

# Usporedba razine kolesterola s agresivnošću, depresivnošću i suicidalnošću u bolesnika s posttraumatskim stresnim poremećajem

---

Vilibić, Maja

Doctoral thesis / Disertacija

2015

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:454602>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-11**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**MAJA VILIBIĆ**

**USPOREDBA RAZINE KOLESTEROLA S AGRESIVNOŠĆU,  
DEPRESIVNOŠĆU I SUICIDALNOŠĆU U BOLESNIKA S  
POSTTRAUMATSKIM STRESNIM POREMEĆAJEM**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**U Splitu, 2015**

Rad je izrađen u Zavodu za biologijsku psihijatriju i psihogerijatriju, Klinike za psihijatriju Vrapče, Bolnička 32, Zagreb

Voditelj rada: Prof. dr. sc. Vlado Jukić

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. AGRESIVNOST, DEPRESIVNOST I SUICIDALNOST: ULOGA SEROTONINA I KOLESTEROLA.....	1
1.1.1. Agresivnost, serotonin i kolesterol.....	1
1.1.2. Depresivnost, serotonin i kolesterol.....	4
1.1.3. Suicidalnost, serotonin i kolesterol.....	5
1.2. POSTTRAUMATSKI STRESNI POREMEĆAJ (PTSP).....	6
1.2.1. Definicija i dijagnostički kriteriji.....	6
1.2.2. Komorbiditet: psihijatrijski poremećaji i obilježja najčešće pridružena PTSP-u.....	12
1.2.3. Neurobiologija PTSP-a.....	13
1.2.4. PTSP: povezanost s razinom kolesterola u serumu.....	18
1.2.5. PTSP i suicidalnost.....	20
<b>2. CILJ RADA I HIPOTEZE</b> .....	21
<b>3. ISPITANICI I METODE RADA</b> .....	22
3.1. USTROJ STUDIJE I ISPITANICI.....	22
3.1.1. Ustroj studije.....	22
3.1.2. Ispitanici.....	22
3.2. METODE RADA.....	24
3.2.1. Psihijatrijska evaluacija.....	24
3.2.2. Medicinska procjena.....	26
3.2.3. Biokemijska analiza.....	27
3.2.4. Ishodi.....	28
3.2.5. Statistička obrada podataka.....	28
<b>4. REZULTATI</b> .....	30
<b>5. RASPRAVA</b> .....	40
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	45
<b>7. LITERATURA</b> .....	46
<b>8. SAŽETAK</b> .....	55
<b>9. SUMMARY</b> .....	56
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	57

## **POPIS OZNAKA I KRATICA**

Acetil-CoA - acetil koenzim-A

ACTH - adrenokortikotropin

BMI (engl. body mass index) - indeks tjelesne mase

CABS (engl. Corrigan Agitated Behavior Scale) - Corriganova skala za agitirano ponašanje

CAPS-DX (engl. Clinician Administered PTSD Scale for DSM-IV, Current and Lifetime Diagnostic Version) - PTSP skala za DSM-IV primijenjena od strane kliničara, trenutna i životna dijagnostička verzija

CGI-S (engl. Clinical Global Impressions of Severity Scale) - Skala kliničkog općeg dojma o težini (određenog poremećaja)

CRH - kortikotropin oslobađajući hormon

CSF-p endorfin - p-endorfin u cerebrospinalnom likvoru

DA - dopamin

DSM-III (engl. Diagnostic statistical manual of mental disorders, 3<sup>th</sup> edition) - Dijagnostički statistički priručnik o mentalnim poremećajima, 3 izdanje

DSM-IV (engl. Diagnostic statistical manual of mental disorders, temporary revised 4<sup>th</sup> edition) - Dijagnostički statistički priručnik o mentalnim poremećajima, privremeno revidirano 4 izdanje

EDTA (engl. ethylenediaminetetraacetic acid) - etilendiamintetraoctena kiselina

GABA - gaba-aminomaslačna kiselina

GPO/PAP (engl. glycerol phosphate oxidase and 4-aminophenazone) - glicerol fosfatna oksidaza i 4-aminofenazon

HAM-D<sub>17</sub> (engl. Hamilton Depression Rating Scale) - 17-čestična Hamiltonova ocjenska skala za depresiju

HDL-kolesterol (engl. high density lipoprotein cholesterol), HDL-C - kolesterolska frakcija vezana uz lipoproteine visoke gustoće

HHN os - hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda os

5-HIAA - 5-hidroksiindoloctena kiselina

5HT - 5-hidroksitriptamin, serotonin

5-HTP - 5-hidroksitriptofan

IQR (engl. interquartile range) - interkvartilni raspon

LC - lokus ceruleus

LDL-kolesterol (engl. low density lipoprotein cholesterol), LDL-C - frakcija kolesterola vezana uz lipoproteine niske gustoće

MDD (engl. major depressive disorder) - ponavljajući/veliki depresivni poremećaj

MINI (engl. Mini-International Neuropsychiatric Interview) - Mini-međunarodni neuropsihijatrijski intervju

MKB-10 (engl. ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems, 10<sup>th</sup> Revision) - Međunarodna klasifikacija bolesti i zdravlju pridruženih stanja, 10 revizija

NaSSA (engl. noradrenergic and specific serotonergic antidepressants) - noradrenergički i specifični serotoninergički antidepresivi

NE - noradrenalin

NMDA - N-metil D-aspartat

NPY - neuropeptid Y

OR (engl. odds ratio) - omjer rizika

PTSP (engl. PTSD, posttraumatic stress disorder) - posttraumatski stresni poremećaj

PVN (engl. paraventricular nucleus) - paraventrikularna jezgra

SSI (engl. Scale for Suicide Ideation) - Skala za ideaciju suicida

SNRI (engl. serotonin norepinephrine reuptake inhibitors) - inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

SSRI (engl. selective serotonin reuptake inhibitors) - selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

SŽS - središnji živčani sustav

T3 - trijodtironin

T4 - tiroksin

VLDL-kolesterol (engl. very low density lipoprotein cholesterol), VLDL-C - frakcija kolesterola vezana uz lipoproteine vrlo niske gustoće.

# 1. UVOD

## 1.1. AGRESIVNOST, DEPRESIVNOST I SUICIDALNOST: ULOGA SEROTONINA I KOLESTEROLA

### 1.1.1 AGRESIVNOST, SEROTONIN I KOLESTEROL

Serotonin, ili 5-hidroksitriptamin (5HT), je uz dopamin (DA) s kojim je u međusobnoj interakciji, jedan od dva monoamina koji imaju ključnu ulogu u neurobiologiji psihičkih funkcija pa tako i neprilagođenih obrazaca ponašanja pojedinca (uključujući agresivno ponašanje), depresivnog raspoloženja te suicidalnosti.

Sintetizira se iz esencijalne aminokiseline triptofana koju enzim triptofan-hidroksilaza hidroksilira u 5-hidroksitriptofan (5-HTP), iz kojeg u drugom dijelu sintetskog procesa nastaje serotonin.

Poput svojih kateholaminskih srodnika - adrenalina, noradrenalina i dopamina, serotonin je rasprostranjen po čitavom organizmu te je poznat kao centralni i periferni neurotransmiter (1).

Poznato je da je oko 90% serotonina zastupljeno u gastrointestinalnom traktu, 8-9% je raspoređeno u kralješnici, trombocitima, dišnom sustavu, srcu, slezeni, jetri i koži, dok je u središnjem živčanom sustavu (SŽS) zastupljeno svega 1-2% ukupnog serotonina. Unatoč niskoj zastupljenosti u SŽS-u, serotonin ima vrlo važnu ulogu u regulaciji brojnih psihofizioloških sustava i funkcija.

Tako je serotonin u SŽS-u povezan s regulacijom prilagođenog, adaptivnog ponašanja (odtuda poveznica s neprilagođenim obrascima ponašanja, poput primjerice agresivnog), spavanjem, uzimanjem hrane, učenjem i pamćenjem, raspoloženjem, regulacijom temperature, endokrinološkom regulacijom te seksualnom aktivnošću.

Suvremena istraživanja govore u prilog povezanosti snižene razine serotonina u SŽS-u i povećanog rizika agresivnosti, impulzivnog ponašanja, depresivnosti i nasilnog autodestruktivnog ponašanja (1).

Prve naznake o ulozi serotonina u reguliranju agresivnog ponašanja, datiraju još iz sredine 70-ih godina 20. stoljeća, kada su istraživači analizirajući postmortalno sastav likvora

osoba koje su počinile suicid, našli snižene vrijednosti 5-hidroksiindoloctene kiseline (5-HIAA) koja je glavni metabolit serotonina (2).

Višestruka dosadašnja istraživanja su dokazala negativnu povezanost između razine kolesterola u serumu i agresivnog ponašanja pojedinca, ukazujući na moguću kolesterolsko-serotoninergičku hipotezu agresivnosti (3,4). Osim istraživanja u kojima je analizirana povezanost razine ukupnog kolesterola u serumu i agresivnog ponašanja te u kojima je dokazana negativna povezanost, u jednom od istraživanja analizirana je povezanost podfrakcije kolesterola: HDL-kolesterola (kolesterolska frakcija vezana uz lipoproteine visoke gustoće) i agresivne hostilnosti. Potonje istraživanje potvrdilo je obrnuto proporcionalnu korelaciju između razine HDL-kolesterola u serumu i agresivnih obrazaca ponašanja, ponajprije agresivne hostilnosti (5).

Kao hidrofobna tvar, sam kolesterol nije izravno topiv u krvi te se stoga transportira lipoproteinima koji su preveliki za prijelaz krvno-moždane barijere. Mozak je pak organ s najvećom zastupljenošću kolesterola (u odnosu na sve druge organe u tijelu), što upućuje na iznimnu važnost kolesterola vezano uz strukturu i funkcionalnost neurona tijekom evolucijskih procesa. Predmnijeva se da mozak, za zadovoljenje vlastitih potreba za kolesterolom, ima svoj vlastiti sustav za “*de novo*” sintezu kolesterola (unutar SŽS-a samoga) glavninom iz acetil-koenzimaA (acetil-CoA).

Unatoč činjenici da sam kolesterol ne prelazi krvno-moždnu barijeru te da mozak ima vlastiti sustav za *de novo* sintezu i metabolizam kolesterola, razina serumskog kolesterola može utjecati na određene ponašajne obrasce, uključujući agresivno ponašanje, indirektno. Različite manifestacije agresije koje se povezuju s različitim mehanizmima motivacije, ponašanja i funkcije, posredovane su velikim brojem neuralnih te neuroendokrinih puteva i krugova. U velikom broju istraživanja je fokus interesa bio stavljen na serotonin te su neke studije potvrdile povezanost smanjene serotoninergičke aktivnosti u SŽS-u i nasilnog te suicidalnog ponašanja (6-8). Kolesterol bi pak imao ključnu ulogu u modulaciji serotoninergičkog sustava. Na molekularnoj razini, učinci kolesterola na serotoninski sustav mogli bi biti posredovani ulogom koju kolesterol ima u održavanju normalne funkcionalnosti i integriteta neuronske membrane, a osobito u egzocitoznom prijenosu serotoninskih mjehurića u sinaptičku pukotinu. Kada je koncentracija neuromembranskog kolesterola smanjena, dolazi do poremećaja u mehanizmu presinaptičke ponovne pohrane serotonina te posljedično do smanjene serotoninergičke aktivnosti u SŽS-u (9).



Prema kolesterolsko-serotoninergičkoj hipotezi agresivnosti, neadekvatno niska razina serumskog kolesterola bi bila povezana sa smanjenom serotoninergičkom aktivnosti u SŽS-u (koja je dokazana u čitavom nizu istraživanja na populaciji agresivnih pojedinaca/ispitanika), a ona bi pak bila povezana s većim rizikom impulzivno-agresivnog ponašanja pojedinca (3,4,10-12).

Iako još nije točno poznato na koji bi način serumski kolesterol utjecao i djelovao na serotoninski sustav SŽS-a, najizvjesnije je da bi niska razina serumskog kolesterola inducirala nisku razinu kolesterola u SŽS-u i smanjenu mikroviskoznost membrane neurona, rezultirajući promjenama ekspresije serotoninskih receptora te promjenama u mehanizmu presinaptičke ponovne pohrane serotonina koje bi rezultirale smanjenom serotoninergičkom aktivnošću u SŽS-u (13-15).

U nekim je istraživanjima eksperimentalno sniženje razine membranskog kolesterola dovelo do smanjenja brzine unosa serotonina u stanicu iako se serotonin i dalje visokim afinitetom vezivao za transporter (16). U drugima je pokazano da redukcija kolesterola u staničnoj membrani uzrokuje smanjenje afiniteta serotoninskog transportera za serotonin što dovodi do smanjenja brzine njegova transporta (17). Naposljetku, neka su istraživanja pokazala da kolesterol utječe i na same serotoninske receptore. Dio istraživanja je povezao sniženu razinu kolesterola sa smanjenjem broja i afiniteta serotoninskih 5-HT<sub>7</sub> receptora (15), a dio sa smanjenjem funkcije serotoninskih 5-HT<sub>1</sub> receptora (14).

Zaključno, snižene razine serumskog kolesterola mogle bi inducirati sniženi metabolizam kolesterola u središnjem živčanom sustavu, značajnim dijelom inducirajući smanjenu *de novo* sintezu kolesterola u mozgu i destabilizaciju membrane neurona, što bi rezultiralo promjenama u aktivnosti serotoninskog transportera, promjenama u vezivajućim svojstvima određenih podtipova serotoninskih receptora te smanjenjem ponovne pohrane serotonina na presinaptičkoj membrani. Konačan bi ishod bilo smanjenje razine serotonina u presinaptičkim neuronima i u sinaptičkoj pukotini.

Opisanim bi mehanizmima, prema kolesterolsko-serotoninergičkoj hipotezi agresivnosti, neadekvatno niska razina kolesterola u serumu mogla biti povezana sa smanjenom serotoninergičkom aktivnosti u SŽS-u (koja je dokazana u istraživanjima na populacijama agresivnih ispitanika), a ona bi pak bila povezana s većim rizikom impulzivno-agresivnog ponašanja pojedinca (3,4,10-12). Agresivitet je pak, s druge strane, poznati čimbenik rizika suicidalnosti (4,18).

### 1.1.2. DEPRESIVNOST, SEROTONIN I KOLESTEROL

Smanjena serotoninergička aktivnost u SŽS-u je povezana i s depresivnošću, a budući da je depresivnost višestruko dokazani čimbenik rizika suicidalnosti (19-21), snižena razina kolesterola u serumu bi posredno, preko smanjene serotoninergičke aktivnosti u SŽS-u i pojave depresivnosti (21-23), bila udružena s većim suicidalnim rizikom (4,19-21,24-27).

Postmortalne analize SŽS-a pokazale su sniženu koncentraciju serotonina i 5-HIAA (glavni metabolit serotonina) u moždanom deblu, jezgrama rafe, putamenu i hipotalamusu u depresivnih bolesnika (28).

Suvremena literatura koja se odnosi na istraživanje razine kolesterola u depresivnih bolesnika, prominentno govori u prilog povezanosti sniženih vrijednosti kolesterola u serumu i ponavljajućeg (velikog) depresivnog poremećaja (29-35). Naime, većina je spomenutih istraživanja bila provedena upravo na populaciji bolesnika s ponavljajućim (velikim) depresivnim poremećajem dok je od budućih istraživanja za očekivati da budu provedena u bolesnika s blažim formama bolesti (tj. u depresivnih bolesnika sa prominentnim blagim ili umjerenim epizodama u sklopu ponavljajućeg depresivnog poremećaja). U navedenim su istraživanjima nađene značajno niže vrijednosti ukupnog kolesterola u serumu bolesnika s ponavljajućim (velikim) depresivnim poremećajem u odnosu na kontrolnu skupinu (29-32), dok je u dijelu njih poseban naglasak bio stavljen na podfrakciju kolesterola: HDL-kolesterol te omjer HDL-kolesterol/ukupni kolesterol. U jednom od spomenutih istraživanja (29) nađene su značajno više vrijednosti HDL-kolesterola u depresivnih bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu dok su u drugom (32) nađene značajno niže vrijednosti kako HDL-kolesterola tako i omjera HDL-kolesterol/ukupni kolesterol kod oboljelih od depresije u odnosu na kontrolnu skupinu.

U prilog poveznice: snižena razina kolesterola u serumu - smanjena serotoninergička aktivnost u SŽS-u - povećan depresivni potencijal - povećana sklonost suicidalnosti, govore brojna dosadašnja istraživanja (19-22,24-27).

### 1.1.3. SUICIDALNOST, SEROTONIN I KOLESTEROL

U patofiziologiji suicidalnog ponašanja važna je uloga šest neurobioloških sustava uključujući: lipide i kolesterol, serotoninergički, dopaminergički, GABA-ergički (engl. GABA - *gaba-aminobutyric acid*) i noradrenergički sustav te os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN) (36).

Od šest navedenih, ključna je uloga triju neurobioloških sustava: hiperaktivnost osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, disfunkcija serotoninergičkog sustava te hiperaktivnost noradrenergičkog sustava (11). Prvi (osovina HHN) i posljednji (noradrenergički) od triju navedenih sustava imaju ključnu ulogu u odgovoru na stresogeni događaj.

Poznato je da je osovina HHN, neuroendokrini sustav uključen u odgovore na akutne i kronične stresove te predstavlja glavni nadzorni sustav u organizmu. Njezina se hiperaktivnost povezuje sa suicidalnim ponašanjem, osobito u bolesnika s (ponavljajućim) depresivnim poremećajem. Navedeno se bazira na istraživanjima u kojima su nađeni: povišena koncentracija kortizola u 24-satnom urinu, izostanak supresije sekrecije kortizola u deksametazonskom testu te povišena koncentracija kortikotropin oslobađajućeg hormona (CRH) u cerebrospinalnom likvoru suicidalnih osoba (11). Nadalje, u osoba koje su počinile suicid, a koje su bolovale uglavnom od ponavljajućeg (velikog) depresivnog poremećaja, nađena je povišena razina CRH-a u dorzomedijalnom i frontoparijetalnom korteksu (37). Navedene regije povezuju se s doživljajem emocija te kognitivnim funkcijama a CRH je hormon koji pokreće kompleksnu kaskadu zbivanja u sklopu odgovora na stres koji može rezultirati adaptacijom organizma na nove zahtjeve ali i pojačanom osjetljivošću na stres vulnerabilnijih osoba ili osoba s psihijatrijskim poremećajem što može rezultirati razvojem suicidalnog ponašanja.

Uz osovinu HHN, noradrenergički sustav je jedan od dvaju ključnih medijatora odgovora na stres koji rezultiraju odgovorom organizma na stres/prijetnju, bilo u vidu borbe ili bijega. Osim navedenog, pojačana noradrenergička aktivnost se povezuje s pojavom osjećaja beznađa ili suicidalnih misli (28), a osjećaj beznađa je jedan od najvećih (po nekim autorima upravo najveći) čimbenik rizika suicidalnosti bez obzira na to javlja li se u kontekstu nekog psihijatrijskog poremećaja ili izvan njega.

Za razliku od dvaju gore navedenih sustava koji su ključni medijatori odgovora na stres/prijetnju, smatra se da je disfunkcija serotoninergičkog sustava ovisna o ugrožavajućem događaju tj. prijetnji te je, između ostalog, povezana s poremećajem regulacije impulzivnosti i/ili agresivnosti. Smanjena serotoninergička aktivnost u SŽS-u povezana je i s dezinhibicijom ponašanja, impulzivnošću i anksioznošću.

Smatra se da bi serotonin imao važnu ulogu i u oblikovanju stava o sebi, svijetu i budućnosti, a potvrđena je i negativna korelacija između vezivanja serotonina na 5HT<sub>2A</sub> serotoninске receptore u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu i osjećaja bespomoćnosti (11). Smanjena serotoninска funkcija povezuje se i s agitacijom te agresijom.

Pretpostavka je da bi nalaz brojnih dosadašnjih istraživanja, u smislu potvrde agresiviteta i depresivnosti kao poznatih čimbenika rizika suicidalnosti, mogao biti najbolje objašnjen tumačenjem da bi neurobiološki disfunkcije posredovale pojavnost suicidalnog ponašanja kroz poremećenu modulaciju osnovnih neuropsiholoških funkcija.

## 1.2. POSTTRAUMATSKI STRESNI POREMEĆAJ

### 1.2.1. DEFINICIJA I DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP), prema suvremenim psihijatrijskim klasifikacijama, MKB-10 (38) i DSM-IV (39), pripada skupini anksioznih poremećaja. Jedinstvenost PTSP-a unutar širokog spektra brojnih anksioznih poremećaja jest u jasnom definiranju njegova uzroka: stresora. Naime PTSP je, uz određene organske poremećaje SŽS-a, jedan od malobrojnih psihijatrijskih poremećaja koji je definiran svojom etiologijom. Bez djelovanja traumatskog stresora - ekstremnog stresogenog događaja čija je priroda životno ili po integritet (osobe same ili njoj bliske osobe) ugrožavajuća, a intenzitet toliki da premašuje prosječne ljudske prilagodbene kapacitete, uz svakako zadovoljenje i svih ostalih kriterija, nema postavljanja dijagnoze PTSP-a.

DSM-IV klasifikacija osim izloženosti ekstremnom traumatskom stresoru, ujedno zahtijeva (vezano uz kriterij koji se odnosi na traumatski događaj) i neposredan, klinički izrazito značajan utjecaj stresora u vidu odgovora osobe koji uključuje: intenzivan strah, bespomoćnost ili užas. U MKB-10 klasifikaciji je dostatno da trauma uzrokuje (sve)prožimajući distress, bez obzira na njegov intenzitet odnosno kliničku značajnost.

Traumatski događaji koji se povezuju s mogućim posljedičnim razvojem PTSP-a uključuju (ali nisu ograničeni samo na): vojnu borbu, nasilje (seksualno nasilje, fizički napad, pljačku), otmicu, teroristički napad, mučenje, zatočeništvo vojnih zarobljenika u logorima, prirodne katastrofe, teške saobraćajne nesreće, dijagnosticiranje po život opasne bolesti.

PTSP karakteriziraju četiri skupine simptoma:

- 1) intruzije ponovnog proživljavanja (bolesnik ima epizode živog prisjećanja na traumu),
- 2) simptomi izbjegavanja (kojima bolesnik nastoji ublažiti podražaje, poticaje koji provociraju ponovno proživljavanje),
- 3) simptomi otupjelosti (otupjelost opće reaktivnosti) te
- 4) simptomi pojačane pobuđenosti.

U Tablici 1 navedeni su DSM-IV dijagnostički kriteriji za PTSP.

#### **Tablica 1. DSM-IV DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ZA PTSP\***

---

Osoba je morala biti izložena traumatskom događaju.

Događaj je predstavljao potencijalnu ili stvarnu prijetnju životu osobe ili fizičkom integritetu osobe same ili drugih (primjeri: fizički ili seksualni napad, silovanje, ozbiljna nesreća, prirodna katastrofa, borba, zlostavljanje, iznenadna neočekivana smrt drage osobe, svjedočenje traumatskom događaju).

Odgovor osobe na događaj je uključivao strah, bespomoćnost ili užas.

Osoba neprekidno ponovno proživljava događaj na barem jedan od više slijedećih načina:

Osoba ima nametljiva sjećanja na događaj.

Osoba ima noćne more.

Osoba ima "flashbackove" koji predstavljaju osobito živa prisjećanja koja se pojavljuju u budnom stanju te uvjetuju da se osoba ponaša ili osjeća kao da se događaj ponovno zbiva.

Osoba ima intenzivan psihološki distres kao odgovor na podsjećanje na traumatski događaj.

Osoba pokazuje intenzivne fiziološke reakcije kao odgovor na podsjećanje na događaj (uključujući palpitacije, znojenje, poteškoće s disanjem te ostale panične odgovore).

Osoba izbjegava podražaje koji bi ju mogli podsjetiti na događaj te pokazuje otupjelost opće reaktivnosti/osjećaja, što se manifestira kao barem troje od slijedećeg:

Osoba aktivno izbjegava aktivnosti, osobe i mjesta koje ju mogu podsjetiti na događaj.

Osoba izbjegava misli o događaju ili razgovore o njemu.

Osoba nije u stanju prisjetiti se nekih važnih aspekata događaja.

Osoba je izgubila interes za aktivnosti ili značajno manje sudjeluje u njima.

Osoba se osjeća udaljeno i strano spram drugih ljudi nakon traumatskog događaja.

Osoba ima reducirani raspon emocija ili osjećaj otupjelosti.

Osoba se osjeća kao da je njen život bezperspektivan ili kao da nema potrebu planirati budućnost npr. svoju karijeru, udaju/ženidbu ili imati djecu.

Osoba ima simptome pojačane pobuđenosti što se manifestira kao barem dvoje od slijedećeg:

Osoba ima poteškoće usnivanja ili održavanja sna (ponekad je to povezano sa strahom od noćnih mora).

Osoba je razdražljiva ili ima osjećaj bijesa ili ispade ljutnje.

Osoba ima poteškoće s koncentracijom.

Osoba je postala hipervigilna i zabrinuta za sigurnost.

Osoba ima simptom pretjerane preneraženosti kao odgovor na zvukove ili pokrete.

Gore navedene tri skupine simptoma moraju biti zajedno prisutne tijekom najmanje jednog mjeseca.

Poremećaj mora uzrokovati klinički značajan distress ili oštećenje u socijalnom, radnom ili drugim važnim područjima funkcioniranja.

---

\* Tri su podtipa PTSP-a. Akutni je ako simptomi traju manje od 3 mjeseca. Kronični ako traju 3 mjeseca ili dulje. PTSP s odgođenim početkom se odnosi na slučaj kada simptomi počinju najmanje 6 mjeseci nakon djelovanja traumatskog događaja. Prilagođeno prema DSM-IV (39).

Svjetska zdravstvena organizacija je tijekom pripreme MKB-10, 1990. godine formirala kriterije za znanstveno istraživanje PTSP-a koji se ponešto razlikuju od kriterija navedenih u glosariju MKB-10 koji je namijenjen kliničarima.

Tablica 2 uključuje MKB-10 istraživačke kriterije za PTSP (40).

## **Tablica 2. MKB-10 ISTRAŽIVAČKI KRITERIJI ZA PTSP**

---

- A. Izloženost izuzetnom mentalnom ili fizičkom stresoru, kratka ili produžena trajanja.
  
  - B. Ustrajno prisjećanje ili "proživljavanje" stresora putem nametljivih "flashback-ova", živih sjećanja, opetovanih snova ili proživljavanjem patnje pri izloženosti okolnostima koje podsjećaju na stresor ili su povezane s njim.
  
  - C. Stvarno ili željeno izbjegavanje okolnosti koje podsjećaju na stresor ili su povezane s njim (nije postojalo prije izloženosti stresoru).
  
  - D. Ili
    1. Psihogenamnezija (F 44.0), bilo djelomična ili potpuna, za neke važne aspekte razdoblja izloženosti stresoruili
    2. Trajni simptomi povećane psihološke osjetljivosti i uzbuđenosti (nisu postojali prije izloženosti stresoru) vidljivo kroz bilo koja dva vida sljedećeg:
      - a) teškoće pri uspavljanju ili spavanju;
      - b) razdražljivost;
      - c) teškoće pri koncentraciji;
      - d) rastresenost;
      - e) povećana nervoza i ustrašenost.
  
  - E. Kriteriji B, C i D pojavljuju se unutar šest mjeseci nakon stresnog događaja ili kraja stresnog razdoblja. (Za neke svrhe, početak odgođen više od šest mjeseci može se uključiti, ali to treba jasno posebno istaknuti).
-

Dijagnosticiranje PTSP-a započinje pitanjem o izloženosti osobe stresoru (traumatskom događaju) - kriterij A prema DSM-IV.

Kriterij A je zadovoljen ako su ispunjena oba podkriterija A: A(1) i A(2). Podkriterij A(1) je zadovoljen ako je osoba bila izložena traumatskom događaju (ili više njih) koji je predstavljao izravnu ili potencijalnu smrtnu opasnost, ranjavanje ili ugroženost osobnog ili tuđeg fizičkog integriteta. Podkriterij A(2) zahtijeva da ovakvo izlaganje u osobe rezultira odgovorom koji uključuje: intenzivan strah, bespomoćnost ili užas. Primjeri za podkriterij A(1) su npr. teška saobraćajna nesreća, prirodna katastrofa, kriminalni napad, aktivno sudjelovanje u ratu, seksualni napad, seksualno ili fizičko zlostavljanje u djetinjstvu, zatvorsko mučenje, svjedočenje traumatskom događaju ili saznanje o traumatskom događaju bliske osobe.

U MKB-10 (38) uvjet A(2) nije naveden, odnosno dostatno je da trauma (kratkog ili dugog trajanja) uzrokuje sveprožimajući distres bez obzira da li je klinički značajan ili ne, za razliku od obavezne kliničke značajnosti koja je uvjet u DSM-IV. Dakle, u MKB-10 izbjegnut je podkriterij kojim se uvjetuje nužnost neposredne kliničke značajnosti utjecaja stresora.

Kriterij B uključuje simptome ponovnog proživljavanja traumatskog doživljaja. Neprekidno ponovno proživljavanje se odvija na jedan (ili više) od slijedećih načina:

- (1) povratna i nametljiva sjećanja na događaj, uključujući slike, misli ili percepcije
- (2) ponavljanje uznemirujućih snova o događaju
- (3) osoba se ponaša ili osjeća kao da se traumatski događaj ponovno zbiva (osjećaj ponovnog proživljavanja situacije, iluzije, halucinacije, epizode disocijativnih "flashbackova" uključujući i one koje se javljaju prilikom buđenja)
- (4) intenzivan psihološki distres prilikom izlaganja vanjskim ili unutarnjim podražajima koji simboliziraju ili podsjećaju na traumatski događaj
- (5) fiziološka reaktivnost na izlaganje vanjskim ili unutarnjim podražajima koji predstavljaju ili su slični nekom aspektu traumatskog događaja.

Ponovno proživljavanje mora biti učestalo.

Kriterij C uključuje stalno izbjegavanje podražaja koji su povezani s traumom i otupjelost opće reaktivnosti (nije bila prisutna prije traume). Kriterij C je zadovoljen ako su prisutna bar tri (ili više) simptoma:

- (1) nastojanje da se izbjegnu misli, osjećaji ili razgovor vezani za traumu
- (2) nastojanje da se izbjegnu aktivnosti, mjesta ili 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 nekoga voli)
- (7) osjećaj bezperspektivnosti (npr. osoba smatra da neće ostvariti karijeru, brak, imati djecu ili normalan životni vijek).

U MKB-10 klasifikaciji je dovoljna prisutnost samo jednog simptoma izbjegavanja da bi navedeni kriterij bio zadovoljen.

Kriterij D uključuje trajne/stalne simptome pojačane pobuđenosti (nisu bili prisutni prije traume) koji uključuju dvoje (ili više) od slijedećeg:

- (1) otežano usnivanje ili održavanje sna
- (2) razdražljivost ili ispadi ljutnje
- (3) poteškoće s koncentracijom
- (4) hipervigilitet
- (5) pretjerana prenarazenost.

Kriteriji C i D uključuju simptome koji su manje specifični od onih u kriteriju B (dio tih simptoma je prisutan i u drugim psihijatrijskim poremećajima npr. depresivnom poremećaju, anksioznim poremećajima, poremećajima ličnosti i sl.) te je izuzetno važno utvrditi da su se oni pojavili tek nakon traume.

Kriterij E određuje trajanje simptoma (simptoma iz kriterija B, C i D), koje mora biti dulje od mjesec dana.

U DSM-IV (za razliku od MKB-10 klasifikacije) su definirani: akutni (simptomi traju kraće od tri mjeseca) i kronični PTSP (trajanje simptoma od 3 mjeseca ili dulje). Početak smetnji slijedi traumu s periodom latencije koji može varirati od par tjedana do par mjeseci (rijetko kada prelazi razdoblje od šest mjeseci). U DSM-IV postoji i definicija PTSP-a s odgođenim početkom (ako se simptomi pojave najmanje šest mjeseci nakon djelovanja stresora).

Prema MKB-10, tri skupine simptoma (simptomi ponovnog proživljavanja, izbjegavanja i pojačane pobuđenosti) moraju se evidentirati unutar šest mjeseci od traumatskog događaja izuzetne jačine.

Konačno, kriterij F uvjetuje da poremećaj uzrokuje klinički značajne smetnje ili oštećenje u socijalnom, radnom ili drugim važnim područjima funkcioniranja.

Zaključno se može konstatirati da su MKB-10 (Svjetska zdravstvena organizacija, 1994.) i DSM-IV definicija PTSP-a slične, uz slijedeće bitne razlike (Peters i sur., 1999.) (41).

- (1) Razlika u definiciji traumatskog stresora. Prema MKB-10 on podrazumijeva stresogeni događaj ili situaciju iznimno jake ugroženosti ili katastrofične prirode koja može uzrokovati sveprožimajuću uznemirenost/distres kod gotovo svake osobe. Neki događaji koji udovoljavaju DSM-IV kriterije ne predstavljaju traumatske stresore prema MKB-10 klasifikaciji.
- (2) Simptomi izbjegavanja i otupjelost opće reaktivnosti (kriterij C prema DSM-IV) te simptomi pojačane pobuđenosti (kriterij D) nisu nužni za postavljanje dijagnoze prema MKB-10, premda su najčešće prisutni.
- (3) U DSM-IV simptomi (iz kriterija B, C i D) moraju trajati dulje od mjesec dana; u MKB-10 nema ovog uvjeta najkraćeg trajanja simptoma.
- (4) U MKB-10 nema podjele PTSP-a na: akutni, kronični te PTSP s odgođenim početkom.
- (5) U MKB-10 nema nužnosti kliničke značajnosti smetnji ili oštećenja u socijalnom, radnom ili drugim važnim područjima funkcioniranja (kriterij F u DSM-IV).

Navedene razlike u setovima kriterija DSM-IV i MKB-10 te razlike u definiciji traumatskog stresora imaju za posljedicu razlike kod procjene prevalencije izloženosti traumi te posljedično mogućem razvoju PTSP-a.

## 1.2.2. KOMORBIDITET: PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI I OBILJEŽJA NAJČEŠĆE PRIDRUŽENA PTSP-U

Brojna znanstvena istraživanja te svakodnevna klinička praksa ukazuju na činjenicu da je PTSP nerijetko udružen s impulzivno-agresivnim obrascima ponašanja s jedne (42-44), te depresijom (čak i kada se ne radi o depresivnom poremećaju već o subsindromalnim stanjima tj. prisutnosti tek dijela depresivnih simptoma) s druge strane (45-49).

Među najčešćim komorbiditetom (psihijatrijski poremećaji pridruženi PTSP-u) izdvajaju se: depresija, drugi anksiozni poremećaji, bolesti ovisnosti te poremećaji ličnosti (45,47,50-52).

Svakodnevna klinička praksa ujedno ukazuje i na činjenicu da čak i kod onih bolesnika s kroničnim, ratnim PTSP-om kod kojih ne nalazimo istovremenu pojavnost drugog psihijatrijskog poremećaja u punom njegovom opsegu, česta je zastupljenost subsindromalnih stanja (pojedini simptomi iz kruga psihijatrijski najčešćih komorbiditetnih poremećaja) ili pak određenih obrazaca ponašanja (uključujući impulzivno-agresivne ponašajne obrasce) u smislu njihove pridruženosti PTSP-u.

### 1.2.3. NEUROBIOLOGIJA PTSP-A

Neurobiologija kroničnog PTSP-a je važno područje istraživanja još od definicije/identifikacije PTSP-a u DSM-III klasifikaciji (53). Većina aktualno dostupnih podataka je proizašla iz proučavanja neurobiologije kroničnog, ratnog PTSP-a, stoga koristeći dostupne podatke treba voditi računa o tome da je njihova moguća generalizacija, ograničena visokom zastupljenošću komorbiditeta (u bolesnika oboljelih od PTSP-a), jedinstvenim aspektima ratne traume te izostankom terapijskog odgovora kod jednog udjela bolesnika oboljelih od ovog poremećaja. Rezultati suvremenih multicentričnih istraživanja na populaciji bolesnika oboljelih od "civilnog" PTSP-a u smislu boljeg terapijskog odgovora na propisane psihofarmake u odnosu na rezultate ranijih istraživanja na populaciji bolesnika oboljelih od ratnog PTSP-a, govore u prilog gore navedenog gledišta te podržavaju promišljanje da bi dijagnoza PTSP-a uključivala jedan široki spektar različitosti. Dijagnoza PTSP-a bi mogla uključivati nekoliko podtipova ovisno o čimbenicima kao što su: razvojna faza tijekom koje se dogodila izloženost traumi, prisutnost ili odsustvo poremećene kontrole impulzivnosti, specifičan profil simptoma (42) (uključujući npr. disocijativne simptome), komorbiditet ili pak prethodno postojeći (koji je prethodio PTSP-u) psihijatrijski poremećaj.

Neurobiologija PTSP-a uključuje analizu tri važne skupine čimbenika: neuroendokrinoloških, neurokemijskih te neuroanatomskih.

## Endokrinološki čimbenici

Ključna endokrinološka obilježja PTSP-a uključuju abnormalnu regulaciju kortizola i hormona štitnjače.

Os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN) je glavni nadzorni sustav u organizmu te je ključni neuroendokrini sustav uključen u odgovore na akutne i kronične stresove. Nakon izloženosti stresu, neuroni paraventricularne jezgre (PVN) hipotalamusa otpuštaju kortikotropin-otpuštajući hormon (engl. *corticotropin releasing hormone*; CRH) iz živčanih završetaka u eminenciji medijani u hipotalamo-hipofizarnu portalnu cirkulaciju što stimulira stvaranje i otpuštanje adrenokortikotropina (ACTH) iz prednjeg režnja hipofize. ACTH stimulira otpuštanje glukokortikoida iz kore nadbubrežne žlijezde. Glukokortikoidi moduliraju s jedne strane metabolizam a s druge strane imunološke i moždane funkcije, nadzirući na taj način ponašajne obrasce i fiziološke odgovore organizma - u smislu odgovora na utjecaj stresora.

Nekoliko moždanih puteva ima osobit utjecaj na os HHN. Tako hipokampus i prefrontalni korteks inhibiraju, dok amigdala i aminergički neuroni moždanog debla stimuliraju CRH neurone u PVN. Poznato je nadalje da glukokortikoidi, mehanizmom negativne povratne sprege, kontroliraju os HHN reguliranjem hipokampalnih te PVN neurona.

Iako općenito stresori aktiviraju os HHN, u bolesnika s kroničnim ratnim PTSP-om je prominentno nađen hipokortizolizam. Hipokortizolizam kod PTSP-a bi se najbolje mogao objasniti kroz senzitivacijom inhibiranu negativnu povratnu spregu osi HHN.

Tako je u bolesnika s PTSP-om nađeno pojačano vezivanje glukokortikoida za receptore kao i njihova pojačana funkcija (54). Također, nađen je i smanjeni volumen hipokampusa, ključne moždane regije koja inhibira os HHN (55). Smanjena dostupnost kortizola, sama po sebi ili u kombinaciji s poremećajem regulacije osi HHN, mogla bi posredovati poremećenu reakciju na stres kao i procesuiranje, percipiranje straha.

Os hipotalamus-hipofiza-štitnjača ima ulogu u reguliranju metaboličkih nasuprot anaboličkim stanjima/procesima i drugim homeostatskim funkcijama na način kontroliranja razine hormona štitnjače u krvi. U vijetnamskih veterana oboljelih od PTSP-a, nađene su povišene bazične vrijednosti tri-jodtironina (T3) i tiroksina (T4) kao i neproporcionalnost omjera T3:T4 (značajno viša razina T3 u odnosu na T4), ukazujući na moguće pojačanje

perifernog deionizacijskog procesa (56). Povišenje T3 povezuje se s povišenjem tjeskobe u bolesnika s PTSP-om.

## **Neurokemijski čimbenici**

Ključna neurokemijska obilježja PTSP-a uključuju poremećaj regulacije kateholamina, serotonina, aminokiselina, peptida i opioidnih neurotransmitera koje nalazimo u moždanim krugovima koji su ključni za reguliranje/integriranje odgovora na stres i strah.

Kateholamini: dopamin (DA) i noradrenalin (NE)

U bolesnika s PTSP-om nađeno je povećano izlučivanje dopamina i njegovih metabolita u urinu. Nadalje, poznato je da mezolimbčki dopamin ima značajnu ulogu u stanjima straha. Izloženost stresorima inducira oslobađanje dopamina u mezolimbickom sustavu.

Noradrenalin (NE) je pak jedan od glavnih medijatora odgovora autonomnog živčanog sustava, kako putem centralnih tako i putem perifernih mehanizama. Glavnina noradrenalina u SŽS-u potječe od neurona lokus ceruleusa (LC) koji imaju svoje projekcije u različite moždane regije, a koje su uključene u odgovor na stres, uključujući prefrontalni korteks, amigdale, hipokampus, hipotalamus, periakveduktalnu sivu tvar i talamus. Nadalje, poznat je dvosmjerni krug koji povezuje amigdale i hipotalamus s LC, u kojem su CRH i NE u interakciji kako bi potencirali suočavanje sa strahom, pojačali pobuđenost i pripravnost i integrirali odgovore endokrinološkog i autonomnog sustava na stres. Navedena kaskada je inhibirana glukokortikoidima koji imaju funkciju "prekidača" navedenog sustava, kaskade (57). Na periferiji, stresom inducirana aktivacija simpatičkog sustava, dovodi do oslobađanja NE i adrenalina iz srži nadbubrežne žlijezde, do pojačanog oslobađanja NE iz simpatičkih živčanih završetaka i promjena u prokrvljenosti različitih organa što je potrebno za obrambeno ponašanje.

Jedan od ključnih nalaza u bolesnika s PTSP-om je protrahirana hiperaktivnost autonomne simpatičke grane autonomnog živčanog sustava, što se manifestira ubrzanjem srčane akcije, povišenjem krvog tlaka kao i drugim psihofiziološkim manifestacijama. Istraživanja su potvrdila pojačano izlučivanje kateholamina i njihovih metabolita urinom u ratnih veterana s PTSP-om. Jedno od ključnih neurokemijskih obilježja PTSP-a je noradrenergička hiperaktivnost (58,59).

## Serotonin (5HT)

Tijela središnjih serotoninergičkih neurona smještena su u dorzalnoj i medijanoj jezgri rafe u moždanom deblu a svoje projekcije imaju u brojnim moždanim regijama, uključujući amigdale, hipokampus, hipotalamus i prefrontalni korteks. Poznata je uloga 5HT u regulaciji snivanja, apetita, seksualnog ponašanja, agresije/impulzivnosti, motoričkoj funkciji, analgeziji kao i njegova neuroendokrina funkcija. Smatra se da serotoninergički neuroni dorzalne jezgre rafe, posreduju anksiopotencirajuće učinke preko 5HT<sub>2</sub> receptora, putem svojih projekcija u amigdale i hipokampus. Upravo suprotno, serotoninergički neuroni iz medijane jezgre rafe bi preko svojih 5HT<sub>1A</sub> receptora posredovali anksiolitičke učinke. Međudjelovanjem 5HT sustava sa CRH te NE sustavom, koordiniraju se afektivni i drugi odgovori na stres (58,60).

Serotonin bi imao ključnu ulogu u sljedećim ponašanjima i obilježjima pridruženima PTSP-u: impulzivnosti, hostilnosti, agresivnosti, depresiji i suicidalnosti. U bolesnika s PTSP-om, vezano uz promijenjenu 5HT neurotransmisiju, nalazimo: smanjenu serumsku koncentraciju 5HT kao i promijenjen odgovor središnjeg živčanog sustava na serotoninergičke izazove (58,60). Izmijenjena 5HT neurotransmisija dovodi se u vezu s PTSP simptomima kao što su: hipervigilnost, pojačana reaktivnost, impulzivnost i intruzivna sjećanja.

## Aminokiseline

Gama-aminomaslačna kiselina (GABA) je glavni inhibitorni neurotransmiter u mozgu. Ima snažan anksiolitički učinak te smanjuje ponašajne i fiziološke odgovore na stresore, dijelom kroz inhibiciju CRH/NE krugova koji su uključeni u posredovanju odgovora na stres i strah. Učinci GABA-e su posredovani GABA<sub>A</sub> receptorima, koji su smješteni uz benzodiazepinske receptore čime su potencirani inhibitorni učinci GABA-e na postsinaptičke elemente.

Nekontrolirani stres dovodi do promjena GABA/benzodiazepin receptorskog kompleksa te bolesnici s PTSP-om imaju smanjen broj veznih mjesta za benzodiazepine na periferiji (61).

Glutamat je glavni ekscitacijski neurotransmiter u mozgu. Izloženost stresorima i oslobađanje glukokortikoida aktivira otpuštanje glutamata u mozgu. U mozgu su ključni N-metil D-aspartatni receptori (NMDA receptori). NMDA receptorski sustav ima svoju ulogu u

održavanju sinaptičke plastičnosti, procesima učenja kao i memoriji. U bolesnika s PTSP-om navedeni sustav imao bi ključnu ulogu u fenomenima derealizacije i disocijacije.

## Peptidi

Neuropeptid Y (NPY) ima značajna anksiolitska svojstva. NPY inhibira CRH/NE krugove koji su uključeni u odgovore na stres i strah te reducira oslobađanje NE iz simpatičkih neurona. U bolesnika s PTSP-om potvrđena je smanjena NPY aktivnost koja pak može doprinijeti noradrenergičkoj hiperaktivnosti kod PTSP-a (62).

Endogeni opioidni peptidi uključuju endorfine i enkefaline. Endogeni opioidi imaju inhibitorni učinak na os HHN. U bolesnika s PTSP-om nađene su povišene razine p-endorfina u cerebrospinalnom likvoru (engl. *CSF-p endorphin*) kao odraz pojačane aktivacije endogenog opioidnog sustava. Promjene endogenih opioida dovode se u vezi s određenim PTSP simptomima kao što su: otupjelost opće reaktivnosti, stresom-inducirana analgezija i disocijacija.

## Neuroanatomski čimbenici

Moždane regije koje su ključno pogođene u bolesnika s PTSP-om uključuju: hipokampus, amigdala i određene kortikalne regije (anteriorni cingulum, inzulu i orbitofrontalnu regiju). Navedene regije su međusobno povezane kako bi formirale neuronski krug koji, uz ostale svoje funkcije, posreduje prilagodbi na stres i nošenju sa strahom.

### *Hipokampus*

Ključno obilježje PTSP-a je reducirani hipokampalni volumen. Hipokampus je uključen u kontrolu odgovora na stres, deklarativnu memoriju te kontekstualne aspekte nošenja sa strahom. Reducirani hipokampalni volumen i aktivnost u bolesnika s PTSP-om, dovodi se u vezu s promjenama odgovora na stres te pogreškama u prekidanju odgovora na stres.

### *Amigdala*

Amigdala su limbička struktura uključena u emocionalno procesiranje te su ključna u stvaranju odgovora na strah. Funkcionalna uloga amigdala, kako u posredovanju odgovora na stres tako i emocionalnom učenju, ukazuje na njihovu ulogu u patofiziologiji PTSP-a.

Pojačana aktivnost amigdala u bolesnika s PTSP-om dovodi se u vezu s potenciranjem hipervigilnosti te oštećenom procjenom izvanjske prijetnje.

### *Korteks*

Ključne promjene u bolesnika s PTSP-om vezano za korteks odnose se na: smanjenu medijalnu prefrontalnu aktivaciju, smanjenje prednjeg cingulatnog volumena (što se dovodi u vezu s poremećajem gašenja odgovora na strah) te smanjenje prefrontalnog volumena (što se dovodi u vezu s poremećenom regulacijom izvršnih funkcija u bolesnika s PTSP-om).

#### 1.2.4. PTSP: POVEZANOST S RAZINOM KOLESTEROLA U SERUMU

O povezanosti PTSP-a i razine kolesterola u krvi, postoji manji broj (u odnosu na druge dijagnostičke kategorije) stranih te domaćih istraživanja. Dio tih istraživanja se odnosio na kronični, ratni PTSP te neki od stranih autora izvješćuju o povišenoj vrijednosti kolesterola u serumu u ratnih veterana s kroničnim PTSP-om (63), a neki uz navedeno i o povišenim vrijednostima VLDL- te LDL-kolesterola kod ratnih veterana s PTSP-om u odnosu na ratne veterane koji nisu oboljeli od navedenog poremećaja (64). U nekima od domaćih istraživanja je nađena povišena vrijednost kolesterola kod oboljelih od ratnog PTSP-a u odnosu na kontrolnu skupinu (65-67), dok novija domaća istraživanja nisu našla značajne razlike u razini ukupnog kolesterola u krvi, LDL-kolesterola niti HDL-kolesterola između tri skupine ispitanika: ratnih veterana s PTSP-om, ratnih veterana bez PTSP-a te zdravih dobrovoljaca (68).

Dio istraživanja se odnosio na oboljele od "civilnog" PTSP-a tj. one bolesnike koji su razvili PTSP po traumatskom doživljaju, ali kod kojih se nije radilo o ratnoj traumi već o drugom tipu traumatskog događaja, primjerice: ozbiljnoj, životno ugrožavajućoj bolesti, profesiji u sklopu čijeg obavljanja postoji rizik vitalne ugroženosti (npr. djelatnici policije) i sl. U potonjoj kategoriji su, primjerice kod policajaca s PTSP-om, nađene značajno više vrijednosti ukupnog kolesterola u serumu, ali i LDL-kolesterola u odnosu na policajce koji nisu oboljeli od PTSP-a (69). U istraživanjima vezanim uz druge podtipove "civilnog" PTSP-a je primjerice nađena povezanost snižene podfrakcije kolesterola HDL-kolesterola i "civilnog" kroničnog PTSP-a u osoba s preboljelim infarktom miokarda te neposrednom vitalnom ugroženošću (70).



U tablici 3. prikazana su domaća i strana istraživanja u kojima je istraživana međudodnos razine kolesterola u serumu i PTSP-a.

Tablica 3. Povezanost razine kolesterola u serumu (uključujući podfrakcije, gdje je primjenjivo) i PTSP-a

Istraživanje, godina (referenca)	Tip istraživanja: 1 ili 2*	Razlika u razini kolesterola u serumu između analiziranih skupina**
Kagan i sur., 1999. (63)	1	ukupni povišen
Džibur Kulenović i sur., 2008. (64)	1	ukupni povišen
Solter i sur., 2002. (65)	2	ukupni povišen
Karlović i sur., 2004. (66)	2	ukupni povišen LDL-C povišen HDL-C snižen
Filaković i sur., 1997. (67)	2	ukupni povišen
Jendričko i sur., 2009. (68)	1	ukupni nema značajne razlike
		LDL-C nema značajne razlike
		HDL-C nema značajne razlike
	2	ukupni nema značajne razlike
		LDL-C nema značajne razlike
		HDL-C nema značajne razlike
Maia i sur., 2008. (69)	1	ukupni povišen
		LDL-C povišen
Von Kanel i sur., 2010. (70)	2	ukupni nema značajne razlike
		LDL-C nema značajne razlike
		HDL-C snižen

\*1= tip istraživanja: PTSP skupina vs. skupina izložena (istom) traumatskom događaju bez posljedičnog PTSP-a  
2= tip istraživanja: PTSP skupina vs. skupina bez izloženosti traumatskom događaju i bez PTSP-a (tj. PTSP skupina vs. kontrolna skupina)

\*\*LDL-C (engl. low density lipoprotein cholesterol) = LDL-kolesterol, frakcija kolesterola vezana uz lipoproteine niske gustoće

HDL-C (engl. high density lipoprotein cholesterol) = HDL-kolesterol, frakcija kolesterola vezana uz lipoproteine visoke gustoće

### 1.2.5. PTSP I SUICIDALNOST

Velika većina psihijatrijskih poremećaja (pa tako i PTSP) već sama po sebi predstavlja čimbenik rizika suicidalnosti (70-73), dok se kod pojedinaca kod kojih postoji više psihijatrijskih poremećaja istodobno (pojedinci sa psihijatrijskim komorbiditetom), taj rizik višestruko povećava (74,75).

Ranija istraživanja populacije američkih ratnih vojnih veterana oboljelih od PTSP-a kao i suvremena istraživanja populacije sudionika Domovinskog rata u Republici Hrvatskoj oboljelih od PTSP-a, ukazuju na činjenicu da je kronični, ratni PTSP nerijetko udružen s impulzivno-agresivnim obrascima ponašanja (42-44) s jedne strane, te depresijom (čak i kada se ne radi o depresivnom poremećaju već o prisutnosti samo dijela depresivnih simptoma tj. subsindromalnim stanjima) s druge strane (45-48).

U skladu s navedenim, bolesnici s PTSP-om i izraženijom depresivnošću (45-47) i/ili agresivitetom imali bi povećan suicidalni rizik u odnosu na one bolesnike s PTSP-om koji imaju nizak depresivan potencijal i/ili koji nisu toliko skloni agresivnim obrascima ponašanja.

## **2. CILJ RADA I HIPOTEZE**

Cilj rada bio je istražiti povezanost razine kolesterola u serumu i depresivnosti, agresivnosti i suicidalnih ideacija u bolesnika s kroničnim, ratnim posttraumatskim stresnim poremećajem bez psihijatrijskog premorbiditeta i komorbiditeta.

Osnovna hipoteza istraživanja bila je da u bolesnika s kroničnim, ratnim PTSP-om postoje razlike u agresivitetu, depresivnosti te suicidalnim ideacijama s obzirom na različite vrijednosti serumskog kolesterola.

Dosadašnja znanstvena istraživanja o povezanosti razine kolesterola u serumu i PTSP-a su uglavnom istraživala međuodnos ukupnog kolesterola u serumu (ili pak pojedinih njegovih podfrakcija, npr. LDL- ili HDL-kolesterola) i PTSP-a, govoreći najčešće u prilog udruženosti kroničnog, ratnog PTSP-a i povišenih vrijednosti kolesterola u serumu.

Svakodnevni klinički rad s oboljelima od PTSP-a rezultirao je opservacijom da među oboljelima od PTSP-a postoje razlike u agresivitetu, depresivnosti te suicidalnim ideacijama s obzirom na razlike u vrijednostima kolesterola u serumu. Potonja opservacija iz svakodnevne kliničke prakse do sada nije bila sustavno istraživana u literaturi.

Sukladno navedenom, izvorno (novo) u predloženom istraživanju bilo je istražiti upravo to, iz kliničkog rada proizašlo opažanje, o postojanju potencijalnih razlika u agresivitetu, depresivnosti te suicidalnim ideacijama u bolesnika s PTSP-om, bez psihijatrijskog premorbiditeta i komorbiditeta, s obzirom na različite vrijednosti kolesterola u serumu.

### 3. ISPITANICI I METODE RADA

#### 3.1. USTROJ STUDIJE I ISPITANICI

##### 3.1.1. USTROJ STUDIJE

Istraživanje je bilo provedeno presječnom (engl. *cross-sectional*) studijom među bolesnicima oboljelim od PTSP-a koji su u ambulantom psihijatrijskom tretmanu u Klinici za psihijatriju Vrapče, Zagreb. U istraživanje su bili uključeni svi sukcesivni, dragovoljni bolesnici sa zadovoljenim kriterijima za PTSP i prema MKB-10 (38) i prema DSM-IV (39) klasifikaciji (definicija studija: [www.cmj.hr/HS/Nacela\\_Postupci/Vrste.pdf](http://www.cmj.hr/HS/Nacela_Postupci/Vrste.pdf)) do doseganja uzorka od 203 ispitanika.

##### 3.1.2. ISPITANICI

Potrebna veličina uzorka izračunata je za potrebe glavnog cilja istraživanja uz slijedeće pretpostavke: razina statističke značajnosti od 5% ( $P < 0,05$ ), željena statistička snaga od 80%, broj neovisnih varijabli,  $m=4$ ; minimalni doprinos ukupnom koeficijentu determinacije koji želimo statistički značajno utvrditi,  $R^2=0,05$ ; broj varijabli (moderatora, medijatora i smetnji) čiji utjecaj želimo statistički kontrolirati,  $m=10$ ; a čiji koeficijent determinacije kada su same u modelu iznosi  $R^2=0,20$ . Pod tim pretpostavkama završno potrebna veličina uzorka procijenjena je na  $n=185$ . Računajući na maksimalni udio pogrešno unešenih podataka od 10%, incijalno potrebna veličina uzorka procijenjena je na:  $n=206$ . Potrebna veličina uzorka izračunata je u programu: Hintze, J. (2013). PASS 13. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA. [www.ncss.com](http://www.ncss.com).

Budući je na dan kada je dosegnut izračunat najmanji potreban uzorak od 185 ispitanika bilo pregledano te je zadovoljavalo sve uključne kriterije još 18 bolesnika, iz etičkih razloga te njihove želje za sudjelovanjem i unatoč već dosegnutom najmanjem potrebnom uzorku od 185 ispitanika, odlučeno je da i ti ispitanici budu uključeni u istraživanje. U istraživanje je stoga bilo uključeno 203 ispitanika. Ispitanici koji su bili uključeni u istraživanje bili su praćeni u vremenskom periodu od 1. siječnja 2007. godine do 10. listopada 2012. godine. Od početno pregledanih 427 potencijalnih ispitanika, samo je 203 ispitanika bilo uključeno u istraživanje. Od preostalih 224 potencijalnih ispitanika: 10 bolesnika nije bilo uključeno jer

nisu zadovoljili uključni kriterij davanja pristanka na sudjelovanje u istraživanju, dok ih je 214 zadovoljavalo neki od kriterija isključivanja. Komorbiditetan psihijatrijski poremećaj je imao 181 bolesnik, 14 ih je imalo značajan somatski komorbiditet (5 bolesnika s familijarnim dis- ili hiperlipidemijama, 2 s hipertireozom, 3 s hipotireozom te 4 s dijabetes melitusom) dok ih je 19 uzimalo lijekove koji imaju značajan utjecaj na metabolizam kolesterola. Od 203 početno uključena ispitanika, svih 203 je završilo istraživanje.

U istraživanje su bili uključeni bolesnici s kroničnim, ratnim PTSP-om koji su u ambulantnom psihijatrijskom tretmanu u Klinici za psihijatriju Vrapče, Zagreb. Oboljeli od PTSP-a bili su uključivani u ispitivanje po redoslijedu dolaska na ambulantni psihijatrijski tretman, u sklopu istraživačevog ambulantnog polikliničko-dispanzerskog rada na Zavodu za dijagnostiku i intenzivno liječenje te Zavodu za biologijsku psihijatriju i psihogerijatriju. U istraživanje su bili uključeni samo oni ispitanici koji su imali zadovoljene sve kriterije uključivanja te koji nisu imali zadovoljen niti jedan isključni kriterij. Svi sukcesivni bolesnici bili su evidentirani u odgovarajućoj tablici te su uz svakoga bili navedeni razlozi uključivanja ili neuključivanja (tzv. log-book). Prije provođenja bilo kojeg istraživačkog postupka bolesnik je, nakon detaljnog informiranja, isprva potpisao dva primjerka informiranog pristanka: jedan za sebe i drugi za istraživača. U istraživanje su bili uključeni samo oni ispitanici koji su prethodno dali/potpisali pristanak za sudjelovanjem u istraživanju. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Klinike za psihijatriju Vrapče, Zagreb.

Kriteriji uključivanja bili su: potvrđena dijagnoza PTSP-a (i prema MKB-10 (38) i prema DSM-IV (39) kriterijima); muški spol (muškarci su prominentno bili sudionici u Domovinskom ratu u odnosu na značajno manji broj žena); dob između 18 i 65 godina; izvanbolnički tj. ambulantni status u trenutku uključivanja; pristanak na sudjelovanje u istraživanju (informirani pristanak dat prije bilo kakvog istraživačkog postupka), uključujući pristanak na klinički intervju, fizikalni pregled, mjerenje tjelesne težine i visine te dvokratno (početno te ponovljeno) davanje uzorka krvi (radi određivanja vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola, HDL-kolesterola te triglicerida u serumu).

Kriteriji isključenja su uključivali: premorbidne ili komorbidne psihijatrijske poremećaje (potonji u smislu komorbiditeta PTSP-u) uključujući bolesti ovisnosti poput alkoholizma, poremećaje uzimanja hrane (poput anoreksije, bulimije) te druge psihijatrijske poremećaje (izuzev PTSP-a); ozbiljniji somatski komorbiditet (osobito one bolesti i poremećaje, primjerice metaboličke, koji imaju sami po sebi značajan utjecaj na metabolizam kolesterola, uključujući malnutriciju, malapsorpciju, kronične upale, konsumptivne bolesti,

hipertireozu i hipotireozu, šećernu bolest); BMI manji od 20 kg/m<sup>2</sup>; uzimanje lijekova koji utječu na koncentraciju lipida u krvi - osobito hipolipemika te odbijanje davanja informiranog pristanka za sudjelovanjem u istraživanju.

## 3.2. METODE RADA

### 3.2.1 PSIHIJATRIJSKA EVALUACIJA

I unatoč ranijoj dokumentaciji o dijagnosticiranom PTSP-u, bilo je utvrđeno zadovoljava li bolesnik dijagnostičke kriterije za PTSP i prema MKB-10 (38) i prema DSM-IV (39) kriterijima. Temeljem intervjua, dobiveni su podaci nužni za popunjavanje ocjenskih skala: *Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-IV. Current and Lifetime Diagnostic Version (CAPS-DX)* (78) - PTSP skale za DSM-IV primijenjena od strane kliničara, trenutna i životna dijagnostička verzija i *Clinical Global Impressions of Severity scale (CGI-S)* (79) - Skale kliničkog općeg dojma o težini (PTSP-a), koje su korištene za psihometrijsku objektivizaciju težine PTSP-a, a nakon prethodno primijenjene ocjenske skale/ljestvice *Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)* (80) - Mini-međunarodnog neuropsihijatrijskog intervjua. Primjenom MINI, strukturiranog dijagnostičkog intervjua, potvrđeno je da svaki bolesnik zadovoljava i DSM-IV dijagnostičke kriterije za PTSP (uz od ranije već utvrđene zadovoljene MKB-10 kriterije za PTSP) te je isključeno postojanje psihijatrijskog premorbiditeta i komorbiditeta. Prije uključanja u istraživanje svi su bolesnici zadovoljavali MKB-10 (službena klasifikacija u hrvatskoj psihijatrijskoj praksi) dijagnostičke kriterije za PTSP. Primjenom ocjenske skale/ljestvice MINI je potvrđeno da svaki bolesnik zadovoljava i DSM-IV dijagnostičke kriterije za PTSP te je isključen psihijatrijski premorbiditet i komorbiditet. Primjenom ocjenskih skala/ljestvica: CAPS-DX i CGI-S, realizirana je psihometrijska objektivizacija težine PTSP-a.

Nakon tri konsekutivno primijenjene skale: MINI, CAPS-DX i CGI-S, temeljem intervjua dobili su se i podatci nužni za popunjavanje slijedećih triju sukcesivno primijenjenih ocjenskih skala/ljestvica: *Corrigan Agitated Behavior Scale (CABS)* (81) - Corriganove skale za agitirano ponašanje, *Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D<sub>17</sub>)* (82) - 17-čestične Hamiltonove ocjenske skale za depresiju i *Scale for Suicide Ideation (SSI)* (83) – Skale za ideaciju suicida. Za objektivizaciju aktualnog (u trenutku intervjuiranja) statusa/stupnja

agresivnosti korišten je zbroj *Corrigan Agitated Behavior Scale* (CABS) (81); aktualnog stupnja depresivnosti (objektivizacija subsindromalnih depresivnih stanja) - zbroj 17-čestične *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D<sub>17</sub>) (82) a aktualnog statusa suicidalnog potencijala (objektivizacija suicidalnih ideacija) - zbroj *Scale for Suicide Ideation* (SSI) (83).

HAM-D<sub>17</sub> je skala koja se smatra "zlatnim standardom" u svakom istraživanju (pa tako i onima kojima objektiviziramo težinu) depresija, CABS je skala koja za svrhu predviđenog istraživanja najbolje pokriva glavninu domenu/dimenzija agresivnog ponašanja dok skala SSI najbolje objektivizira aktualni status suicidalnih ideacija s obzirom na činjenicu da je istraživanje bilo provedeno na populaciji bolesnika ambulantno liječenih u Klinici za psihijatriju Vrapče zbog PTSP-a. SSI skala je valjana i pouzdana te je jedna od skala koje smatramo "zlatnim standardom" u istraživanjima s potrebom kvantifikacije i određivanja intenziteta aktualne, svjesne suicidalne nakane (u trenutku intervjuiranja) kroz procjenu različitih dimenzija autodestruktivnih promišljanja, "prijetnji" te autodestruktivnih želja i/ili pulzija.

Ljestvica HAM-D<sub>17</sub> ima 17 čestica i objektivizacija/težina depresije je graduirana kako slijedi: normala (0-6 bodova), blaga (7-16 bodova), umjerena (17-24 bodova) i teška ( $\geq 25$  bodova). Vrijednosti  $\geq 17$  obično ukazuju na kliničku značajnost depresivnih simptoma (82). Pouzdanost procjenjena slaganjem među procjenjivačima (engl. *inter-rater reliability*) za HAM-D<sub>17</sub> je visoka, od 0.80 do 0.98 za ocjenu ukupnog zbroja. Pouzdanost test-retest (engl. *test-retest reliability*) je također visoka, oko 0.81. Valjanost HAM-D<sub>17</sub> se kreće između 0.65 i 0.90 s općim mjerama težine depresije (84). U ovom istraživanju HAM-D<sub>17</sub> pouzdanost, izračunata kao unutarnja konzistentnost (engl. *internal consistency*) (Chronbach's  $\alpha$ ) iznosila je 0.66. Guttman Split-Half koeficijent pouzdanosti (engl. *The Guttman Split-Half Coefficient of reliability*) iznosio je 0.72 a Spearman-Brown-ov koeficijent za skalu nejednake duljine (engl. *the Spearman-Brown coefficient for unequal length scale*) iznosio je 0.72.

CABS je opazajna skala koju uvijek primjenjuje kliničar, za razliku od nekih drugih skala koje su samoocjenjske. Studija izvorne validacije je utvrdila da trenirani primjenitelji skale mogu koristiti skalu s dostatnom pouzdanosti i valjanosti, kada se skala primjenjuje temeljem 30-minutnih perioda opservacije (81). Svaka od 14 čestica (simptoma, ponašajnih obrazaca) se ocjenjuje na skali/u rasponu od 1 do maksimalna moguća 4 boda za tu česticu (1=simptom nije prisutan, 2=prisutan je ali je blagog stupnja, 3=prisutan je te je umjerenog stupnja, 4=prisutan je te je ekstremnog stupnja) a ukupan zbroj se računa zbrajanjem vrijednosti svake od 14 čestica. Vrijednosti  $\geq 22$  se obično smatraju klinički značajnima (81).

U ovom istraživanju Chronbach-ov koeficijent unutarnje konzistentnosti (engl. *internal consistency*) CABS skale iznosio je 0.96. Guttman Split-Half koeficijent pouzdanosti (engl. *Guttman Split-Half Coefficient of reliability*) iznosio je 0.97, a Spearman-Brown-ov koeficijent za skalu nejednake duljine (engl. *Spearman-Brown coefficient for unequal length scale*) iznosio je 0.97.

Skala SSI je 19-čestična skala koju primjenjuje kliničar, a često se koristi za kvantifikaciju i procjenu suicidalne nakane. Svaka čestica se sastoji od tri različite izjave koje variraju u intenzitetu od 0 do 2. Zbroj može iznositi između 0-38. Pouzdanost procijenjena slaganjem među procjenjivačima (engl. *inter-rater reliability*) za SSI je visoka sa korelacijama koje se kreću između 0.83 (83) i 0.98 (85). Skala SSI je jedan od svega nekoliko instrumenata za procjenu suicidalnosti koji ima potvrđenu prediktivnu valjanost za počinjenje suicida. Psihijatrijski bolesnici za koje je procijenjeno da pripadaju kategoriji višeg rizika imaju oko sedam puta veću vjerojatnost počinjenja suicida u odnosu na one bolesnike koji pripadaju kategoriji niskog rizika (86). U ovom istraživanju Chronbach-ov koeficijent unutarnje konzistencije (engl. *internal consistency*) SSI skale iznosio je 0.94. Guttman Split-Half koeficijent pouzdanosti (engl. *Guttman Split-Half Coefficient of reliability*) iznosio je 0.88 a Spearman-Brown-ov koeficijent za skalu nejednake duljine (engl. *Spearman-Brown coefficient for unequal length scale*) iznosio je 0.94.

Sve su skale bile primjenjivane od strane iskusnog, licenciranog psihijatra, u njihovom originalnom formatu i jeziku dok je sam intervju bio vođen na hrvatskom jeziku.

### 3.2.2. MEDICINSKA PROCJENA

Temeljem kliničkog intervjua su dobiveni: socio-demografskih podatci (dob, bračni status, stručna sprema, radni status), podatci važni za isključenje ozbiljnijeg somatskog komorbiditeta te podatak o neuzimanju lijekova koji utječu na koncentraciju lipida u krvi (osobito hipolipemika). Varijabla "bračni status" bila je definirana s tri moguće vrijednosti: oženjen ili živi u izvanbračnoj zajednici, razveden i neoženjen. Varijabla "stručna sprema" bila je definirana sa tri moguće vrijednosti: osnovna škola, srednja škola, >srednja škola (potonje je uključivalo višu stručnu spremu ili završen fakultet). Varijabla "radni status" bila je definirana sa pet mogućih vrijednosti: radi puno radno vrijeme, radi skraćeno/dio radnog vremena (najčešće 4 sata u sklopu privatnog posla), nezaposlen ali sposoban raditi, na



bolovanju ili nezaposlen nesposoban za posao i umirovljen. Utvrdilo se da bolesnik pripada izabranoj dobnoj skupini te su bili uključeni samo ispitanici muškog spola.

Obavio se i fizikalni pregled, cilj kojega je (uz prethodno detaljno uzetu somatsku anamnezu) bilo isključenje ozbiljnijeg somatskog komorbiditeta (osobito bolesti i poremećaja, primjerice metaboličkih, koje imaju same po sebi značajan utjecaj na metabolizam kolesterola).

Izmjerali su se tjelesna visina (u m) i tjelesna težina (u kg) te je bio određen "body mass index" (BMI) - indeks tjelesne mase,  $BMI = \text{tjelesna težina} / \text{tjelesna visina}^2$  (izražen u  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), koji nije smio biti ispod  $20 \text{ kg}/\text{m}^2$ . Navedenim (uz podatke iz somatske anamneze) su se isključili malnutricija ili konsumtivne bolesti te drugi somatski poremećaji i bolesti koje same po sebi imaju značajan utjecaj na metabolizam kolesterola a koje bi mogle u smislu hipoteze dati lažno pozitivne podatke.

### 3.2.3. BIOKEMIJSKA ANALIZA

Za sve ispitanike biokemijska analiza bila je određivana u Laboratoriju Klinike za psihijatriju Vrapče. Sastavnice lipidograma bile su određivane korištenjem standardnih testova: ukupni kolesterol (enzimatskom kolorimetrijskom metodom), HDL-kolesterol (homogenim enzimatskim kolorimetrijskim testom), LDL-kolesterol (homogenim enzimatskim kolorimetrijskim testom) i trigliceridi (enzimatskom kolorimetrijskom metodom s glicerol fosfat oksidazom i 4-aminofenazonom (engl. GPO/PAP) (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Koncentracije su bile izražene u mmol/L.

Ispitanicima je bilo obavljeno dvokratno vađenje uzorka krvi. U sklopu dvokratnog vađenja krvi (početnog te ponovljenog, ponovljeno u razmaku ne većem od dva tjedna u odnosu na početno), učinjen je lipidogram uključujući: ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol i trigliceride u serumu. Za sve daljnje izračune te procjene u sklopu istraživanja, bile su korištene srednje vrijednosti (srednja vrijednost =  $[\text{vrijednost prvog mjerenja} + \text{vrijednost drugog mjerenja}] / 2$ ): ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola, HDL-kolesterola te triglicerida u serumu.

Uzorak je bio uzet standardnim postupkom u hrvatskoj biokemijsko-hematološkoj praksi, na način da se dvokratno (početno te ponovljeno - potonje bi bilo učinjeno u razmaku

ne većem od dva tjedna u odnosu na početno) izvadilo 10 ml venske krvi u epruvetu s etilendiamintetraoctenom kiselinom (EDTA) ili heparinom (ali ne oksalatom, fluoridom ili citratom - standardni postupak). Uzorak bi bio uzet ujutro između 08:00 h i 09:30 h a prije uzimanja uzorka osoba je morala gladovati najmanje 12 sati. Iz 0,5 ml seruma (standardni postupak) je bila određena razina ukupnog kolesterola.

Izračunata je srednja vrijednost ( $[\text{vrijednost prvog mjerenja} + \text{vrijednost drugog mjerenja}] / 2$ ) ukupnog kolesterola temeljem koje je svaki bolesnik mogao pripadati jednoj od tri navedene grupe: grupi s "prihvatljivim" (kolesterol 3.1-5.1 mmol/L), grupi s "većom od prihvatljivih a manjom od izrazito visokih" (kolesterol 5.2-6.2 mmol/L) ili grupi s "izrazito visokim" ( $>6.2$  mmol/L) vrijednostima serumskog kolesterola, sukladno aktualnim međunarodnim smjernicama (87) i smjernicama hrvatske medicinske biokemijske prakse (88). Također bile su određivane i ostale sastavnice lipidograma: LDL-kolesterol, HDL-kolesterol i trigliceridi, svaka od njih određena kao srednja vrijednost dvaju mjerenja ( $[\text{vrijednost prvog mjerenja} + \text{vrijednost drugog mjerenja}] / 2$ ).

Apolipoproteini (iako su konceptualno važni), nisu bili određivani u sklopu predloženog istraživanja zbog tehničkih nemogućnosti nadležnog laboratorija.

#### 3.2.4. ISHODI

Tri ishoda (engl. *outcomes*) bili su rezultati skala: HAM-D<sub>17</sub>, CABS i SSI dihotomizirani kako bi ukazivali na barem umjerene depresivne simptome (HAM-D<sub>17</sub>  $\geq$  17), klinički značajnu agresivnost (CABS  $\geq$  22) i više/izraženije - gornji kvartil - suicidalne ideacije (SSI  $\geq$  20).

#### 3.2.5. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Razina statističke značajnosti je bila postavljena na  $P < 0,05$ , a intervali pouzdanosti na 95%. U svim slučajevima bili su korišteni dvokračni (engl. *two-tailed tests*) testovi. Učinjena je analiza glavnih komponenata s kriterijem ekstrakcije: svojstvene vrijednosti  $>1$  i Varimax rotacijom s Kaiserovom normalizacijom, a s ciljem istraživanja mogućnosti reduciranja dimenzionalnosti psihometrijskih ishoda. Univarijatna analiza odnosa lipidnih parametara i

težine PTSP-a, bolesnikovih uvjeta življenja i terapije, učinjena je binarnom logističkom regresijom. Multivarijatna analiza odnosa ukupnog kolesterola i zbrojeva triju psihometrijskih skala/ljestvica, nakon prilagodbe za težinu PTSP-a, dob, indeks tjelesne mase - BMI, bračni status, stručnu spremu, radni status, korištenje pojedinih antidepresiva, i druge lipidne parametre (LDL- i HDL-kolesterol i trigliceride), učinjena je hijerarhijskom binarnom logističkom regresijom. Moderirajući učinak težine PTSP-a na povezanost ukupnog kolesterola i zbrojeva triju psihometrijskih skala, analiziran je računalnim programom "Process" (89). Vrijednost CAPS-DX koja je odredila područje statistički značajne povezanosti između ukupnog kolesterola i triju psihometrijskih skala, bila je procijenjena Johnson-Neymanovom tehnikom kako je implementirano u "Process"-u. Prediktivnu vrijednost ukupnog kolesterola za gornji kvartil suicidalne ideacije ( $SSI \geq 20$ ) procijenili smo analizom ROC krivulje i Youdenovim indeksom. Analiza podataka je bila provedena u R (90).

#### 4. REZULTATI

Od 427 potencijalnih ispitanika, 203 je zadovoljavalo sve uključne kriterije te nije zadovoljavalo niti jedan isključni kriterij (10 bolesnika odbilo je sudjelovati u istraživanju a 214 nije zadovoljavalo kriterije istraživanja).

Njihov medijan (interkvartilni raspon) dobi iznosio je 47.0 godina (43.0-54.0) te su svi ispitanici uključeni u istraživanje bili ili umjereno bolesni ili značajno bolesni, mjereno CGI-S (Tablica 4). Medijan (interkvartilni raspon) zbroja CAPS-DX skale je iznosio 70.0 (65.0-76.0) kao odraz težine PTSP simptoma. Ispitanici u istraživanju su većinom bili oženjeni (143 bolesnika, 70.4%), imali stalnu emocionalnu podršku u smislu življenja s nekim (143 bolesnika, 70.4%), bili srednješkolskog obrazovanja (122 ispitanika, 60.1%) te umirovljeni (94 ispitanika, 46.3%) (Tablica 4). Nepovoljan radni status imalo je gotovo 2/3 ispitanika [94 ispitanika (46.3%) su bila umirovljena, a 40 ispitanika (19.7%) nezaposlena ali sposobna raditi], dok je 37 ispitanika (18.2%) radilo puno radno vrijeme, 12 ispitanika (5.9%) dio radnog vremena (4 sata, mahom u privatnim firmama), a 20 ispitanika (9.9%) je bilo na bolovanju ili nezaposleno i nesposobno za rad.

Karakteristike 203 muških bolesnika s PTSP-om (na početku istraživanja) s obzirom na pripadnost jednoj od triju grupa s obzirom na vrijednost kolesterola u serumu: grupi s “prihvatljivim”, grupi s “većom od prihvatljivih a manjom od izrazito visokih” ili grupi s “izrazito visokim” vrijednostima serumskog kolesterola, su prikazane u Tablici 4.

Svi bolesnici bili su liječeni kombinacijom antidepresiva, anksiolitika i hipnotika propisivanih u standardnim srednjim dozama.

Analizom glavnih komponenata, izolirano je 11 glavnih komponenata, čime je ukupno objašnjeno 75% varijance manifestnih čestica. Ali, prve tri glavne komponente (koje odgovaraju zbrojevima HAM-D<sub>17</sub>, CABS i SSI skala) objasnile su 20%, 18% i 9% originalnih čestica svaka. Sve druge glavne komponente zasebno su objasnile manje od 4% ukupne varijance. Varimax rotacija s Kaiserovom normalizacijom proizvela je matricu strukture s vrlo jasnim razlikovanjem između originalnih HAM-D<sub>17</sub>, SSI i CABS čestica. Stoga smo zaključili da su naše tri zavisne varijable bile dobro diskriminirane i da je tretiranje CABS, SSI i HAM-D<sub>17</sub> kao zasebnih ishoda, predstavljalo najadekvatniji pristup.

Tablica 4. Karakteristike 203 muških bolesnika s posttraumatskim stresnim poremećajem (PTSP-om) na početku istraživanja\*

Karakteristika	Svi bolesnici	Ukupni kolesterol		
		Prihvatljiv 3.1-5.1 mmol/l (n=54)	Veći od prihvatljivog a manji od izrazito visokog 5.2-6.2 mmol/l (n=113)	Izrazito visok > 6.2 mmol/l (n=36)
<b>Dob (godine)<sup>†</sup></b>	47.0 (43.0-54.0)	47.5 (43.0-55.0)	48.0 (43.0-54.0)	47.0 (42.3-49.8)
<b>Težina PTSP simptoma:</b>				
CAPS-DX total <sup>‡</sup>	70.0 (65.0-76.0)	73.0 (63.8)	70.0 (65.0-76.0)	70.0 (66.0-78.0)
<b>CGI-S</b>				
umjereno bolestan, n (%)	111 (54.7)	25 (46.3)	63 (55.8)	23 (63.9)
teško bolestan, n (%)	92 (45.3)	29 (53.7)	50 (44.2)	13 (36.1)
<b>Uvjeti življenja:</b>				
<b>Bračni status</b>				
oženjen, n (%)	143 (70.4)	37 (68.5)	81 (71.7)	25 (69.4)
razveden, n (%)	41 (20.2)	13 (24.1)	20 (17.7)	8 (22.2)
neoženjen, n (%)	19 (9.4)	4 (7.4)	12 (10.6)	3 (8.3)
<b>Živi sam</b>				
da, n (%)	60 (29.6)	17 (31.5)	32 (28.3)	11 (30.6)
ne, n (%)	143 (70.4)	37 (68.5)	81 (71.7)	25 (69.4)
<b>Stručna sprema</b>				
osnovna škola, n (%)	70 (34.5)	16 (29.6)	42 (37.2)	12 (33.3)
srednja škola, n (%)	122 (60.1)	33 (61.1)	66 (58.4)	23 (63.9)
>srednja škola	11 (5.4)	5 (9.3)	5 (4.4)	1 (2.8)
<b>Radni status</b>				
radi puno radno vrijeme, n (%)	37 (18.2)	7 (13.0)	25 (22.1)	5 (13.9)
radi skraćeno, n (%)	12 (5.9)	3 (5.6)	5 (4.4)	4 (11.1)
nezaposlen ali sposoban raditi, n (%)	40 (19.7)	11 (20.4)	21 (18.6)	8 (22.2)

na bolovanju ili nezaposlen i nesposoban za rad, n (%)	20 (9.9)	7 (13.0)	12 (10.6)	1 (2.8)
umirovljen, n (%)	94 (46.3)	26 (48.1)	50 (44.2)	18 (50.0)
<b>Lipidni parametri<sup>†</sup></b>				
(mmol/L):				
ukupan kolesterol	5.7 (5.0-6.0)	4.6 (4.5-4.8)	5.8 (5.5-6.0)	6.5 (6.4-6.7)
LDL-C	3.4 (2.9-3.8)	2.9 (2.6-3.0)	3.5 (3.1-3.8)	4.4 (3.8-4.5)
HDL-C	1.0 (1.0-1.4)	1.0 (1.0-1.3)	1.0 (0.9-1.2)	1.4 (1.0-1.8)
Trigliceridi	2.3 (1.5-2.9)	1.5 (1.2-1.9)	2.6 (1.8-3.4)	1.8 (1.4-2.8)
<b>BMI<sup>†</sup></b> (kg/m <sup>2</sup> )	26.1 (25.2-27.6)	26.1 (25.2-28.0)	26.1 (25.1-27.3)	25.9 (25.1-27.6)
<b>Terapija:</b>				
Antidepresivi				
SSRI, n (%)	140 (69.0)	37 (68.5)	79 (69.9)	24 (66.7)
SNRI, n (%)	34 (16.7)	4 (7.4)	23 (20.4)	7 (19.4)
NaSSA, n (%)	29 (14.3)	13 (24.1)	11 (9.7)	5 (13.9)
Anksiolitici				
diazepam, n (%)	74 (36.5)	21 (38.9)	44 (38.9)	9 (25.0)
alprazolam, n (%)	58 (28.6)	15 (27.8)	30 (26.5)	13 (36.1)
klonazepam, n (%)	30 (14.8)	9 (16.7)	19 (16.8)	2 (5.6)
oksazepam, n (%)	25 (12.3)	3 (5.6)	16 (14.2)	6 (16.7)
lorazepam, n (%)	16 (7.9)	6 (11.1)	4 (3.5)	6 (16.7)
Hipnotici				
zolpidem, n (%)	159 (78.3)	42 (77.8)	88 (77.9)	29 (80.6)
nitrazepam, n (%)	44 (21.7)	12 (22.2)	25 (22.1)	7 (19.4)
<b>Psihometrijske skale<sup>‡</sup></b>				
SSI	13.0 (7.0-19.0)	21.0 (18.0-22.0)	11.0 (7.0-14.0)	7.0 (3.5-13.0)
CABS	19.0 (17.0-32.0)	32.0 (19.0-33.0)	18.0 (16.5-19.0)	18.5 (17.0-32.5)
HAM-D <sub>17</sub>	18.0 (16.0-22.0)	23.0 (21.0-23.0)	17.0 (15.0-20.0)	16.5 (15.0-18.8)

\*KRATICE: CAPS-DX (engl. Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-IV, Current and Lifetime Diagnostic Version) (78) - PTSP skala za DSM-IV primijenjena od strane kliničara, trenutna i životna dijagnostička verzija: viši zbroj odražava veću težinu PTSP-a; CGI-S (engl. Clinical Global

Impressions of Severity Scale) (79) - Skala kliničkog općeg dojma o težini (PTSP-a): viši zbroj odražava veću težinu PTSP-a; LDL-C (engl. low density lipoprotein cholesterol) – frakcija kolesterola vezana uz lipoproteine niske gustoće; HDL-C (engl. high density lipoprotein cholesterol) – frakcija kolesterola vezana uz lipoproteine visoke gustoće; BMI (engl. body mass index) - indeks tjelesne mase; SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; SNRI – inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina; NaSSA – noradrenergički i specifični serotoninergički antidepressivi; SSI (engl. Scale for Suicide Ideation) – Skala za ideaciju suicida (83): viši zbroj odražava veći suicidalni potencijal; CABS (engl. Corrigan Agitated Behavior Scale) – Corriganova skala za agitirano ponašanje (81); viši zbroj odražava veći agresivni potencijal; HAM-D<sub>17</sub> (engl. Hamilton Depression Rating Scale) – 17-čestična Hamiltonova ocjenska skala za depresiju (82): viši zbroj odražava veći depresivni potencijal.

† Medijan (interkvartilni raspon)

Univarijantna binarna logistička regresija je pokazala da su viši ukupni kolesterol i LDL-kolesterol bili značajno povezano s manjom vjerojatnošću za imati više/jače izražene suicidalne ideacije ( $SSI \geq 20$ ), klinički značajnu agresiju ( $CABS \geq 22$ ) i barem umjerene depresivne simptome ( $HAM-D_{17} \geq 17$ ) (Tablica 5). Viši trigliceridi su bili povezani s manjom vjerojatnošću za imati više/ jače izražene suicidalne ideacije i agresivnost.

Istraživanje je također pokazalo statistički značajnu pozitivnu povezanost između povišenog SSI zbroja i visokog stupnja stručne spreme (>srednja škola), ali ne i drugih varijabli koje su odražavale uvjete življenja (bračni status, živi sam: da/ne, radni status), klinički status (CAPS-DX, CGI-S) ili terapiju. Nađena je i statistički značajna pozitivna povezanost između povišenog CABS zbroja i umirovljenja, kao i značajna negativna povezanost između povišenog CABS zbroja i korištenja selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina ili korištenja inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina. Istraživanje je pokazalo i značajnu pozitivnu povezanost između povišenog zbroja na HAM-D<sub>17</sub> i bračnog statusa: razveden te povišenog zbroja na HAM-D<sub>17</sub> i radnog statusa: na bolovanju ili nezaposlen nesposoban za rad, kao i značajnu negativnu povezanost između povišenog zbroja na HAM-D<sub>17</sub> i korištenja selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina ili korištenja inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina.

Tablica 5. Univarijantna povezanost lipidnih parametara i mogućih zbunjujućih varijabli (engl. *confounders*) s povišenim rezultatima na SSI, CABS i HAM-D<sub>17</sub> skali (n=203)\*

	Suicidalne ideacije (SSI <sub>≥20</sub> )			Agresivnost (CABS <sub>≥22</sub> )			Depresivnost (HAM-D <sub>17</sub> ≥17)		
	OR	(95% CI)	P	OR	(95% CI)	P	OR	(95% CI)	P
<b>Lipidni parametri (mmol/L)</b>									
Ukupan kolesterol	0.10	(0.05-0.2)	<0.001	0.33	(0.21-0.53)	<0.001	0.26	(0.16-0.42)	<0.001
LDL-C	0.27	(0.14-0.51)	<0.001	0.41	(0.24-0.68)	0.001	0.45	(0.29-0.71)	0.001
HDL-C	0.90	(0.45-1.78)	0.755	1.28	(0.72-2.29)	0.399	0.89	(0.51-1.56)	0.684
Trigliceridi	0.63	(0.44-0.90)	0.010	0.71	(0.53-0.95)	0.023	0.83	(0.64-1.06)	0.139
<b>Moguće zbunjujuće varijable /moderatori</b>									
(engl. <i>confounders</i> )									
Dob (godine)	1.02	(0.98-1.07)	0.384	1.01	(0.97-1.05)	0.636	1.03	(0.99-1.08)	0.097
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.98	(0.84-1.13)	0.752	1.01	(0.88-1.14)	0.943	1.05	(0.92-1.19)	0.496
CAPS-DX total	1.00	(0.96-1.03)	0.812	1.00	(0.97-1.04)	0.954	0.99	(0.96-1.03)	0.638
CGI-S									
umjereno bolestan	1			1			1		
značajno bolestan	1.51	(0.78-2.91)	0.218	1.10	(0.61-1.99)	0.743	0.96	(0.55-1.67)	0.871
Bračni status									
Oženjen	1			1			1		
Razveden	1.08	(0.48-2.42)	0.861	1.59	(0.78-3.26)	0.202	2.34	(1.09-5.02)	0.03
Neoženjen	0.89	(0.28-2.86)	0.844	0.80	(0.27-2.37)	0.692	0.77	(0.30-2.01)	0.596
Živi sam									
Ne	1			1			1		
Da	1.01	(0.50-2.07)	0.968	1.30	(0.69-2.46)	0.414	1.59	(0.85-2.97)	0.144
Stručna sprema									
Osnovna škola	1			1			1		
Srednja škola	0.99	(0.49-2.03)	0.985	1.23	(0.65-2.31)	0.530	1.32	(0.73-2.37)	0.364
>Srednja škola	4.40	(1.18-16.42)	0.027	0.88	(0.21-3.62)	0.854	4.25	(0.86-21.1)	0.077
Radni status									
radni puno radno vrijeme	1			1			1		



radi skraćeno	0.73	(0.13-4.00)	0.712	2.59	(0.65-10.39)	0.179	0.95	(0.26-3.48)	0.935
nezaposlen ali sposoban raditi	1.21	(0.42-3.49)	0.727	0.64	(0.20-2.06)	0.454	1.05	(0.43-2.56)	0.920
na bolovanju ili nezaposlen nesposoban za rad	1.95	(0.58-6.53)	0.277	2.42	(0.74-7.93)	0.146	3.79	(1.06-13.5)	0.040
umirovljen	0.98	(0.39-2.47)	0.965	2.57	(1.06-6.22)	0.036	1.28	(0.60-2.74)	0.528
Antidepresivi									
SSRI	0.78	(0.32-1.92)	0.586	0.26	(0.12-0.60)	0.002	0.23	(0.08-0.65)	0.005
SNRI	0.68	(0.21-2.18)	0.517	0.34	(0.12-0.95)	0.039	0.23	(0.07-0.76)	0.016
NaSSA	1			1			1		
Anksiolitici									
diazepam	1			1			1		
alprazolam	1.67	(0.38-7.35)	0.500	1.04	(0.30-3.64)	0.956	1.68	(0.47-6.05)	0.426
klonazepam	1.04	(0.32-3.38)	0.946	0.66	(0.26-1.68)	0.383	0.94	(0.39-2.29)	0.894
oksazepam	1.58	(0.42-5.96)	0.500	0.67	(0.21-2.13)	0.496	0.97	(0.33-2.84)	0.960
lorazepam	2.12	(0.72-6.24)	0.175	0.94	(0.39-2.26)	0.883	1.00	(0.43-2.36)	0.993
Hipnotici									
zolpidem	1.03	(0.47-2.28)	0.940	1.19	(0.58-2.47)	0.635	1.29	(0.66-2.52)	0.461
nitrazepam	1			1			1		

\*Kratice: OR (engl. odds ratio) – omjer rizika, univarijantna binarna logistička regresija; 95% CI (engl. 95% confidence interval) – 95%-tni interval pouzdanosti; *P* – nivo statističke značajnosti; BMI (engl. body mass index) – indeks tjelesne mase; CAPS-DX (engl. Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-IV, Current and Lifetime Diagnostic Version) (78) - PTSP skala za DSM-IV primijenjena od strane kliničara, trenutna i životna dijagnostička verzija: viši/veći zbroj odražava veću težinu PTSP-a; CGI-S (engl. Clinical Global Impressions of Severity Scale) (79) – Skala kliničkog općeg dojma o težini (PTSP-a): viši zbroj odražava veću težinu PTSP-a; LDL-C (engl. low density lipoprotein cholesterol) – frakcija kolesterola vezana uz lipoproteine niske gustoće; HDL-C (engl. high density lipoprotein cholesterol) – frakcija kolesterola vezana uz lipoproteine visoke gustoće; SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; SNRI – inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina; NaSSA – noradrenergički i specifični serotoninergički antidepresivi; SSI (engl. Scale for Suicide Ideation) – Skala za ideaciju suicida (83): viši zbroj odražava viši/veći suicidalni potencijal; CABS (engl. Corrigan Agitated Behavior Scale) – Corriganova skala za agitirano ponašanje (81): viši zbroj odražava viši/veći agresivni potencijal; HAM-D<sub>17</sub> (engl. Hamilton Depression Rating Scale) – 17-čestična Hamiltonova ocjenska skala za depresiju (82): viši zbroj odražava viši/veći depresivni potencijal.

Nakon prilagodbi za težinu PTSP-a, dob, indeks tjelesne mase - BMI, bračni status, stručnu spremu, radni status, korištenje pojedinih antidepresiva, i druge lipidne parametre (LDL- i HDL-kolesterol i trigliceride), više vrijednosti ukupnog kolesterola bile su značajno povezane s manjom izvjesnošću za imati više/jače izražene suicidalne ideacije (SSI $\geq$ 20), klinički značajnu agresiju (CABS $\geq$ 22) i barem umjerene depresivne simptome (HAM-D<sub>17</sub> $\geq$ 17) (Tablica 6).

Kada je ukupni kolesterol maknut iz jednadžbe prilagođene za kliničke karakteristike ispitanika, uvjete življenja i liječenje (psihofarmakoterapiju), LDL-kolesterol je bio značajno negativno povezan s nižim rizicima za naša tri ishoda; HDL-kolesterol i trigliceridi su bili značajno povezani sa suicidalnim ideacijama, ali ne i s agresijom ili depresivnim simptomima.

Tablica 6. Multivarijantna povezanost lipidnih parametara, nakon prilagodbe za moguće zbunjujuće varijable (engl. *confounders*), s povišenim rezultatima na SSI, CABS i HAM-D<sub>17</sub> skali (n=203)\*

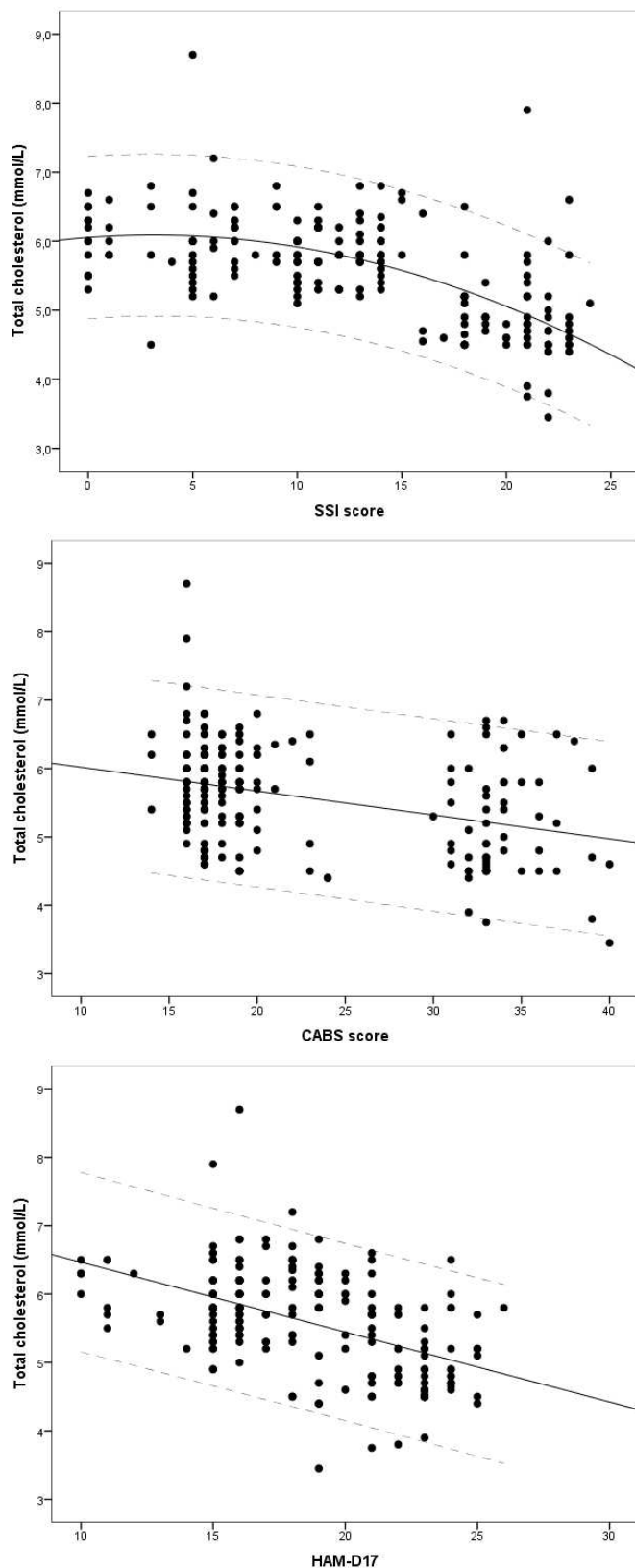
	Suicidalne ideacije (SSI $\geq$ 20)			Agresivnost (CABS $\geq$ 22)			Depresivnost (HAM-D <sub>17</sub> $\geq$ 17)		
	OR	(95% CI)	P	OR	(95% CI)	P	OR	(95% CI)	P
<b>Lipidni parametri (mmol/L):</b>									
ukupan kolesterol	0.09	(0.03-0.23)	<0.001	0.28	(0.14-0.59)	0.001	0.20	(0.08-0.48)	<0.001
LDL-C	1.27	(0.48-3.38)	0.629	1.05	(0.51-2.15)	0.894	1.47	(0.61-3.52)	0.391
HDL-C	0.97	(0.29-3.21)	0.956	1.73	(0.74-4.07)	0.209	1.15	(0.48-2.75)	0.751
trigliceridi	0.90	(0.56-1.45)	0.669	0.90	(0.61-1.33)	0.604	0.99	(0.67-1.47)	0.970
<b>Zbunjujuće varijable/moderatori (engl. <i>confounders</i>)</b>									
Dob (godine)	1.00	(0.94-1.06)	0.886	0.98	(0.93-1.03)	0.484	1.01	(0.96-1.07)	0.618
BMI	0.97	(0.82-1.16)	0.756	1.02	(0.88-1.19)	0.768	1.04	(0.88-1.22)	0.665
CAPS-DX	0.98	(0.93-1.03)	0.356	0.98	(0.94-1.02)	0.357	0.98	(0.94-1.02)	0.363
<b>Bračni status</b>									
oženjen	1			1			1		
razveden	1.04	(0.35-3.12)	0.945	1.47	(0.62-3.51)	0.381	2.75	(1.12-6.78)	0.028

neoženjen	0.96	(0.17-5.49)	0.960	1.17	(0.32-4.32)	0.811	0.69	(0.20-2.35)	0.548
Stručna sprema									
osnovna škola	1			1			1		
srednja škola	0.91	(0.34-2.43)	0.852	0.81	(0.37-1.77)	0.598	1.21	(0.58-2.51)	0.619
>srednja škola	4.45	(0.73-27.30)	0.104	0.58	(0.11-3.02)	0.515	3.80	(0.60-23.9)	0.156
Radni status									
radni puno radno vrijeme	1			1			1		
radi skraćeno	0.69	(0.06-8.11)	0.767	4.02	(0.71-22.91)	0.117	0.63	(0.12-3.29)	0.580
nezaposlen ali sposoban raditi	1.48	(0.34-6.43)	0.605	0.63	(0.16-2.47)	0.506	0.83	(0.27-2.50)	0.733
na bolovanju ili nezaposlen i nesposoban za rad	2.30	(0.45-11.69)	0.315	3.18	(0.78-12.91)	0.106	3.99	(0.96-16.7)	0.058
umirovljen	1.13	(0.31-4.06)	0.853	3.22	(1.11-9.32)	0.031	0.99	(0.39-2.50)	0.977
Antidepresivi									
SSRI	1.24	(0.36-4.24)	0.737	0.28	(0.11-0.75)	0.011	0.24	(0.08-0.76)	0.016
SNRI	1.95	(0.43-8.85)	0.386	0.59	(0.18-1.91)	0.379	0.32	(0.09-1.18)	0.087
NaSSA	1			1			1		

\*Kratice: OR (engl. odds ratio) – omjer rizika, multivarijantna binarna logistička regresija; 95% CI (engl. 95% confidence interval) – 95%-tni interval pouzdanosti; *P* – nivo statističke značajnosti; CAPS-DX – Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-IV, Current and Lifetime Diagnostic Version (78): viši/veći zbroj odražava veću težinu PTSP-a; LDL-C (engl. low density lipoprotein cholesterol) – frakcija kolesterola vezana uz lipoproteine niske gustoće; HDL-C (engl. high density lipoprotein cholesterol) – frakcija kolesterola vezana uz lipoproteine visoke gustoće; SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; SNRI – inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina; NaSSA – noradrenergički i specifični serotoninergični antidepresivi; SSI (engl. Scale for Suicide Ideation) – Skala za ideaciju suicida (83): viši/veći zbroj odražava veći/viši suicidalni potencijal; CABS (engl. Corrigan Agitated Behavior Scale) – Corriganova skala za agitirano ponašanje (81): viši zbroj odražava veći/viši agresivni potencijal; HAM-D<sub>17</sub> (engl. Hamilton Depression Rating Scale) – 17-čestična Hamiltonova ocjenska skala za depresiju (82): viši zbroj odražava veći depresivni potencijal.

Istraživanje je pokazalo statistički značajnu devijaciju od linearne povezanosti između ukupnog kolesterola i SSI zbroja ( $F(33,168)=1.92$ ;  $p=0.004$ ) (Slika 1). Analizom ROC krivulje pomoću Youdenovog indeksa ( $J=0,66$ ) utvrdili smo da su osjetljivost (83%) i specifičnost (83%) ukupnog kolesterola za gornji kvartil suicidalne ideacije ( $SSI \geq 20$ ) najveće kod vrijednosti ukupnog kolesterola od 5.5 mmol/l. U istraživanju nije nađena statistički značajna devijacija

od/spram linearne povezanosti između ukupnog kolesterola i drugih psihometrijskih skala (HAM-D<sub>17</sub> i CABS).



Slika 1. Korelacija ukupnog kolesterola i rezultata na skalama: SSI, CABS i HAM-D<sub>17</sub> (n=203); isprekidane linije predstavljaju 95%-tni interval pouzdanosti crte regresije

Nije nađen značajan moderatorski učinak težine PTSP-a na povezanost ukupnog kolesterola i većeg zbroja SSI skale. Povezanost ukupnog kolesterola i HAM-D<sub>17</sub> zbroja je bila značajno moderirana težinom/ozbiljnošću PTSP-a. Na 10-om percentilu rezultata CABS skale, povezanost ukupnog kolesterola i HAM-D<sub>17</sub> zbroja nije bila značajna (odds ratio [OR] 0.46; 95% interval pouzdanosti [CI] 0.21-1.01;  $P=0.053$ ). Na 90-om percentilu rezultata CABS skale, povezanost ukupnog kolesterola i HAM-D<sub>17</sub> zbroja je bila statistički značajna (OR 0.15; 95% CI 0.07-0.34;  $P<0.001$ ). Johnson-Neyman tehnika je otkrila/pokazala da je povezanost ukupnog kolesterola i HAM-D<sub>17</sub> zbroja bila značajna kod CAPS vrijednosti 59.1, koja je odgovarala -1.5 CAPS standardnih devijacija. Iako prosječan/općenit moderatorski učinak težine PTSP-a na povezanost ukupnog kolesterola i CABS nije bio značajan ( $P=0.395$ ), Johnson-Neyman tehnika je otkrila/pokazala da je povezanost ukupnog kolesterola i CABS zbroja bila značajna ako je CAPS zbroj bio manji od 83.9, što odgovara 1.5 CAPS standardnoj devijaciji.

## 5. RASPRAVA

Ključni nalaz ovog istraživanja jest nađena nezavisna povezanost između viših vrijednosti serumskog kolesterola i manje izvjesnosti/rizika imati više izražene suicidalne ideacije ( $SSI \geq 20$ ), klinički značajnu agresivnost ( $CABS \geq 22$ ) i barem umjerene depresivne simptome ( $HAM-D_{17} \geq 17$ ), u muških ratnih veterana s PTSP-om bez psihijatrijskog komorbiditeta.

Povezanost između ukupnog kolesterola i  $HAM-D_{17}$  zbrojeva te između ukupnog kolesterola i  $CABS$  zbrojeva bila je različita u bolesnika s različitom težinom PTSP-a (bila je različita u grupama bolesnika s različitom težinom/ozbiljnošću PTSP-a.).

Slično dijelu naših rezultata, dostupni dosadašnji literaturni podaci govore u prilog veće pojavnosti depresivnih simptoma u muškaraca srednje životne dobi s nižim vrijednostima serumskog kolesterola (u tom istraživanju  $\leq 4.5$  mmol/L) u odnosu na muškarce sa vrijednostima serumskog kolesterola između 6 i 7 mmol/L (91). Jedno američko istraživanje nije našlo značajnu razliku u težini depresivnih simptoma između skupine muškaraca srednje životne dobi s nižim vrijednostima serumskog kolesterola (kolesterol  $\leq 3.9$  mmol/L u tom istraživanju) u odnosu na skupinu koja je imala vrijednosti serumskog kolesterola  $\geq 3.9$  mmol/L (92). Različita dosadašnja istraživanja su našla negativnu povezanost između serumskog kolesterola i ponavljajućeg (velikog) depresivnog poremećaja, većinom povezujući niske/niže vrijednosti serumskog kolesterola sa ponavljajućim (velikim) depresivnim poremećajem (29-35,93,94). Više vrijednosti serumskog kolesterola mogle bi biti indirektno povezane sa manjom težinom/ozbiljnošću depresije (depresivni simptomi na subsindromalnom nivou) putem više serotoninske aktivnosti u SŽS-u od one očekivane u bolesnika sa nižim/niskim vrijednostima serumskog kolesterola (22). Niže vrijednosti kolesterola u serumu mogle bi biti povezane sa jače izraženim negativnim afektivnim stanjima na kliničkom nivou (izraženijim depresivnim simptomima, čak i u punoj sindromalnoj formi – u vidu ponavljajućeg (velikog) depresivnog poremećaja (21-23,91). Kolesterol bi mogao imati ključnu ulogu u modulaciji serotoninergičkog sustava pa bi stoga rijetki slučajevi sniženih vrijednosti serumskog kolesterola, mogli doprinosti nižim vrijednostima serotonina u SŽS-u (95). Snižena serotoninska aktivnost u SŽS-u je pak povezana s depresijom, pa bi snižena razina kolesterola u serumu posredno, putem snižene serotoninergičke aktivnosti u SŽS-u, mogla biti povezana s više manifestnim negativnim afektivnim stanjima na kliničkoj razini (primjerice u punoj sindromalnoj formi, u vidu

ponavljajućeg depresivnog poremećaja) (21-23,91). U ovom istraživanju nismo bili u mogućnosti određivati nivoe serotonina zbog tehničkih nemogućnosti nadležnog laboratorija.

Među populacijom ispitanika oboljelih od PTSP-a uključenih u ovo istraživanje, nisu nađene niti snižene vrijednosti serumskog kolesterola kao niti komorbiditet u vidu ponavljajućeg depresivnog poremećaja (u punoj sindromalnoj formi).

U ovom je istraživanju nađena negativna povezanost između ukupnog kolesterola i zbroja CABS skale. Literaturni podaci glavninom govore u prilog povezanosti nižih vrijednosti kolesterola u serumu sa višom razinom agresivnog i nasilnog ponašanja (7,9,96-98). Značajno niža (smanjena) serotoninergička aktivnost u SŽS-u, poput one očekivane u bolesnika sa sniženim vrijednostima kolesterola u serumu (status sniženih vrijednosti kolesterola u serumu nije bio nađen niti u jednog ispitanika uključenog u istraživanje), mogla bi biti povezana sa značajno većim agresivnim potencijalom, manifestirano kroz klinički značajne manifestacije agresije. Steroidi sa neuromodulatornim učincima su jedna od ključnih determinanti agresije, posebice spolni hormon (steroid) testosteron, dok je kolesterol prekursor u sintezi steroidnih hormona. Dok su neka od ranijih istraživanja naglašavala značaj smanjene serotoninergičke aktivnosti u SŽS-u u agresivnosti, druga su ukazivala na važnost testosterona u smislu njegova utjecaja na poticanje agresiviteta u ispitanika sa niskim/sniženim vrijednostima 5-hidroksiindolactene kiseline (engl. *5-hydroxyindoleacetic acid*, 5HIAA) koja je glavni metabolit serotonina (99) tj. ispitanika sa smanjenom serotoninergičkom aktivnošću na razini SŽS-a. Snižene vrijednosti serumskog kolesterola mogle bi biti povezane s povećanim generalnim agresivnim rizikom/agresivnim potencijalom, putem medijacije različitih sustava kao što su serotoninergički sustav i/ili sustav neuroaktivnih steroida.

U ovom istraživanju, više vrijednosti serumskog kolesterola bile su povezane s manje izraženom agitacijom i agresivnim obrascima ponašanja. Unatoč izostanku klinički značajnih manifestacija agresivnog ponašanja, bolesnici s prihvatljivim vrijednostima serumskog kolesterola imali su manifestnije/jače izražene agresivne obrasce ponašanja u odnosu na bolesnike s razinama kolesterola većim od prihvatljivih a manjim od izrazito visokih i one s izrazito visokim razinama/vrijednostima kolesterola u serumu.

Slično rezultatima ovog istraživanja i ranija istraživanja (24-27) su također govorila u prilog povezanosti sniženih/niskih vrijednosti kolesterola u serumu i suicidalnosti, dok je jedno recentno istraživanje pokazalo da bi samo izrazito niske, ali i izrazito visoke vrijednosti

serumskog kolesterola mogle biti valjani i pouzdani prediktori pojavnosti suicidalnih ideacija ali kod osoba starije životne dobi (100).

U bolesnika s izrazito visokim vrijednostima kolesterola u serumu ( $>6.2$  mmol/L) i onih sa razinama kolesterola unutar gornjeg raspona kategorije “kolesterol veći od prihvatljivog a manji od izrazito visokog” (vrijednosti kolesterola između 5.5-6.2 mmol/L), suicidalne ideacije su bile manje izražene nego u onih bolesnika sa vrijednostima serumskog kolesterola ispod navedene vrijednosti (čini se da bi vrijednost od 5.5 mmol/L predstavljala graničnu vrijednost, engl. *cut-off*), ali sa svakim daljnjim sniženjem vrijednosti serumskog kolesterola ispod nivoa od 5.5 mmol/L, zbrojevi SSI ljestvice su značajno rasli. Bolesnici s prihvatljivim vrijednostima serumskog kolesterola u ovom istraživanju, imali su izraženije suicidalne ideacije/tendence u odnosu na one s vrijednostima kolesterola unutar raspona veći od prihvatljivog a manji od izrazito visokog i one s izrazito visokim vrijednostima kolesterola u serumu. Sukladno opisanom trendu, mogla bi se očekivati još izraženija povezanost između niskih/snižanih vrijednosti serumskog kolesterola i visokih vrijednosti SSI zbroja, u rijetkim slučajevima nađenih sniženih vrijednosti kolesterola u serumu. Iako izrazito visoke i vrijednosti serumskog kolesterola veće od prihvatljivih a manje od izrazito visokih mogu predstavljati kardiovaskularne čimbenike rizika, čini se da s druge strane one mogu imati protektivan učinak glede pojavnosti, frekvencije i intenziteta suicidalnih ideacija u bolesnika s PTSP-om. Unutar raspona vrijednosti kolesterola u serumu, uspoređivanjem učinka kod izrazito visokih preko vrijednosti većih od prihvatljivih a manjih od izrazito povišenih k prihvatljivim vrijednostima kolesterola u serumu, opisani protektivni učinak slabi i suicidalne ideacije budu izraženije, dok bi kod rijetko očekivanih niskih/snižanih vrijednosti kolesterola u serumu, opisano slabljenje protektivnog učinka moglo biti još izraženije.

Osim ključnog nalaza ovog istraživanja, u smislu nađene nezavisne povezanost između viših vrijednosti serumskog kolesterola i manje izvjesnosti/rizika imati više izražene suicidalne ideacije ( $SSI \geq 20$ ), klinički značajnu agresivnost ( $CABS \geq 22$ ) i barem umjerene depresivne simptome ( $HAM-D_{17} \geq 17$ ), u muških ratnih veterana s PTSP-om bez psihijatrijskog komorbiditeta, ovo istraživanje je našlo i slijedeći bitan nalaz.

Drugi bitan nalaz ovog istraživanja jest u nađenoj činjenici da je povezanost između ukupnog kolesterola i  $HAM-D_{17}$  zbrojeva bila različita u bolesnika s različitom težinom PTSP-a (bila je različita u grupama bolesnika s različitom težinom/ozbiljnošću PTSP-a). Budući da su neki depresivni simptomi često pridružena sastavnica kliničke slike kod oboljelih od PTSP-a (često su pridruženi kliničkoj slici PTSP-a), ukoliko težina PTSP



simptoma dosegne kritičan nivo, njihov utjecaj na povezanost između ukupnog kolesterola i depresivnih simptoma, može postati klinički značajan. Prethodna istraživanja koja su istraživala etiologiju komorbiditeta: depresije (ponavljajućeg depresivnog poremećaja) i PTSP-a, su testirala slijedeće hipoteze: kauzalnu/uzročnu hipotezu (po kojoj bi jedan poremećaj otvorio mogućnost/predispoziciju za pojavnost drugog poremećaja), hipotezu o zajedničnim ko-egzistirajućim predisponirajućim čimbenicima (za pojavnost oba poremećaja istovremeno) te potencijalne (u oba smjera usmjerene) interferirajuće čimbenike. Neka istraživanja su sugerirala da bi PTSP mogao biti uzročni čimbenik za naknadnu pojavnost depresije dok su druga predlagala, sasvim izvjesniju, složenu uzajamnu povezanost dvaju poremećaja (PTSP-a i depresije) koja bi uključivala dvosmjernan kauzalitet, zajedničke čimbenike rizika i zajedničku vulnerabilnost (101). Depresija (ponavljajući depresivni poremećaj) kao komorbiditet PTSP-u se povezuje s težom/ozbiljnijom i kroničnom PTSP-simptomatikom (101,102). Usprkos činjenici da niti jedan bolesnik u našem istraživanju nije imao komorbiditetan ponavljajući depresivni poremećaj, čini se da bi u bolesnika sa težom/ozbiljnijom PTSP-simptomatikom [poput bolesnika uključenih u naše istraživanje koji su svi bili ili značajno ili umjereno bolesni (procijenjavano CGI-S skalom te dodatno još zbrojem CAPS-DX skale)], PTSP sam po sebi mogao predstavljati značajan čimbenik rizika za istovremenu (moguće bilo posljedičnu, bilo da se radi o dvosmjernom kauzalitetu) pojavnost depresije (u našem istraživanju na subsindromalnom nivou) te da bi navedeno bilo u značajnoj mjeri moderirano/posredovano upravo kolesterolom.

Za razliku od navedenog drugog značajnog nalaza ovog istraživanja koji se odnosi na nađen značajan moderatorski učinak težine PTSP-a na povezanost ukupnog kolesterola i većeg zbroja na HAM-D<sub>17</sub> skali (veća izraženost depresivnih simptoma), kada je slično navedenom bio analiziran potencijalan moderatorski učinak težine PTSP-a na povezanost ukupnog kolesterola i većeg zbroja SSI skale, isti nije nađen - nije bilo statističke značajnosti.

Naposljetku, iako prosječan moderatorski učinak težine PTSP-a na povezanost ukupnog kolesterola i CABS vrijednosti (objektivizacija agresivnosti) nije bio značajan ( $P=0.395$ ), Johnson-Neyman tehnika je otkrila/pokazala da je povezanost ukupnog kolesterola i CABS zbroja bila značajna ukoliko je CAPS-DX zbroj bio manji od 83.9, što je odgovaralo 1.5 CAPS-DX standardnoj devijaciji. Drugim riječima, moderatorski učinak težine PTSP-a na povezanost (nižeg) ukupnog kolesterola i (višeg) zbroja CABS ljestvice bio je značajan samo za onaj udio bolesnika koji su imali težinu PTSP simptoma, mjereno CAPS-DX zbrojem, manju od 83.9, CAPS-DX<83.9.

Provedeno istraživanje je imalo određena ograničenja: presječni (engl. *cross-sectional*) dizajn studije i nedostatak kontrolne skupine.

Prvo ograničenje ovog istraživanja je presječni dizajn studije - korišteno je jednokratno (srednja vrijednost dvaju mjerenja u razmaku ne većem od deset dana) mjerenje serumskih lipida, stoga bi pouzdanost neovisnih varijabli u ovom istraživanju mogla biti nedostatna. Drugo ograničenje je nedostatak kontrolne skupine, bez koje postoji rizik da nisu bili uzeti u obzir neki zbunjujući učinci (engl. *confounding effects*).

Za potrebe ovog istraživanja, namjera je bila procijeniti/analizirati parametre u jednoj točki vremena u bolesnika s dobro definiranim kroničnim PTSP-om bez komorbiditeta i premorbiditeta. Buduća istraživanja (jedno istraživanje) mogla bi uključiti praćenje (engl. *follow-up*) bolesnika nakon npr. vremenskog razdoblja od barem godinu dana u kojem bi bolesnici sami sebi bili kontrole i (drugo istraživanje) analizu mogućeg moderatorskog učinka težine/ozbiljnosti PTSP-a na povezanost između ukupnog kolesterola i simptoma depresije.

Unatoč postojećim ograničenjima, rezultati/nalazi ovog istraživanja mogli bi biti važni za buduće terapijske intervencije koje bi se bazirale na praćenju promjena nivoa serumskih lipida, te odgovarajućim prilagodbama u smislu odabira adekvatnih terapijskih intervencija, što bi imalo za cilj poboljšanje terapijskih ishoda u bolesnika s kroničnim PTSP-om .

## 6. ZAKLJUČCI

Ključni nalaz ovog istraživanja jest nađena nezavisna povezanost između viših vrijednosti serumskog kolesterola i manje izvjesnosti/rizika imati više izražene suicidalne ideacije ( $SSI \geq 20$ ), klinički značajnu agresivnost ( $CABS \geq 22$ ) i barem umjerene depresivne simptome ( $HAM-D_{17} \geq 17$ ), u muških ratnih veterana s PTSP-om bez psihijatrijskog komorbiditeta.

Drugi važan nalaz ovog istraživanja odnosi se na povezanost između ukupnog kolesterola i  $HAM-D_{17}$  zbrojeva koja je bila različita u bolesnika s različitom težinom PTSP-a (bila je različita u grupama bolesnika s različitom težinom/ozbiljnošću PTSP-a.). Navedeno bi ukazivalo na mogući moderatorski učinak ozbiljnosti/težine PTSP-a na povezanost između ukupnog kolesterola i depresivnih simptoma.

Klinička implikacija dobivenih nalaza mogla bi biti slijedeća: praćenjem promjena serumskih lipida tijekom vremena, mogli bi se prilagođavati/primijenjivati odgovarajući obrasci liječenja, čime bi se polučila značajnija klinička poboljšanja.

Zaključno, nalazi ovog istraživanja mogli bi biti važni za dvije skupine budućih studija: jednih koje bi bile fokusirane na istraživanje etiologije depresije kod bolesnika sa komorbiditetnim: PTSP-om i ponavljajućim depresivnim poremećajem te drugih koje bi bile fokusirane na terapijske intervencije u bolesnika s PTSP-om, koje bi se bazirale na praćenju promjena nivoa serumskih lipida, što bi u konačnici rezultiralo kliničkim poboljšanjima kod bolesnika s kroničnim PTSP-om.

## 7. LITERATURA

1. Borne R. Serotonin: The Neurotransmitter for the '90s. *Drug Topics* 1994;October 10:108.
2. Lloyd K, Farley L, Deck J, Horykiewicz O. Serotonin and 5-hydroxy-indolacetic acid in discrete areas of the brainstem of suicide victims and control patients. *Adv Biochem Psychopharm* 1974;11:387-98.
3. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and cholesterol values in violent and non-violent suicide attempters. *Psychiatry Res* 2008;158:87-91.
4. Ryding E, Lindstrom M, Traskman-Bendz L. The role of dopamine and serotonin in suicidal behaviour and aggression. *Prog Brain Res* 2008;172:307-15.
5. Chen CC, Lu FH, Wu JS, Chang CJ. Correlations between serum lipid concentrations and psychological distress. *Psychiatry Res* 2001;102:153-62.
6. Roy A, Adinoff B, Linnoila M. Acting hostility in normal volunteers: Negative correlation with levels of 5-HIAA in cerebrospinal fluid. *Psychiatry Res* 1988;24:187-94.
7. Virkkunen M, Penttinen H. Serum cholesterol in aggressive conduct disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1984;19:435-9.
8. Mehlman PT, Highley JD, Faucher I, Lilly AA, Taub DM, Vickers J, et al. Low CSF 5-HIAA concentrations and severe aggression and impaired impulse control in nonhuman primates. *Am J Psychiatry* 1994;151:1485-91.
9. Wallner B, Machatsche IH. The evolution of violence in men: the function of central cholesterol and serotonin. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:391-7.
10. Coccaro EF, Lee R, Kavoussi RJ. Aggression, suicidality and intermittent explosive disorder: serotonergic correlates in personality disorder and healthy control subjects. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:435-44.
11. van Heeringen K. The neurobiology of suicide and suicidality. *Can J Psychiatry* 2003;48:292-300.
12. Marčinko D, Martinac M, Karlović D, Filipčić I, Lončar C, Pivac N, et al. Are there differences in serum cholesterol and cortisol concentrations between violent and non-violent schizophrenic male suicide attempters? *Coll Antropol* 2005;29:153-7.
13. Engelberg H. Low serum cholesterol and suicide. *Lancet* 1992;339:727-9.

14. Pucadyil TJ, Shrivastava S, Chattopadhyay A. Membrane cholesterol oxidation inhibits ligand binding function of hippocampal serotonin(1A) receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;331(2):422-7.
15. Sjögren B, Hamblin MW, Svenningsson P. Cholesterol depletion reduces serotonin binding and signalling via human 5-HT(7(a)) receptors. *Eur J Pharmacol* 2006;552:1-10.
16. Magnani F, Tate CG, Wynne S, Williams C, Haase J. Partitioning of the serotonin transporter into lipid microdomains modulates transport of serotonin. *J Biol Chem* 2004;279(37):38770-8.
17. Scanlon SM, Williams DC, Schloss P. Membrane cholesterol modulates serotonin transporter activity. *Biochemistry* 2001;3:10507-13.
18. Mc Girr A, Turecki G. The relationship of impulsive aggressiveness to suicidality and other depression-linked behaviors. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:460-6.
19. Degmečić D, Filaković P. Depression and suicidality in the adolescents in Osijek, Croatia. *Coll Antropol* 2008;32:143-5.
20. Kim YK, Myint AM. Clinical application of low serum cholesterol as an indicator for suicide risk in major depression. *J Affect Disord* 2004;81:161-6.
21. Gonda X, Fountoulakis KN, Kaprinis G, Rihmer Z. Prediction and prevention of suicide in patients with unipolar depression and anxiety. *Ann Gen Psychiatry* 2007;6:23.
22. Mössner R, Mikova O, Koutsilieri E, Saoud M, Ehli AC, Müller N, et al. Consensus paper of the WFSBP task force on biological markers: biological markers in depression. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:141-74
23. Meltzer H. Serotonergic dysfunction in depression. *Br J Psychiatry* 1989;8:25-31.
24. Coryell W, Schlessler M. Combined biological tests for suicide prediction. *Psychiatry Res* 2007;150:187-91.
25. Papassotiropoulos A, Hawellek B, Frahnert C, Rao GS, Rao ML. The risk of acute suicidality in psychiatric inpatients increases with low plasma cholesterol. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32:1-4.
26. Colin A, Reggers J, Castronovo V, Ansseau M. Lipids, depression and suicide. *Encephale* 2003;29:49-58.

27. Ruljancic N, Mihanovic M, Cepelak I. Thrombocyte serotonin and serum cholesterol concentration in suicidal and non-suicidal depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1261-7.
28. Mann JJ, Arango V. Integration of neurobiology and psychopathology in a unified model of suicidal behaviour. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(2 Suppl):2-7.
29. Olusi SO, Fido AA. Serum lipid concentrations in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1996;40:1128-31.
30. Partonen T, Haukka J, Virtamo J, Taylor PR, Lönnqvist J. Association of low serum total cholesterol with major depression and suicide. *Br J Psychiatry* 1999;175:259-62.
31. Jakovljević M, Reiner Ž, Miličić D. Mental disorders, treatment response, mortality and serum cholesterol: a new holistic look and old data. *Psychiatr Danub* 2007;19:270-81.
32. Maes M, Smith R, Christophe A, Vandoolaeghe E, Van Gastel A, Neels H, et al. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95:212-21.
33. De Berardis D, Serroni N, Campanella D, Carano A, Gambi F, Valchera A, et al. Alexithymia and its relationships with C-reactive protein and serum lipid levels among drug naïve adult outpatients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1982-6.
34. Martinez-Carpio PA, Barba J, Bedoya-Del Campillo A. Relation between cholesterol levels and neuropsychiatric disorders. *Rev Neurol* 2009;48:261-4.
35. You H, Lu W, Zhao S, Hu Z, Zhang J. The relationship between statins and depression: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:1467-76.
36. Ernst C, Mechawar N, Turecki G. Suicide neurobiology. *Progr Neurobiol* 2009;89(4):315-33.
37. Merali Z, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter MO, et al. Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotrophin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region. *J Neurosci* 2004;55:252-4.
38. Folnegović-Šmalc V, ur. Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja. Klinički opis i dijagnostičke smjernice. Deseta revizija. Zagreb: Medicinska naklada 1999, str.123-4.

39. Američka psihijatrijska udruga. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, Četvrto izdanje, Međunarodna verzija. Jastrebarsko: Naklada Slap 1996, str.435-40.
40. I.C.D. – X. Mental and behavioural disorders (including disorders of psychological development), Diagnostic criteria for research. Geneva: WHO, Division of mental health; 1990.
41. Peters L, Slade T, Andrews G. A comparison of ICD-10 and DSM-IV criteria for posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 1999;12:335-43.
42. Begić D, Jokić-Begić N. Heterogeneity of posttraumatic stress disorder symptoms in Croatian war veterans: retrospective study. *Croat Med J* 2007;48:133-9.
43. Lasko NB, Gurvits TV, Kuhne AA, Orr SP, Pitman RK. Aggression and its correlates in Vietnam veterans with and without chronic posttraumatic stress disorder. *Compr Psychiatry* 1994;35:373-81.
44. Taft CT, Street AE, Marshall AD, Dowdall DJ, Riggs DS. Posttraumatic stress disorder, anger, and partner abuse among Vietnam combat veterans. *J Fam Psychol* 2007;21:270-7.
45. Oquendo M, Brent DA, Birmaher B, Greenhill L, Kolko D, Stanley B, et al. Posttraumatic stress disorder comorbid with major depression: factors mediating the association with suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 2005;162:560-6.
46. Sher L. A model of suicidal behavior in war veterans with posttraumatic mood disorder. *Med Hypotheses* 2009;73:215-9.
47. Jukić V. Utjecaj stresova na kliničku sliku posttraumatskog stresnog poremećaja u hrvatskih ratnih stradalnika (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 1997, str. 106.
48. Janković S, Stivicević V, Biocić M, Dodig G, Stajner I, Primorac D. Psychological characteristics of wounded and disabled Croatian war veterans. *Mil Med* 1998;163:331-6.
49. Priebe S, Gavrilovic J, Bremner S, Ajdukovic D, Franciskovic T, Neri G, et al. Course of post-traumatic stress disorder following war in the Balkans: 1-year follow-up study. *Psychol Med* 2012;29:1-11.
50. Elhai JD, Contractor AA, Palmieri PA, Forbes D, Richardson JD. Exploring the relationship between underlying dimensions of posttraumatic stress disorder and depression in national, trauma-exposed military sample. *J Affect Disord* 2011;133(3):477-80.

51. Petrakis IL, Rosenheck R, Desai R. Substance use comorbidity among veterans with posttraumatic stress disorder and other psychiatric illness. *Am J Addict*. 2011;20(3):185-9.
52. Miller MW, Fogler JM, Wolf EJ, Kaloupek DG, Keane TM. The internalizing and externalizing structure of psychiatric comorbidity in combat veterans. *J Trauma Stress* 2008;21(1):58-65.
53. American Psychiatric Association. *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders*. 3 izd. Washington: American Psychiatric Association 1980.
54. Yehuda R. Advances in understanding neuroendocrine alterations in PTSD and their therapeutic implications. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1071:137-66.
55. Bremner JD, Elzinga B, Schmahl C, Veretten E. Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder. *Prog Brain Res* 2008;167:171-86.
56. Prang AJ. Thyroid axis sustaining hypothesis of posttraumatic stress disorder. *Psychosom Med* 1999;61:139-40.
57. Pavcovich LA, Valentino RJ. Regulation of putative neurotransmitter effect of corticotrophin-releasing factor: effects of adrenalectomy. *J Neurosci* 1997;17:401-8.
58. 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.
59. Strawn JR, Geraciotti TD. Noradrenergic dysfunction and the psychopharmacology of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2008;25:260-71.
60. Ressler K, Nemeroff CB. Role of serotonergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2000;12:2-19.
61. Gavish M, Laor N, Bidder M, et al. Altered platelet peripheral-type benzodiazepine receptor in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:181-86.
62. 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.
63. Kagan BL, Leskin G, Haas B, Wilkins J, Foy D. Elevated lipid levels in Vietnam veterans with chronic posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:374-7.
64. Džubur Kulenović A, Kučukalić A, Maleč D. Changes in plasma lipid concentrations and risk of coronary artery disease in army veterans suffering from chronic posttraumatic stress disorder. *Croat Med J* 2008;49:506-14.
65. Solter V, Thaller V, Karlović D, Crnković D. Elevated serum lipids in veterans with combat-related chronic posttraumatic stress disorder. *Croat Med J* 2002;43:685-9.



66. Karlović D, Buljan D, Martinac M, Marčinko D. Serum lipid concentrations in Croatian veterans with post-traumatic stress disorder, post-traumatic stress disorder comorbid with major depressive disorder, or major depressive disorder. *J Korean Med Sci* 2004;19:431-6.
67. Filaković P, Barkić J, Kadoić D, Crnčević-Orlić Ž, Grgurić-Radanović Lj, Karner I, et al. Biologic parameters of posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Danub* 1997;9:207-11.
68. Jendričko T, Vidović A, Grubišić-Ilić M, Romić Z, Kovačić Z, Kozarić-Kovačić D. Homocystein and serum lipids concentrations in male veterans with posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:134-40.
69. Maia DB, Marmar CR, Mendlovicz et al. Abnormal serum lipid profile in Brazilian police officers with post-traumatic stress disorder. *J Affect Disord* 2008;107:259-63.
70. Von Kanel R, Kraemer B, Saner H, Schmid JP, Abbas CC, Begre S. Posttraumatic stress disorder and dyslipidemia: previous research and novel findings from patients with PTSD caused by myocardial infarction. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:141-7.
71. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Cha CB, Kessler RC, Lee S. Suicide and suicidal behavior. *Epidemiol Rev* 2008;30:133-54.
72. Bernal M, Haro JM, Bernert S, Brugha T, de Graaf R, Bruffaerts R, et al. Risk factors for suicidality in Europe: results from the ESEMED study. *J Affect Disord* 2007;101:27-34.
73. Nock MK, Hwang I, Sampson N, Kessler RC, Angermeyer M, Beautrais A, et al. Cross-national analysis of the associations among mental disorders and suicidal behavior: findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PloS Med* 2009;6:e1000123.
74. Brečić P, Ostojić D, Vidović D, Jukić V, Bagarić D, Vilibić M, et al. Characteristics of patients who committed suicide during hospitalization in Psychiatric hospital "Vrapče" in the period 1996-2006. *Coll Antropol* 2009;33:233-6.
75. Gabilondo A, Alonso J, Pinto-Meza A, Vilagut G, Fernández A, Serrano-Blanco A, et al. Prevalence and risk factors for suicide ideation, plans and attempts in the Spanish general population. Results from the ESEMeD study. *Med Clin (Barc)* 2007;129:494-500.
76. Lecrubier Y. The influence of comorbidity on the prevalence of suicidal behaviour. *Eur Psychiatry* 2001;16:395-9.
77. Panagioti M, Gooding P, Tarrier N. Post-traumatic stress disorder and suicidal behaviour: a narrative review. *Clin Psychol Rev* 2009;29:471-82.

78. Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, Kaloupek DG, Charney DS, Keane TM. Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-IV. Current and Lifetime Diagnostic Version (CAPS-DX). Rev. Ed. Boston and West Haven: National Center for Posttraumatic Stress Disorder. 1996:1-18.
79. Guy W. Early clinical drug evaluation, psychopharmacology research branch. In: ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised 1976. Rockville: MD – National Institute of Mental Health; 1976, pp 217-22.
80. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. 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;59:22-33.
81. Corrigan JD. Development of a scale for assessment of agitation following traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989;11:261-77.
82. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
83. Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: the scale for suicide ideation. *J Consult Clin Psychol* 1979;47:343-52.
84. Cusin C, Huaiyu Y, Yeung A, Fava M. Rating scales for depression. In: Baer L, Blais MA, eds. *Handbook of clinical rating scales and assessment in psychiatry and mental health, current clinical psychiatry*. New York, NY: Humanna Press; 2009, p. 9.
85. Beck AT, Brown GK, Steer RA. Psychometric characteristics of the scale for suicide ideation with psychiatric outpatients. *Behav Res Ther* 1997;35:1039-46.
86. Brown GK, Beck AT, Steer RA, et al. Risk factors for suicide in psychiatric outpatients: A 20-year prospective study. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:371-77.
87. Roth GA, Fihn SD, Mokdad AH, Wichai A, Hasegawa T, Lim SS. High total serum cholesterol, medication coverage and therapeutic control: an analysis of national health examination survey data from eight countries. *Bulletin of the WHO* 2011;89:92-101.
88. Stavljenić-Rukavina A, Čvorišćec D. Harmonisation of laboratory findings in general, special and highly-differential medical biochemistry. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
89. "Process", release 2.12, Andrew F. Hayes, The Ohio State University, 2014.

90. Development Core team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available from: <http://www.R-project.org>. Accessed: October 23, 2014.
91. Steegmans PH, Hoes AW, Bak AA, van der Does E, Grobbee DE. Higher prevalence of depressive symptoms in middle-aged men with low serum cholesterol levels. *Psychosom Med* 2000;62:205-11.
92. Sahebzamani FM, D' Aoust RF, Friedrich D, Aiyer AN, Reis SE, Kip KE. Relationship among low cholesterol levels, depressive symptoms, aggression, hostility, and cynicism. *J Clin Lipidol* 2013;7:208-16.
93. Kale AB, Kale SB, Chalak SS, S R T, Bang G, Agrawal M, et al. Lipid parameter – significance in patients with endogenous depression. *J Clin Diagn Res* 2014;8:17-9.
94. Patra BN, Khandelwal SK, Chadda RK, Ramakrishnan L. A controlled study of serum lipid profiles in Indian patients with depressive episode. *Indian J Psychol Med* 2014;36:129-33.
95. Markianos M, Koutsis G, Evangelopoulos ME, Sfagos C. Serum total cholesterol correlates positively to central serotonergic turnover in male but not female subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:527-31.
96. Golomb BA. Cholesterol and violence: is there a connection? *Ann Intern Med* 1998;128:478-87.
97. Golomb BA, Stattin H, Mednick S. Low cholesterol and violent crime. *J Psychiatr Res* 2000;34:301-9.
98. Liu J, Wuerker A. Biosocial bases of aggressive and violent behaviour-implications for nursing studies. *Int J Nurs Stud* 2005;42:229-41.
99. Higley JD, Mehlman PT, Poland RE, Taub DM, Vickers J, Suomi SJ, et al. CSF testosterone and 5-HIAA correlate with different types of aggressive behaviors. *Biol Psychiatry* 1996;40:1067-82
100. Kim JM, Stewart R, Kang HJ, Jeong BO, Kim SY, Bae KY, et al. Longitudinal association between serum cholesterol levels and suicidal ideation in an older Korean population. *J Affect Disord* 2014;152-154:517-21.

101. Stander VA, Thomsen CJ, Highfill-Mc Roy RM. Etiology of depression comorbidity in combat-related PTSD: a review of the literature. *Clin Psychol Rev* 2014;34:87-98.

102. Müller M, Vandeleur C, Rodgers S, Rössler W, Castelao E, Preisig M, et al. Factors associated with comorbidity patterns in full and partial PTSD: findings from the PsyCoLaus study. *Compr Psychiatry* 2014;55:837-48.

## 8. SAŽETAK

**Cilj** Istražiti povezanost između ukupnog serumskog kolesterola i depresije, agresije i suicidalnih ideacija u bolesnika s kroničnim, ratnim PTSP-om bez psihijatrijskog premorbiditeta i komorbiditeta.

**Metode** Kod ukupno 203 muška bolesnika s kroničnim, ratnim PTSP-om procjenjivani su: depresija, agresija i suicidalnost, korištenjem: zbroja 17-čestične *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D<sub>17</sub>), zbroja *Corrigan Agitated Behavior Scale* (CABS) i zbroja *Scale for Suicide Ideation* (SSI), nakon čega su određivani serumski lipidni parametri (ukupan kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol i trigliceridi). Težina PTSP-a procjenjivana je korištenjem dviju ocjenskih ljestvica: *Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-IV, Current and Lifetime Diagnostic Version* (CAPS-DX) i *Clinical Global Impressions of Severity scale* - (CGI-S), nakon prethodne primjene ocjenske ljestvice *Mini International Neuropsychiatric Interview* – (MINI) kojom je isključen psihijatrijski komorbiditet i premorbiditet.

**Rezultati** Nakon prilagodbi za težinu PTSP-a, dob, indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI), bračni status, stručnu spremu, radni status, korištenje pojedinih antidepresiva i druge lipidne parametre (LDL- i HDL-kolesterol i triglyceride), viši ukupni kolesterol je bio značajno povezan s nižom vjerojatnošću/manjim rizikom za imati više suicidalne ideacije (SSI $\geq$ 20) (odds ratio [OR] 0.09; 95% confidence interval [CI] 0.03-0.23), klinički značajnu agresiju (CABS $\geq$ 22) (OR 0.28; 95% CI 0.14-0.59 i barem umjerene depresivne simptome (HAM-D<sub>17</sub> $\geq$ 17) (OR 0.20; 95% CI 0.08-0.48). Povezanost ukupnog kolesterola i HAM-D<sub>17</sub> zbrojeva je bila značajno moderirana težinom PTSP simptoma ( $P < 0.001$ ).

**Zaključak** Rezultati istraživanja ukazuju da su više vrijednosti serumskog kolesterola bile povezane s nižim zbrojevima na HAM-D<sub>17</sub>, CABS i SSI skali, u bolesnika s kroničnim PTSP-om.

## 9. SUMMARY

**Aim** To investigate the relationship between total serum cholesterol and levels of depression, aggression, and suicidal ideations in war veterans with posttraumatic stress disorder (PTSD) without psychiatric comorbidity.

**Methods** A total of 203 male PTSD outpatients were assessed for the presence of depression, aggression and suicidality using the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D<sub>17</sub>), Corrigan Agitated Behavior Scale (CABS), and Scale for Suicide Ideation (SSI), respectively, followed by plasma lipid parameters determination (total cholesterol, high density lipoprotein [HDL]-cholesterol, low density lipoprotein [LDL]-cholesterol, and triglycerides). PTSD severity was assessed using the Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-IV, Current and Lifetime Diagnostic Version (CAPS-DX) and the Clinical Global Impressions of Severity Scale (CGI-S), before which Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) was administered to exclude psychiatric comorbidity and premorbidity.

**Results** After adjustments for PTSD severity, age, body mass index, marital status, educational level, employment status, use of particular antidepressants, and other lipid parameters (LDL- and HDL- cholesterol and triglycerides), higher total cholesterol was significantly associated with lower odds for having higher suicidal ideations (SSI $\geq$ 20) (odds ratio [OR] 0.09; 95% confidence interval [CI] 0.03-0.23), clinically significant aggression (CABS $\geq$ 22) (OR 0.28; 95% CI 0.14-0.59, and at least moderate depressive symptoms (HAM-D<sub>17</sub> $\geq$ 17) (OR 0.20; 95% CI 0.08-0.48). Association of total cholesterol and HAM-D<sub>17</sub> scores was significantly moderated by the severity of PTSD symptoms ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion** Our results indicate that higher total serum cholesterol is associated with lower scores on HAM-D<sub>17</sub>, CABS, and SSI in patients with chronic PTSD.

## 10. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODATCI

**Ime i prezime:** Maja Vilibić

**Ustanova i adresa:** Klinika za psihijatriju Vrapče, Bolnička 32, 10 090 Zagreb, Hrvatska

**Tel.:** +385 1 3780 630

**Elektronička pošta:** [maja.vilibic@gmail.com](mailto:maja.vilibic@gmail.com)

**Datum i mjesto rođenja:** 07. lipnja 1972. god., Zagreb

### IZOBRAZBA

- **Dodiplomski studij**

1996      Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

- **Poslijediplomski studij**

- Magistarski rad: (2004. god.) "Analiza čimbenika rizika suicidalnog ponašanja bolesnika s kroničnim ratnim posttraumatskim stresnim poremećajem s obzirom na proživljenu ratnu tjelesnu traumu"

- Poslijediplomski studij iz Biomedicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

- **Specijalizacija:** 2007 Psihijatrija

- **Subspecijalizacija:** 2012 Biologijska psihijatrija

- **Radno iskustvo:**

1996-1997      Dom zdravlja Medveščak, Zagreb, obvezni jednogodišnji pripravnički staž za doktore medicine

1997-2002      znanstvena novakinja, Klinika za psihijatriju Vrapče

2002-2007      specijalizacija iz psihijatrije, Klinika za psihijatriju Vrapče

2007-            Klinika za psihijatriju Vrapče, odjelna liječnica

- **Sudjelovanje na znanstvenim projektima:**

- 1997-2002, Projekt: 123004 "Funkcionalne psihoze kao nozološki entitet epidemiološka, psihološka i morfološka obilježja"; voditelj: Prof. dr. sc. Vera Folnegović Šmalc

**STRANI JEZICI:** Engleski i njemački

## POPIS RADOVA

1. **Vilibić M**, Jukić V, Pandžić-Sakoman M, Bilić P, Milošević M. Association between serum cholesterol and depression, aggression, and suicidal ideations in war veterans with posttraumatic stress disorder: a cross-sectional study. *Croat Med J* 2014;55:520-9.
2. Bilic P, Jukic V, **Vilibic M**, Savic A, Bozina N. Treatment-resistant schizophrenia and DAT and SERT polymorphisms. *Gene* 2014;543:125-32
3. **Vilibić M**, Jukić V, Vidović A, Brečić P. Cobalamin deficiency manifested with seizures, mood oscillations, psychotic features and reversible dementia in the absence of typical neurologic and hematologic signs and symptoms: a case report. *Coll Antropol* 2013;37:317-9.
4. Vidović A, Gotovac S, **Vilibić M**, Sabioncello A, Jovanovic T; Rabatić S, Folnegović-Šmalc V, Dekaris D. Repeated assessments of endocrine- and immune-related changes in posttraumatic stress disorder. *Neuroimmunomodulation* 2011;18:199-211.
5. Brečić P, Ostojić D, Vidović D, Jukić V, Bagarić D, **Vilibić M**, Celić I, Krizaj A, Bilic P. Characteristics of patients who committed suicide during hospitalization in psychiatric hospital “Vrapce” in the period 1996-2006. *Coll Antropol* 2009;33:233-6.
6. Kosor Krnic E, Gagro A, Kozaric-Kovacic D, **Vilibic M**, Grubisic-Ilic M, Folnegovic-Smalc V, Drazenovic V, Cecuk-Jelicic E, Gjenero-Margan I, Kuzman I, Jeren T, Sabioncello A, Kerhin-Brkljacic V, Kaic B, Markotic A, Gotovac K, Rabatic S, Mlinaric-Galinovic G, Dekaris D. Outcome of influenza vaccination in combat-related post-traumatic stress disorder (PTSD) patients. *Clin Exp Immunol* 2007;149:303-10.
7. Vidović A, **Vilibić M**, Sabioncello A, Gotovac K; Rabatić S, Folnegović-Smalc V, Dekaris D. Circulating lymphocyte subsets, natural killer cytotoxicity, and components of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in Croatian war veterans with posttraumatic stress disorder: cross-sectional study. *Croat Med J* 2007;48:198-206.
8. Vidović A, **Vilibić M**, Markotić A, Sabioncello A, Gotovac K, Folnegović-Smalc V, Dekaris D. Baseline level of platelet leukocyte aggregates, platelet CD63 expression, and soluble P-selectin concentration in patients with posttraumatic stress disorder: a pilot study. *Psychiatry Res* 2007;150:211-6.
9. Folnegovic-Smalc V, Folnegovic Z, Uzun S, **Vilibic M**, Dujmic S, Makaric G. Psychotrauma Related to War and Exile as a Risk Factor for the Development of Dementia of Alzheimer’s Type in Refugees. *Croat Med J* 1997;38(3):273-6.



10. Marinovic T, Nola M, Mayer V, Jukic S, Audy-Jurkovic S, Veccek N Jr, **Vilibic M**, Blazinovic A. Clinical Significance of Serum CA 125 for Ovarian Carcinoma Patients Presenting with Pelvic Masses. *Croat Med J* 1997;38(1):29-33.