŽIVOTOPIS

Zrnka Kovačić

Osobni podaci, obrazovanje i zaposlenje:

Datum i mjesto rođenja: 20. listopada 1980, Zagreb, Hrvatska

Adresa: Pantovčak 34, 10000 Zagreb, mobitel: 098 230 969

Zaposlenje: Hrvatski institut za istraživanje mozga,

Šalata 12, Zagreb

Telefon: 4596-866

Faks: 4596-942

e-mail: [zrnka.kovacic@gmail.com](mailto:zrnka.kovacic@gmail.com)

### Edukacija:

1999-2005: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2005-2006: Obavezni liječnički staž

2007-dalje: Specijalizacija iz psihijatrije

### Akademski stupnjevi:

2005: Diplomirala na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu

2006-2008: Doktorski studij "Biomedicina i zdravstvo" na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu

### Radno iskustvo:

2005-2006: Zaposlena kao liječnik pripravnik u Dom zdravlja Zagreb-Istok

2006-dalje: Suradnik-istraživač na projektu Europske komisije, "Genome-based therapeutic drugs for depression"-FP6 projekt

2006-dalje: Znanstveni novak-asistent na projektu "1H-MRS promjene u predviđanju terapijskog odgovora, relapsa i povrata depresije" (šifra projekta: 108-1081870-1880)

2006-dalje: Sudjelovala u provođenju više kliničkih istraživanja lijekova u Poliklinici Neuron (kao istraživač)

### Istraživački projekti:

1999-2000: Samoubojstva u Hrvatskoj u razdoblju od 1991. do 1997. godine-UNICEF

2006-dalje: Genomic based Therapies for Depression (GENDEP)-FP6 projekt

### Dodatno usavršavanje:

2006-: Kvalificirana u primjeni skala: HAM-D, MADRS, PANSS, CGI-C, CGI-S, HAMA-A, MINI, SCID, CAPS, AIMS, SAS, BARS, YMRS

2006: Prošla trening iz Dobre kliničke prakse (engl. Good Clinical Practice)

## Publikacije:

### 1. Objavljeni znanstveni i stručni radovi

#### a) radovi objavljeni u časopisima koji se indeksiraju u Current Contents-u:

1. Perroud N, Uher R, Hauser J, Rietschel M, Henigsberg N, Placentino A, Kozel D, Maier W, Mors O, Sourey D, Dmitrzak-Weglazar M, Jorgensen L, **Kovacic Z**, Giovannini C, Mendlewicz J, Zobel A, Strohmaier J, McGuffin P, Aitchison KJ, Farmer A. History of suicide attempts among patients with depression in the GENDEP project. *J Affect Disord.* 2010;123:131-7.
2. Jendricko T, Vidovic A, Grubisic-Ilic M, Romic Z, **Kovacic Z**, Kozaric-Kovacic D. Homocysteine and serum lipid concentration in male war veterans with posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33:134-40.
3. Noskova T, Pivac N, Nedic G, Kazantseva A, Gaysina D, Faskhutdinova G, Gareeva A, Khalilova Z, Khusnutdinova E, Kozaric-Kovacic D, **Kovacic Z**, Jokic M, Muck-Seler D. Ethnic differences in the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) in several European populations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32:1735-9.
4. **Kovacic Z**, Henigsberg N, Pivac N, Nedic G, Borovecki A. Platelet serotonin concentration and suicidal behaviour in combat related posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32:544-51.
5. Marinic I, Supek F, **Kovacic Z**, Rukavina L, Jendricko T, Kozaric-Kovacic D. Posttraumatic stress disorder: diagnostic data analysis by data mining methodology. *Croat Med J.* 2007;48:185-97.
6. Kozaric-Kovacic D, Grubisic-Ilic M, Grubisic F, **Kovacic Z**. Suicide: rates and methods before, during and after the war in Croatia (1985-2000). *Natl Med J India.* 2002;15:356-7.
7. Grubisic-Ilic M, Kozaric-Kovacic D, Grubisic F, **Kovacic Z**. Epidemiological study of suicide in the Republic of Croatia-comparison of war and post-war periods and areas directly and indirectly affected by war. *Eur Psychiatry.* 2002;17:259-64.
8. Kozaric-Kovacic D, Grubisic-Ilic M, Grubisic F, **Kovacic Z**. Epidemiological indicators of suicides in the Republic of Croatia. *Društvena istraživanja.* 2002;57:155-70.
9. **Kovacic Z**, Marendic M, Soljic M, Pecotic R, Kardum G, Dogas Z. Knowledge and attitude regarding sleep medicine of medical students and physicians in Split, Croatia. *Croat Med J.* 2002;43:71-4.

#### b) Znanstveni radovi u drugim časopisima

1. Henigsberg N, **Kovacic Z**, Kalember P. Use of non-invasive neuroradiological methods in research of psychoactive drugs. *Psychiatr Danub.* 2007;19:234-7.

### 2. Poglavlja objavljena u knjigama:

1. **Kovačić Z**, Henigsberg N, Kalember P, Folnegović-Šmalc V. Farmakoterapija agresivnog ponašanja. U: T Žarković-Palijan, D Kovačević D (ur.). *Iz forenzične psihijatrije 3.* Zagreb: Ceres d.o.o., Matica hrvatska, Ogranak Kutina, Neuropsihijatrijska bolnica Dr. Ivan Barbot Popovača; 2009: str. 335-44.
2. Mimica N, Folnegović-Šmalc V, **Kovačić Z**. Osobe s demencijom kao žrtve zlostavljanja. U: T Žarković-Palijan, D Kovačević D (ur.). *Iz forenzične psihijatrije 3.* Zagreb: Ceres d.o.o., Matica hrvatska, Ogranak Kutina, Neuropsihijatrijska bolnica Dr. Ivan Barbot Popovača; 2009: str.415-27.
3. Henigsberg N, **Kovačić Z**, Kalember P. Pharmacotherapy of suicidal PTSD patients. U: BK Wiederhold (ur.). *Lowering suicide risk in returning troops.* Amsterdam: IOS Press; 2008: str.131-5.
4. Henigsberg N, Folnegović-Šmalc V, **Kovačić Z**. Forenzična psihijatrija u okviru reforme sustava skrbi za mentalno zdravlje. U: T Žarković-Palijan, D Kovačević (ur.). *Iz forenzične psihijatrije 2.* Zagreb: Ceres d.o.o., Matica hrvatska, Ogranak Kutina, Neuropsihijatrijska bolnica Dr. Ivan Barbot Popovača; 2007: str.21-6.



### 3. Sažeci u zbornicima skupova:

1. **Kovačić Z**, Peraica T, Gudelj G, Kozarić-Kovačić D. Psihičke smetnje i psihički poremećaji kod bolesnika operiranih zbog bolesti štitnjače. Knjiga sažetaka 4. hrvatskog simpozija o poremećajima uzrokovanim stresom - Stres i zdravlje. / Kozarić-Kovačić Dragica (ur.). Zagreb: KB Dubrava, 2009.str.53.
2. **Kovačić Z**, Henigsberg N, Nedić G, Muck-Šeler D, Pivac N. Koncentracija serotonina u trombocitima kod suicidalnih i nesuicidalnih bolesnika sa psihijatrijskim poremećajima. Knjiga sažetaka 3. hrvatskog simpozija o poremećajima uzrokovanim stresom – Terapija poremećaja uzrokovanih stresom. / Kozarić-Kovačić Dragica (ur.). Zagreb: KB Dubrava, 2008.str.59-60.
3. **Kovačić Z**, Marenić M, Šoljić M, Đogaš Z. Knowledge and attitude regarding sleep medicine of medical students and physicians in Split, Croatia. U: 2nd Zagreb International Medical Summit-Abstract Book, October, 25th-27th 2002, Zagreb,Croatia, str. 27-28.
4. Henigsberg N, Kalember P, **Kovačić Z**, Radoš M. Magnetic resonance imaging of the brain in diagnosis and evaluation of therapeutic efficiency in Alzheimer disease. U: Book of abstracts, 4<sup>th</sup> Croatian Congress on Alzheimer's Disease with international participation. *Neurologia Croatica*. 2008;57 (Suppl 4): str.68.
5. Peraica T, **Kovačić Z**, Gudelj G, Kozarić-Kovačić D. Kvaliteta života kod bolesnika operiranih zbog bolesti štitnjače. Knjiga sažetaka 4. hrvatskog simpozija o poremećajima uzrokovanim stresom - Stres i zdravlje. / Kozarić-Kovačić Dragica (ur.). Zagreb: KB Dubrava, 2009.str.55.
6. Pivac N, Nedić G, **Kovačić Z**, Mustapić M, Muck-Šeler D, Grubišić Ilić M, Kozarić-Kovačić D. Poremećaji spavanja i serotoninski mehanizmi u posttraumatskom stresnom poremećaju. Zbornik sažetaka Četvrtog hrvatskog simpozija o poremećajima uzrokovanim stresom, s međunarodnim sudjelovanjem ; Tema: stres i zdravlje / Kozarić-Kovačić, Dragica (ur.). Zagreb: Klinička bolnica Dubrava Zagreb, 2009. 46-47.
7. Kalember P, Henigsberg N, **Kovačić Z**. Spektroskopija magnetskom rezonancijom (MRS) i klinički terapijski odgovor kod PTSP-a. Knjiga sažetaka 3. hrvatskog simpozija o poremećajima uzrokovanim stresom – Terapija poremećaja uzrokovanih stresom. / Kozarić-Kovačić Dragica (ur.). Zagreb: KB Dubrava, 2008.str.63.
8. Henigsberg N, **Kovačić Z**, Kalember P. Farmakoterapija suicidalnih pacijenata s posttraumatskim stresnim poremećajem. Knjiga sažetaka 3. hrvatskog simpozija o poremećajima uzrokovanim stresom – Terapija poremećaja uzrokovanih stresom. / Kozarić-Kovačić Dragica (ur.). Zagreb: KB Dubrava, 2008.str.43-44.
9. Henigsberg N, Kalember P, Hrabač P, Radoš M, Bajš M, Radoš M, **Kovačić Z**, Lončar M, Madžar T. 1-H MRS changes in dorsolateral prefrontal cortex after donepezil treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Knjiga sažetaka 3. hrvatskog kongresa neuroznanosti, Zadar 24.-26. rujna 2009.
10. Henigsberg N, **Kovačić Z**, Kalember P. Ziprasidone, haloperidol and lithium effects on neurocognitive measures in bipolar disorder patients presenting with current episode manic with psychotic symptoms. *Bipolar Disorders*. 2008;10 (Suppl. 1):45.
11. Pivac Nela, Nedić G, Nikolac M, Mustapić M, Babić A, Kozarić Kovačić D, Grubišić Ilić M, **Kovačić Z**, Muck-Šeler D. Gene polymorphisms in veterans with combat related posttraumatic stress disorder. Synapsa Neuroscience Conference '09 Book of abstracts / Koritnik, Blaž ; Osredkar, Damjan; Vodušek, Vid V (ur.). Ljubljana, Slovenia: Lotos d.o.o. Talog 2, Postojna, 2009. 70-71.
12. Jendričko T, Vidović A, Đerek L, **Kovačić Z**, Rukavina Lea, Romić Ž, Kozarić-Kovačić D. Vrijednosti OLAB-a kod osoba oboljelih od posttraumatskog stresnog poremećaja. Zbornik radova 2. hrvatskog simpozija o poremećajima uzrokovanim stresom s međunarodnim sudjelovanjem - Dijagnostika poremećaja uzrokovanih stresom. / Kozarić-Kovačić, Dragica (ur.). Zagreb, 2007: Klinička bolnica Dubrava.
13. Marinić I, Gamberger D, Supek F, **Kovačić Z**, Rukavina L, Grubišić – Ilić M, Kozarić-Kovačić D. Korištenje metode inteligentne analize podataka u stvaranju dijagnostičkog algoritma za posttraumatski stresni poremećaj. U: Zborniku sažetaka 2. hrvatskog simpozija o poremećajima uzrokovanim stresom: “Dijagnostika poremećaja uzrokovanih stresom”. Zagreb, 2007. str.14.
14. Henigsberg N, Radoš M, **Kovačić Z**, Kalember P. Neuroslikovni prikaz mozga (neuroimaging) u dijagnostici Posttraumatskog stresnog poremećaja. U: Zborniku sažetaka radova sa simpozija “Hrvatski simpozij o poremećajima uzrokovanim stresom”, 3.-5. svibnja 2007. godine, Rabac, Hrvatska, str.12.
15. Jendričko T, Gamberger D, Supek F, **Kovačić Z**, Rukavina L, Rak D, Grubišić – Ilić M, Kozarić - Kovačić D. Karakteristike lipidnog statusa, homocisteina i OLAB-a kod bolesnika s PTSP-om primjenom metoda

inteligentne analize podataka. U: Zborniku sažetaka simpozija "Suvremeni pristup dijagnostici i terapiji poremećaja uzrokovanih stresom". Zagreb : Eli Lilly (Suisse) Predstavništvo u RH, 2006. str.29.

16. Marinić I, Gamberger D, Supek F, **Kovačić Z**, Rukavina L, Poljarević S, Rak D, Grubišić – Ilić M, Kozarić – Kovačić D. Karakteristike strukturiranog psihijatrijskog intervjua i drugih metoda procjene bolesnika s PTSP-om primjenom metode inteligentne analize podataka. Zbornik sažetaka simpozija Suvremeni pristup dijagnostici i terapiji poremećaja uzrokovanih stresom. Zagreb : Eli Lilly (Suisse) Predstavništvo u RH, 2006. 12.
17. Kozarić-Kovačić D, Jendričko T, Vidović A, **Kovačić Z**, Rukavina L. Homocysteine levels in war veterans. U: Neurologia Croatica, Book of abstracts, 2007;56 (suppl.2):92. 2. Hrvatski kongres neuroznanosti, 18.-19. svibnja 2007. godine, Zagreb, Hrvatska.
18. Kozarić-Kovačić D, Marinić I, Jendričko T, Gamberger D, Supek F, **Kovačić Z**, Rukavina L. Application of data mining methods in diagnosing posttraumatic stress disorder. U: Neurologia Croatica, Book of abstracts, 2007;56 (suppl.2):93. 2. Hrvatski kongres neuroznanosti, 18.-19. svibnja 2007. godine, Zagreb, Hrvatska.

#### 4. Ostali članci

1. Kozarić-Kovačić D, **Kovačić Z**. Psihički poremećaji uzrokovani psihotraumom. Medix 2003;46/47:120-2.
2. **Kovačić Z**, Sičaja M. Intervju s doc. dr. sc. Draganom Primorac: "S mladima je užitak raditi". Medicinar 2003; 45; 12-14.
3. Kozarić-Kovačić D, **Kovačić Z**, Rukavina L. Posttraumatski stresni poremećaj. Medix 2007;71:102-6.
4. Rukavina L, **Kovačić Z**. II. Hrvatski simpozij o poremećajima uzrokovanim stresom. Medix 2007;71:37-8.

#### Sudjelovanja na znanstvenim i stručnim skupovima:

1. The third European-American school in forensic genetics and Mayo clinic course in advanced molecular and cellular medicine, 1.-5. rujna, 2003, Zagreb, Hrvatska.- bila u lokalnom organizacijskom odboru.
2. Organizacijski odbor za znanost na 3 rd ZIMS- 3 rd Zagreb International Medical Summit for students and young doctors, 6.-9. studenog 2003. godine, Zagreb, Hrvatska.
3. Organizacijski odbor 4 th ZIMS- 4 th Zagreb International Medical Summit for students and young doctors, 11.-14. studenog 2004. godine, Zagreb, Hrvatska.
4. Simpozij "Suvremeni pristup dijagnostici i terapiji poremećaja uzrokovanih stresom", 1.-3. lipnja 2006. godine, Rabac, Hrvatska.
5. Simpozij "2. Hrvatski simpozij o poremećajima uzrokovanim stresom", 3.-5. svibnja 2007. godine, Rabac, Hrvatska.
6. Simpozij "3. Hrvatski simpozij o poremećajima uzrokovanim stresom", 5.-7. lipnja 2008. godine, Rabac, Hrvatska.
7. Simpozij "4. Hrvatski simpozij o poremećajima uzrokovanim stresom", 4.-6. lipnja 2009. godine, Rabac, Hrvatska.
8. "3. Hrvatski kongres neuroznanosti", 24.-26. rujna 2009. godine, Zadar, Hrvatska.
9. Stručni skup „Dijagnostika i terapija psihičkih posljedica traume“, 7. prosinca 2007. Vukovar, Hrvatska

## **XII. PRILOZI**

## MINI

	<b>MODULI</b>	<b>VREMENSKI OKVIR</b>	<b>ZADOVOLJAVA KRITERIJE</b>	<b>DSM-IV</b>	<b>MKB-10</b>
A	VELIKA DEPRESIVNA EPIZODA	Sadašnja (2 tjedna) Prošla		296.20-296.26 Jednokratna 296.30-296.36 Ponavljajuća	F32.x  F33.x
	VDE S MELANHOLIJSKIM ZNAČAJKAMA Opcija	Sadašnja (2 tjedna)		296.20-296.26 Jednokratna 296.30-296.36 Ponavljajuća	F32.x  F33.x
B	DISTIMIJA	Trenutna (Zadnje 2 godine)		300.4	F34.1
C	SUICIDALNOST	Trenutna (prošli mjesec) Rizik: nizak, srednji, visok			
D	MANIČNA EPIZODA	Trenutna Prošla		296.00-296.06	F30.x- F31.9
	HIPOMANIČNA EPIZODA	Trenutna Prošla		296.80-296.89	F31.8- F31.9/F34.0
E	PANIČNI POREMEĆAJ	Trenutni (prošli mjesec) Cijeli život		300.01/300.21	F40.01- F41.0
F	AGORAFBIJA	Trenutna		300.22	F40.00
G	SOCIJALNA FOBIJA (Poremećaj socijalne anksioznosti)	Trenutna (Prošli mjesec)		300.23	F40.1
H	OPSESIVNO- KOMPULZIVNI POREMEĆAJ	Trenutni (Prošli mjesec)		300.3	F42.8
I	POREMEĆAJ POST- TRAUMATSKOG STRESA Opcija	Trenutni (Prošli mjesec)		309.81	F43.1
J	OVISNOST O ALKOHOLU	Prošlih 12 mjeseci		303.9	F10.2x

	<b>MODULI</b>	<b>VREMENSKI OKVIR</b>	<b>ZADOVOLJAVA KRITERIJE</b>	<b>DSM-IV</b>	<b>MKB-10</b>
	ZLOUPORABA ALKOHOLA	Prošlih 12 mjeseci		305.00	F10.1
K	OVISNOST O DROGAMA (ne-alkohol)	Prošlih 12 mjeseci		304.00-90/305.20-90	F11.1-F19.1
	ZLOUPORABA DROGA (ne-alkohol)	Prošlih 12 mjeseci		304.00-90/305.20-90	F11.1-F19.1
L	PSIHOTIČKI POREMEĆAJI	Cijeli život Trenutni		295.10-295.90/297.1 297.3/293.81/293.82 293.89/298.8/298.9	F20.xx-F29
	POREMEĆAJ RASPOLOŽENJA SA PSIHOTIČKIM ZNAČAJKAMA	Trenutni		296.24	F32.3/F33.3
M	ANOREXIA NERVOSA	Trenutna (prošla 3 mjeseca)		307.1	F50.0
N	BULIMIA NERVOSA	Trenutna (prošla 3 mjeseca)		307.51	F50.2
	ANOREXIA NERVOSA TIP MNOGO JELA/ČIŠĆENJE	Trenutna		307.1	F50.0
O	POREMEĆAJ GENERALIZIRANE ANKSIOZNOSTI	Trenutan (prošlih 6 mjeseci)		300.02	F41.1
P	POREMEĆAJ ANTISOCIJALNE OSOBNOSTI Opcija	Cijeli život		301.7	F60.2

MINI-Međunarodni neuropsihijatrijski intervju. Hrvatska verzija 5.0.0. DSM-IV, Siječanj 2000.

**CAPS – DX  
rezultati testiranja**

za \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_ 200\_\_ Intervju  
vodio: \_\_\_\_\_

**A kriterij – traumatski događaj:**

- 1) osoba je doživjela, prisustvovala ili bila suočena sa događajem koji je podrazumijevao stvarnu ili moguću smrt ili prijetnju tjelesnom integritetu te osobe ili drugih osoba, i
- 2) reakcija i odgovor osobe je uključivao izuzetan strah, bespomoćnost ili užas.

Opis:

--

Ispunjen kriterij A: 1 + 2      DA      NE

<b>B kriterij – simptomi ponovnog proživljavanja:</b>	<b>TRENUTNI</b>			<b>TIJEKOM ŽIVOTA</b>		
	učest.	intenz.	zbroj	učest.	intenz.	zbroj
1.) uznemirujuća prisjećanja						
2.) uznemirujući snovi						
3.) flash back epizode						
4.) psihička nelagoda kod prisjećanja						
5.) fiziološka reakcija kod prisjećanja						

Ispunjen kriterij (potreban 1 simptom B kriterija)      DA      NE      bodovi \_\_\_\_/40

<b>C kriterij – izbjegavanje i simptomi obamrlosti:</b>	<b>TRENUTNI</b>			<b>TIJEKOM ŽIVOTA</b>		
	učest.	intenz.	zbroj	učest.	intenz.	zbroj
6.) izbjegavanje misli, osjećaja i razgovora						
7.) izbjegavanje aktivnosti, mjesta ili ljudi						
8.) nesposobnost prisjećanja važnih aspekata traume						
9.) smanjeno zanimanje i učešće u aktivnostima						
10.) odvojenost i otuđenje						
11.) ograničen opći afekt						
12.) osjećaj skraćene budućnosti						

Ispunjen kriterij (potrebno 3 simptoma C kriterija)      DA      NE      bodovi \_\_\_\_/56

<b>D kriterij – simptomi trajne podraživosti vegetativnog sustava:</b>	<b>TRENUTNI</b>			<b>TIJEKOM ŽIVOTA</b>		
	učest.	intenz.	zbroj	učest.	intenz.	zbroj
13.) teškoće uspavlivanja i spavanja						
14.) razdražljivost, izljevi ljutnje						
15.) teškoće pri koncentriranju						
16.) podozrivost						
17.) prenaplašena reakcija trzanja						

Ispunjen kriterij (potrebno 2 simptoma D kriterija)      DA      NE      bodovi \_\_\_\_/40

<b>E kriterij – trajanje smetnji</b>	<b>TRENUTNI</b>	<b>TIJEKOM ŽIVOTA</b>
19.) trajanje smetnji najmanje jedan mjesec	NE      DA	NE      DA

<b>F kriterij – značajne smetnje i oštećenje funkcionalnosti</b>	<b>TRENUTNI</b>		<b>TIJEKOM ŽIVOTA</b>	
20.) subjektivne smetnje				
21.) oštećenje u socijalnom funkcioniranju				
22.) oštećenje u profesionalnom funkcioniranju				
Najmanje jedan odgovor > ili = 2?	NE	DA	NE	DA

<b>DIJAGNOZA PTSP</b>	<b>TRENUTNI</b>	<b>TIJEKOM ŽIVOTA</b>
<b>PTSP PRISUTAN – ISUNJENI SVI KRITERIJI (A-F)</b>	NE            DA	NE            DA
<b>broj bodova:</b> do 45 – elementi, 46-65 – laki, 66-95 srednji, iznad 95 teški	_____/136	_____/136
<b>ODREDITI:</b> 18.) sa odloženim početkom (od 6 mjeseci kasnije)	NE            DA	NE            DA
19.) akutni (< od 3 mjeseca) ili kronični (> ili = od 3 mjeseca)	akutni        kronični	akutni        kronični

<b>UKUPNA OCJENA</b>	<b>TRENUTNO</b>	<b>TIJEKOM ŽIVOTA</b>
23.) ukupna validnost		
24.) ukupna težina stanja		
25.) ukupno poboljšanje stanja		

**Validnost:**

- 0 – izvrsno, nema razloga za sumnjati u validnost odgovora
- 1 – dobro, prisutni činioci koji mogu negativno utjecati na validnost
- 2 – dovoljno, prisutni čimbenici izvjesno umanjuju validnost
- 3 – loše, znatno umanjena validnost
- 4 – nevalidni odgovori, ozbiljno narušeno mentalno stanje ili moguće namjerno preuveličavanje ili umanjivanje tegoba

<b>POVEZANE OSOBINE</b>	<b>TRENUTNO</b>			<b>TIJEKOM ŽIVOTA</b>		
	<b>učest.</b>	<b>intenz.</b>	<b>zbroj</b>	<b>učest.</b>	<b>intenz.</b>	<b>zbroj</b>
26.) krivica zbog učinjenog ili propuštenog						
27.) krivnja preživjelog						
28.) smanjenje svjesnosti u doživljavanju okoline						
29.) derealizacija						
30.) depersonalizacija						

Komentar: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Ratni put:**

- dokumentiran: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_
- anamnestički podaci: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**PANSS****Pozitivna ljestvica**

		Odsutno	Minimalno	Blago	Umjere- no	Umjere- no jako	Jako	Ekstre- mno
P1	Sumanutosti	1	2	3	4	5	6	7
P2	Konceptualna dezorganizacija	1	2	3	4	5	6	7
P3	Halucinatorno ponašanje	1	2	3	4	5	6	7
P4	Uzbuđenje	1	2	3	4	5	6	7
P5	Grandioznost	1	2	3	4	5	6	7
P6	Sumnjičavost/Proganjanje	1	2	3	4	5	6	7
P7	Neprijateljstvo	1	2	3	4	5	6	7

**Negativna ljestvica**

N1	Otopljen afekt	1	2	3	4	5	6	7
N2	Emocionalno povlačenje	1	2	3	4	5	6	7
N3	Siromaštvo odnosa	1	2	3	4	5	6	7
N4	Pasivno/apatično socijalno povlačenje	1	2	3	4	5	6	7
N5	Teškoće u apstraktnom mišljenju	1	2	3	4	5	6	7
N6	Nedostatak spontanosti i nesmetanog tijeka konverzacije	1	2	3	4	5	6	7
N7	Stereotipno mišljenje	1	2	3	4	5	6	7

**Opća psihopatološka ljestvica**

G1	Somatske brige	1	2	3	4	5	6	7
G2	Anksioznost	1	2	3	4	5	6	7
G3	Osjećaj krivnje	1	2	3	4	5	6	7
G4	Napetost	1	2	3	4	5	6	7
G5	Manirizmi i stav tijela	1	2	3	4	5	6	7
G6	Depresija	1	2	3	4	5	6	7
G7	Motorna retardacija	1	2	3	4	5	6	7
G8	Nesuradljivost	1	2	3	4	5	6	7
G9	Neobičan sadržaj misli	1	2	3	4	5	6	7
G10	Dezorijentacija	1	2	3	4	5	6	7
G11	Oskudna pažnja	1	2	3	4	5	6	7
G12	Nedostatak rasuđivanja i uvida	1	2	3	4	5	6	7
G13	Poremećaj volje	1	2	3	4	5	6	7
G14	Slaba kontrola impulsa	1	2	3	4	5	6	7
G15	Zaokupljenost	1	2	3	4	5	6	7
G16	Aktivno socijalno izbjegavanje	1	2	3	4	5	6	7

**Dopunske stavke**

S1	Ljutnja	1	2	3	4	5	6	7
S2	Poteškoće u odgađanju gratifikacije	1	2	3	4	5	6	7
S3	Afektivna labilnost	1	2	3	4	5	6	7



## HAMD

### 1. Depresivno raspoloženje

(tuga, beznadanost, bespomoćnost, bezvrijednost)

0 Nije prisutno

1 Ovakvo emocionalno doživljavanje iskazano je samo na izravni upit

2 Govorno izražava i bez upita

3 Emocionalno doživljavanje iskazuje neverbalno, tj. zaključuje se iz ponašnja, kroz izraz lica, držanje tijela, glas i sklonost plaču

4 Bolesnik gotovo isključivo govori o tome u svojoj spontanoj verbalnoj i neverbalnoj komunikaciji

### 2. Osjećaj krivnje

0 Nije prisutan

1 Samo-predbacivanje, osjeća da je iznevjerio okolinu

2 Osjećaj krivnje ili stalno razmišljanje o proteklim greškama i propustima

3 Sadašnju bolest smatra kaznom. Sumanutosti krivnje

4 Čuje optuživačke ili prijeteće glasove i/ili prisustvo vidnih halucinacija prijetećeg sadržaja

### 3. Samoubilački porivi

0 Nisu prisutni

1 Osjeća da život nema vrijednosti, da nije vrijedan življenja

2 Želja za smrću ili bilo koje misli o mogućoj smrti

3 Samoubilačke misli ili geste

4 Pokušaji samoubojstva

### 4. Smetnje usnivanja

0 Bez poteškoće kod uspavljivanja

1 Žali se na povremene poteškoće uspavljivanja koje traju dulje od pola sata

2 Žali se na svakodnevne poteškoće kod uspavljivanja

### 5. Smetnje spavanja (prosnivanja)

0 Nisu prisutne

1 Bolesnik se žali na nemir i isprekidan san

2 Buđenje tijekom noći. Svako ustajanje iz kreveta dobija ocjenu 2 (osim u svrhu pražnjenja, dakle ustajanje zbog mokrenja se isključuje)

### 6. Jutarnje smetnje spavanja

0 Nisu prisutne

1 Budi se rano ujutro, ali ponovno zaspi

2 Ne može ponovno zaspati ako se rano ustane iz kreveta (budi se rano bez ponovnog usnivanja)

### 7. Rad i aktivnost

0 Nema poteškoća

1 Osjeća se nesposobnim, umornim ili slabim kod radnih i slobodnih aktivnosti

2 Gubitak zanimanja za rad i aktivnosti-bilo da je izravno iskazano od strane bolesnika, ili indirektno u nedostatku agilnosti, u neodlučnosti i kolebljivosti (osjećaj da se mora prisiljavati na rad ili aktivnost)

3 Skraćenje vremena potrošenog na aktivnosti ili smanjenje produktivnosti. U bolnici: ocjena 3 je za slučaj kada bolesnik nije u stanju provoditi najmanje tri sata dnevno u aktivnostima (bolesnička zanimanja ili alobodne aktivnosti i hobiji) izuzev dužnosti na odjelu

4 Prestanak rada zbog sadašnje bolesti. U bolnici: ocjena 4 je ako se bolesnik ne uključuje u nikakve aktivnosti osim svojih dužnosti na odjelu, ili ako bolesnik ne ispunjava dužnosti na odjelu bez pomoći

### **8. Usporenost (psihomotorna inhibicija)**

Pitanja nisu potrebna: ocjene su rezultat promatranja.

(usporenost misli i govora; smetnje u sposobnosti koncentracije; smanjena motorička aktivnost)

- 0 Uredni govor i mišljenje
- 1 Blaga usporenost kod pregleda (razgovora)
- 2 Očita usporenost kod pregleda (razgovora)
- 3 Pregled/razgovor izrazito otežan
- 4 Stupor

### **9. Agitacija**

- 0 Nije prisutna
- 1 Uznemirenost
- 2 Igra se rukama, kosom i slično
- 3 Kreće se unaokolo, ne može mirno sjediti
- 4 Lomi ruke, grize nokte, čupa kosu, grize usnice

### **10. Anksioznost-psihička (psihički strah)**

- 0 Nije prisutna
- 1 Unutarnja napetost i razdražljivost
- 2 Zabrinutost oko sitnica
- 3 Izraz ustrašenosti u govoru i licu
- 4 Izražava strah i bez upita

### **11. Anksioznost-somatska (tjelesni strah)**

(Fiziološke popratne pojave anksioznosti kao što su: Gastrointestinalne: suha usta, nadutost, probavne smetnje, proljev, grčevi, podrigivanje; Kardiovaskularne: lupanje srca, glavobolje; Respiratorne: hiperventilacija, uzdisanje; Urinarne: češće mokrenje; Znojenje)

- 0 Nije prisutna
- 1 Neznatna
- 2 Umjerena
- 3 Jaka
- 4 Onesposobljuje kontakt

### **12. Gastrointestinalni simptomi**

- 0 Nisu prisutni
- 1 Nedostatak apetita, ali jede bez nagovaranja
- 2 Jede samo uz nagovaranje i nuđenje

### **13. Opći tjelesni simptomi**

- 0 Nisu prisutni
- 1 Osjećaj težine ili boli u udovima, leđima, glavi. Gubitak tjelesne snage i lako zamaranje
- 2 Svaki od gornjih simptoma ako je jako izražen

#### **14. Genitalni simptomi**

(kao što je gubitak libida, menstrualni poremećaji)

0 Nisu prisutni

1 Umjereni

2 Jako izraženi

#### **15. Hipohondrijski simptomi**

0 Nisu prisutni

1 Pojačano tjelesno samo-promatranje

2 Zabrinutost za svoje zdravlje

3 Česte pritužbe na smetnje, traženje pomoći, itd.

4 Hipohondrijske sumanutosti

#### **16. Gubitak tjelesne težine**

(Osoblje gubitak težine bilježi redovito kod tjednog mjerenja promjena na tjelesnoj težini)

0 Manje od pola kilograma gubitka tjelesne težine u jednom tjednu

1 Više od pola kilograma, ali manje od kilograma gubitka tjelesne težine u tjedan dana

2 Više od kilograma tjelesne težine izgubljeno tijekom tjedan dana

#### **17. Uvid u bolest**

0 Uviđa (potvrđuje) da je depresivan i bolestan

1 Uviđa bolest, ali je pripisuje lošoj prehrani, klimi, prenapornom radu, infekciji, potrebi za odmorom, itd.

2 Potpuno negira bolest

## HAMA

**1. ANXIOUS MOOD:** Worries, anticipation of the worst, fearful anticipation, irritability

- 0=Not present
- 1=Mild
- 2=Moderate
- 3=Severe
- 4=Very severe

**2. TENSION:** Feelings of tension, fatigability, startle response, moved to tears easily, trembling, feeling of restlessness, inability to relax

- 0=Not present
- 1=Mild
- 2=Moderate
- 3=Severe
- 4=Very severe

**3. FEARS:** Of dark, of strangers, of being alone, of animals, of traffic, of crowds

- 0=Not present
- 1=Mild
- 2=Moderate
- 3=Severe
- 4=Very severe

**4. INSOMNIA:** Difficulty in falling asleep, broken sleep, unsatisfying sleep and fatigue on waking, dreams, nightmares, night terrors

- 0=Not present
- 1=Mild
- 2=Moderate
- 3=Severe
- 4=Very severe

**5. INTELLECTUAL (COGNITIVE):** Difficulty in concentration, poor memory

- 0=Not present
- 1=Mild
- 2=Moderate
- 3=Severe
- 4=Very severe

**6. DEPRESSED MOOD:** Loss of interest, lack of pleasure in hobbies, depression, early waking, diurnal swing

- 0=Not present
- 1=Mild
- 2=Moderate
- 3=Severe
- 4=Very severe

**7. SOMATIC (MUSCULAR):** Pains and aches, twitchings, stiffness, myoclonic jerks, grinding of teeth, unsteady voice, increased muscular tone

- 0=Not present
- 1=Mild
- 2=Moderate
- 3=Severe
- 4=Very severe

**8. SOMATIC (SENSORY):** Tinnitus, blurring of vision, hot and cold flushes, feeling of weakness, pricking sensation

- 0=Not present
- 1=Mild
- 2=Moderate
- 3=Severe
- 4=Very severe

**9. CARDIOVASCULAR SYMPTOMS:** Tachycardia, palpitations, pain in chest, throbbing of vessels, fainting feelings, missing beat

- 0=Not present
- 1=Mild
- 2=Moderate
- 3=Severe
- 4=Very severe

**10. RESPIRATORY SYMPTOMS:** Pressure or constriction in chest, choking feelings, sighing, dyspnea

- 0=Not present
- 1=Mild
- 2=Moderate
- 3=Severe
- 4=Very severe

**11. GASTROINTESTINAL SYMPTOMS:** Difficulty in swallowing, wind, abdominal pain, burning sensations, abdominal fullness, nausea, vomiting, borborygmi, looseness of bowels, loss of weight, constipation

- 0=Not present
- 1=Mild
- 2=Moderate
- 3=Severe
- 4=Very severe

**12. GENITOURINARY SYMPTOMS:** Frequency of micturition, urgency of micturition, amenorrhea, menorrhagia, development of frigidity, premature ejaculation, loss of libido, impotence

- 0=Not present
- 1=Mild
- 2=Moderate
- 3=Severe
- 4=Very severe

**13. AUTONOMIC SYMPTOMS:** Dry mouth, flushing, pallor, tendency to sweat, giddiness, tension headache, raising of hair

0=Not present

1=Mild

2=Moderate

3=Severe

4=Very severe

**14. BEHAVIOUR AT INTERVIEW:** Fidgeting, restlessness or pacing, tremor of hands, furrowed brow, strained face, sighing or rapid respiration, facial pallor, swallowing, belching, brisk tendon jerks, dilated pupils, exophthalmos

0=Not present

1=Mild

2=Moderate

3=Severe

4=Very severe

\*HAMA skala prikazana je na engleskom jeziku stoga što ne postoji originalni prijevod ove skale na hrvatskom jeziku