



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Др Амир Пељто

**ЗНАЧАЈ ИНТЕНЗИТЕТА СИМПТОМА ДЕПРЕСИЈЕ КОД
ПАЦИЈЕНАТА ОБОЛЕЛИХ ОД СХИЗОФРЕНИЈЕ У
ОДНОСУ НА ФАЗУ БОЛЕСТИ**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2014.



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

**ЗНАЧАЈ ИНТЕНЗИТЕТА СИМПТОМА ДЕПРЕСИЈЕ КОД
ПАЦИЈЕНАТА ОБОЛЕЛИХ ОД СХИЗОФРЕНИЈЕ У
ОДНОСУ НА ФАЗУ БОЛЕСТИ**

Докторска дисертација

Др Амир Пељто

Ментор: Проф. др Душица Лечић-Тошевски

Крагујевац, 2014.

I. Аутор

Име и презиме: Амир Пељто

Датум и место рођења: 05.05.1982. године; Бања Лука

Садашње запослење: Лекар на специјализацији, Институт за ментално здравље, Београд

II. Докторска дисертација

Наслов: Значај интензитета симптома депресије код пацијената оболелих од схизофреније у односу на фазу болести

Број страница: 102

Број слика: /

Број библиографских података: 267

Установа и место где је урађен: Институт за ментално здравље, Београд

Научна област (УДК): Медицина (психијатрија)

Ментор: Проф. Др Душица Лечић-Гошевски

III. Оцена и одбрана

Датум пријаве теме: 24.04.2013. године

Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 01-3912/3-4; 07.06.2013. године

Комисија за оцену подобности теме и кандидата:

1. Проф. др Славица Ђукић-Дејановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија
2. Проф. др Горан Михајловић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија
3. Проф. др Смиљка Поповић-Деушић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија

Комисија за оцену докторске дисертације:

1. Проф. др Славица Ђукић-Дејановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија
2. Проф. др Горан Михајловић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија
3. Проф. др Смиљка Поповић-Деушић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија, у пензији

Комисија за одбрану докторске дисертације:

1. Проф. др Славица Ђукић-Дејановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија
2. Проф. др Горан Михајловић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија
3. Проф. др Смиљку Поповић-Деушић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија, у пензији

Датум одбране дисертације:

Ментору, Проф. др Душици Лечић Тошевски, која ми је суштинским разумевањем, стручној, научној и несебичној потпори помогла у свим фазама израде рада, и овом приликом изражавам своју најдубљу захвалност.

Захваљујем се Проф. др Јови Тошевском на подршци, несебично подељеном знању и искуству те разумевању у сваком тренутку.

На крају, захваљујем се родитељима уз чију љубав и потпору све је могуће.

САДРЖАЈ

1. Увод	1
1.1. Историјат концепта.....	2
1.2. Клиничка слика шизофреније.....	5
1.3. Дијагностички критеријуми шизофреније према МКБ–10 и DSM–IV.....	8
1.4. Утицај шизофреније на индивидуални квалитет живота и на друштво у целини.....	13
1.5. Исход и ток болести.....	15
2. Депресија у шизофренији	16
2.1. Парадигма преклапања афективног и шизофреног спектра поремећаја.....	16
2.2. Схизоафективни поремећај.....	18
2.3. Епидемиологија симптома депресије у шизофренији.....	19
2.4. Диференцијална дијагноза.....	21
2.4.1. Соматски фактори.....	21
2.4.2. Негативни симптоми шизофреније.....	22
2.4.3. Антипсихотицима узрокована дисфорија.....	22
2.4.4. Антипсихотицима узрокована акинезија.....	23
2.4.5. Антипсихотицима узрокована акатизија.....	24
2.4.6. Реакција на разочарење или стрес.....	24
2.4.7. Постпсихотична депресија.....	25
2.4.8. Продром психотичног релапса.....	25
2.4.9. Схизоафективни поремећај, депресивни тип.....	26
2.5. Клиничка симптоматологија.....	27
2.6. Ток и исход болести.....	29
2.7. Неуробиолошки налази депресивних симптома у шизофренији.....	30
2.7.1. Неурокогниција.....	30
2.7.2. Неуромицинг.....	32
2.7.2.1. Структурална истраживања.....	32
2.7.2.2. Функционална истраживања.....	33
2.7.3. Генетски налази.....	36
2.7.4. Епигенетски фактори.....	37
2.7.5. Неуротрансмитери.....	39
2.8. Терапија депресивних симптома у шизофренији.....	39
2.8.1. Антипсихотици.....	40
2.8.2. Антидепресиви.....	42
2.8.3. Психостабилизатори.....	43

3. Циљеви и хипотезе истраживања.....	44
3.1. Циљеви.....	44
3.2. Хипотезе.....	44
4. Метод истраживања.....	45
4.1. Узорак.....	45
4.2. Инструменти процене.....	46
4.3. Процедура.....	50
4.4. Варијабле мерене у студији.....	51
4.5. Статистичка обрада података.....	52
5. Резултати.....	54
5.1. Узорак.....	54
5.2. Социодемографске карактеристике узорка у акутној фази и ремисији.....	55
5.3. Преваленца депресивних симптома код одраслих пацијената оболелих од шизофреног поремећаја у акутној фази болести и ремисији.....	59
5.4. Клиничке карактеристике узорка у акутној фази и ремисији.....	61
5.5. Повезаност интензитета депресивних симптома са клиничким параметрима и психопатологијом, мереном психометријским инструментима клиничке процене (PANSS, CDSS, GAF, CGI, SUMD).....	63
5.5.1. Депресивна симптоматологија у акутној фази пацијената оболелих од шизофреније у односу на клиничке параметре у тренутку хоспитализације.....	63
5.5.2. Депресивна симптоматологија у фази ремисије пацијената оболелих од шизофреније у односу на клиничке параметре у тренутку хоспитализације.....	64
5.5.3. Депресивна симптоматологија у фази ремисије пацијената оболелих од шизофреније у односу на клиничке параметре на крају хоспиталног третмана.....	66
5.6. Заступљеност симптома на појединачним ајтемима CDSS скале.....	67
5.7. Корелација између депресивних симптома (CDSS) и друге симптоматологије или клиничких параметара.....	68
5.8. Предикторски фактори значајни за присуство симптома депресије код пацијената оболелих од шизофреног поремећаја.....	69
5.8.1. Предикторски фактори значајни за присуство симптома депресије у акутној фази код пацијената оболелих од шизофреног поремећаја...	69
5.8.2. Предикторски фактори значајни за присуство симптома депресије у фази ремисије код пацијената оболелих од шизофреног поремећаја.....	71

6. Дискусија.....	74
6.1. Повезаност социо-демографских параметара са присуством депресивних симптома код оболелих од схизофреног поремећаја.....	74
6.1.1. Карактеристике узорка по полу и старости.....	74
6.1.2. Карактеристике узорка према животу у заједници и свакодневном контакту.....	75
6.1.3. Карактеристике узорка и суицидности.....	77
6.1.4. Карактеристике узорка и брачног статуса.....	80
6.1.5. Карактеристике узорка и родитељства.....	82
6.1.6. Карактеристике узорка и проблеми у трудноћи мајки.....	83
6.1.7. Карактеристике узорка и других параметара.....	84
6.2. Преваленца депресивних симптома код одраслих пацијената оболелих од схизофреног поремећаја.....	85
6.2.1. Акутна фаза болести.....	85
6.2.2. Ток лечења и фаза ремисије.....	88
6.3. Повезаност интензитета депресивних симптома са клиничким параметрима и психопатологијом, мереном психометријским инструментима клиничке процене (PANSS, CDSS, GAF, CGI, SUMD).....	90
6.3.1. Поређење депресивне и недепресивне групе пацијената у односу на психометријске инструменте клиничке процене.....	90
6.3.2. Корелација CDSS скале у односу на друге психометријске инструменте клиничке процене.....	92
6.4. Предикторски фактори депресивних симптома у акутној фази и ремисији...	93
6.4.1. Увид.....	94
6.4.2. Брачни статус и родитељство.....	96
6.5. Ограничења истраживања.....	97
6.6. Значај истраживања.....	99
7. Закључак.....	100

Литература

Прилози

1. УВОД

Схизофренија је тешка ментална болест која се појављује у око 1% становништва. Болест уобичајено почиње у адолесценцији или млађој одраслој доби, са подједнаком заступљеношћу међу половима. Термином схизофренија обухваћена је релативно хетерогена група клиничких облика болести. Ипак, у већини случајева, схизофренија је хронична болест рекурентног тока, коју карактеришу измене акутних епизода и деломичних или комплетних ремисија.

Епидемиолошка истраживања показују да је преваленца схизофреније приближно једнака у свим деловима света. У урбаним срединама, учесталост схизофреније је нешто већа међу припадницима ниже социоекономске класе. Већа је и учесталост схизофреније међу самцима што може бити учинак саме болести или прекурсора болести на социјално функционирање (1).

У акутној фази схизофренију карактерише постојање позитивних, негативних, когнитивних, дезорганизованих, емоционалних и моторних симптома који узрокују значајну дисфункционалност на социјалном и радном плану. Ова дисфункционалност, међутим, може се протезати и на период ремисије, па тако типичан пацијент оболео од схизофреније може бити емоционално дистанциран, лошије интегрисан у друштво, често незапослен или запослен на радном месту нижег статуса у односу на свој степен едукације.

Лечење схизофреније је комплексно, као и што је то и сама болест. Темелј лечења чине антипсихотици, уз психолошке и социјалне методе лечења. Упркос значајном напретку психофармакологије и развоју антипсихотика, процењује се да тек око 20-30% болесника повољно реагује на лекове и наставља да живи као пре болести,

у око 20-30% заостају умерено изражени симптоми шизофреније, а у око 40-60% болесника шизофренија значајно смањује квалитет живота (2). То указује и на потребу других терапијских опција и рехабилитацијских поступака.

1.1. Историјат концепта

Упркос чињеници да је шизофренија детаљно истраживана и описивана у прошлом веку, прецизна клиничка природа овог менталног поремећаја и даље је остала недефинисана. Многи фактори су утицали на промене у концептуализацији шизофреније током историје. Они укључују генерације нових истраживања, нових података, доступност специфичних третмана или недостатка истог, поремећаје од којих треба разликовати шизофренију, и преиспитивање клиничких дилема тог периода.

Наша садашња концептуализација шизофреније потиче из радова Kraepelin-а 1919. године (3), Bleurela 1911. године (4) и Schneider-а 1959. године (5). Разлике у њиховим идејама о базичној природи ове болести узроковале су разлике у дефиницијама шизофреније током прошлог века. Кататонију и хебефренију као дистинктивне категорије менталне детериорације (деменције) дефинисали су Hecker 1871. године (6) и Kahlbaum 1874. године (7). Falret 1854. године претходно је описао *folie circulaire*, тј. садашњи биполарни поремећај (8).

Kraepelin је уочио да постоји сличност између особа са кататонијом, хебефренијом и параноидном деменцијом, на основу тога што почињу у адолесценцији или раном одраслом добу са тенденцијом ка погоршању, и крајњим исходом у виду деменције (3). Он је одвојио овај поремећај назвавши га *dementia praecox*, од

циркуларног лудила које је он назвао манично депресивно лудило. Kraepelin је веровао да шизофренија представља јединствену болест са једном етиологијом и дефинисаном патологијом. Идентификовао је шизофренију на основу настанка (у адолесценцији или раном одраслом добу), току (хроничном или детериорирајућем) и исходу (сталних и општих погоршања у менталним функцијама).

Eugen Bleuer је дефинисао скуп базичних или фундаменталних симптома које он сматра јединственим за шизофренију и који се увек појављују у овој групи болести (4). Он је установио да су ток и исход променљиви. Веровао је да је суштина шизофреније слом различитих психичких функција које води до њених фундаменталних симптома у виду губитка асоцијација, инконгруентног афекта, амбиваленције и аутизма. Поменути симптоми су Bleuer-ова 4А који данас представљају негативне симптоме шизофреније. Веровао је и да постоје и блажи случајеви шизофреније попут једноставне шизофреније чиме су значајно проширене границе овог поремећаја.

Jaspers је веровао да је оштећење способности емпатичке комуникације основни дефект шизофреније и да је немогућност разумевања искуства индивидуе, јединствена карактеристика шизофреније (9). Операционализујући овај концепт Kurt Schneider је дефинисао 11 симптома првог ранга који су проглашени патогномоничким – ови симптоми се односе на оно што данас зовемо позитивним симптомима (5). Временом, елементи неразумљивости и Schneider-ов нагласак на форми пре него на садржају приликом дефинисања психозе су избледели и ови симптоми нису били потврђени као специфични за шизофренију.

Међутим, постоје јасне разлике између поменута три становишта дефинисања шизофреније. Kraepelin није дао специфичне критеријуме за дијагнозу, али је нагласио ток и исход. Насупрот томе, и Bleuer и Schneider су понудили специфичне критеријуме,

мада су њихови критеријуми били врло различити и фокусирали се на различите аспекте болести. Тренутна дефиниција шизофреније у оквиру МКБ-10 (10) и DSM-IV-TR (11) укључује Краепелин-ову хроничност, Bleuer-ове негативне симптоме и Schneider-ове позитивне симптоме.

Пратећи еволуцију концепта шизофреније крајем XIX и почетком XX века, појављује се употреба термина „позитивно“ „негативно“ од стране Reynolds-a и Jacksona 1889. године, преко Crow-ових радова 1980-тих година, којима следе учења Andreassen-ове, Kay-a, Carpenter-a, Liddle-a и Stahl-a, који нас уводе у савремени приступ овом аспекту шизофреније кроз разматрања категоријалне и димензионалне егзистенције шизофрених подтипова.

Crow и сар. (12) су предложили поделу шизофреније на два синдрома која се биохемијски разликују: шизофренија тип I који подразумева позитивну, продуктивну форму код које постоји централан хипердопаминергичка хиперфункција. Шизофренија тип II је негативна или непродуктивна форма код које је смањена продукција допамина.

Nancy Andreasen (13) изводи једну од првих ревизија Crow-ове поставке и уводи скале за процену позитивног и негативног синдрома. На основу клиничких симптома шизофреније симптоме разврстава у три димензије: 1) психотичност (сумануте идеје и халуцинације); 2) дезорганизација (деорганизован говор, бизарно понашање и неодговарајући афект; 3) негативни симптоми (алозија, абулија, анхедонија, апатија).

Kay истиче (14), за разлику од Andreasen-a, да се негативни и позитивни синдром боље уклапају у димензионални него типолошки модел, из чега проистиче могућност истовременог појављивања. Применом Скале за процену позитивног и негативног синдрома у шизофренији, овај аутор истиче четири димензије

схизофреније: позитивни синдром, негативни синдром, екситација и депресивност. Плотирањем колерација међу доменима, Кау је развио „пирамидални“ модел, утврдивши јасну разлику између синдрома и типологије.

Радови Carpenter-а (15) су значајно допринели разумевању негативног синдрома и његове диференцијације на примарни од секундарног, док је Liddle (16) утврдио везу између облика церебралне активности са специфичном врстом симптома.

Актуелни петодимензионални модел који поред два дела позитивног и негативног синдрома, обухвата још три групе симптома: когнитивне, агресивне и анксиозно/депресивне симптоме, припадају Stahl-у (17). Постојање последње три групе симптома нису само патогномонични за схизофренију, али уз позитивну и негативну димезију они комплетно покривају сложену клиничку слику.

1.2. Клиничка слика схизофреније

Иако нема сагласности у вези са кључним критеријумима који морају да се задовоље како би се поставила коначна дијагноза схизофреније, постоји слагање око уопштених клиничких критеријума схизофреног синдрома. Схизофрене поремећаје карактерише разнолик сплет знакова и симптома који се најчешће класификују на позитивне, негативне, когнитивне, дезорганизоване, емоционалне и моторне симптоме. Поменути симптоми појављују се код различитих пацијената са различитим психопатолошким испољавањем, а зависе од тока и развоја болести.

Позитивне симптоме карактерише појачање или искривљавање нормалних психичких функција што доводи до нарушеног тестирања реалности, суманутих идеја и халуцинација. Дисторзија реалности обележава формални почетак схизофреније,

иако су патофизиолошки процеси могли да буду у току много пре, са почетком позитивних симптома у адолесценцији и раном одраслом добу. Изгледа да допаминергичка мезолимбичка хиперактивност стоји у основи позитивних симптома, који највише реагују на антипсихотике (18).

Негативни симптоми се сматрају смањењем нормалног функционисања. Карактерише их постојање тзв. А симптома: 1) афективна заравњеност; 2) алогија – смањена продукција мисли и говора; 3) аволиција – одсуство усмерених, сврсисходних радњи; 4) анхедонија – немогућност доживљаја задовољства; 5) поремећај пажње (енгл. аттентион); 6) аутизам – социјално повлачење. Наведени симптоми су међу карактеристичним симпомима (критеријум А) у DSM-IV-TR критеријима за схизофренију (11). Како одређени етиолошки фактори могу допринети експресији негативних симптома у контексту схизофреније, веома је битно да се разликују примарни од секундарних негативних симптома (19). Примарни негативни симптоми су интринзички аспект схизофреније, перзистирају и повезани су с лошијим клиничким исходом. Секундарни негативни симптоми узроковани су спољашњим факторима повезаним са схизофренијом, као што су срединска депривација, третман антипсихотицима и депресија. Стварање концепта негативних симптома значајно је због тога што су они већ од Блојлера препознати као патогномонични за схизофренију и они су ти који највише оштећују болесника (20). Повезани су с лошијом прогнозом и дужим хоспитализацијама (21). Патофизиологија негативних симптома је недовољно схваћена (1), а негативна форма схизофреније остаје релативно отпорна на терапију (22). Иако су у својој клиничкој презентацији мање драматични него позитивни симптоми, управо негативни симптоми (уз когнитивне) детерминишу функционисање болесника и исход болести.

Когнитивни симптоми подразумевају оштећење пажње, вербалне флуентности, памћења и извршних функција, радне меморије, апстрактног мишљења, решавања проблема, разумевања социјалних интеракција. Болесничко мишљење је нефлексибилно, а смањена је способност решавања проблема, разумевања ставова других људи и учења из искуства (1). У основи ових симптома лежи нарушеност неурокогниције и социјалне когниције. Поремећаји у социјалном функционисању, који укључују комуникацију са другима, одржавање функционисања на радном месту и функционисање у заједници су, евидентно редуковани код пацијената оболелих од шизофреније. Емоционална и социјална перцепција, теорија ума и атрибуциони стил, саставни елементи социјалне когниције су редукованог функционисања у шизофренији (23). Интензитет когнитивних оштећења главна је детерминанта опште нефункционалности (1).

Оштећења у доживљавају и експресији емоција је често обележје шизофреније које може неколико година претходити почетку шизофреног поремећаја (24). Супротно негативним симптомима, пацијенти оболели од шизофреније чешће манифестују емоционалне симптоме и имају појачано емоционално узбуђење и реактивност, у склопу са позитивним симптомима - феномен назван “емоционални парадокс” шизофреније (25). Депресивно расположење, анксиозност, осећање кривице, напетост, иритабилност и забринутост често прате шизофренију.

Пацијенти оболели од шизофреније могу манифестовати абнормалности и у степену и у природи психомоторне активности (26). Успореност психомоторне активности честа је код шизофреније (27), различито је повезана са негативним и депресивним симптомима и указује на лош исход (28). Појачана моторна активност, често очигледно бесциљна, чешће је повезана са погоршањем позитивних симптома.

Поред наведених кластера симптома недостатак увида је важно обележје схизофреније (29) и велика већина пацијената са схизофренијом или верује да нема никакав поремећај, или признаје симптоме али их погрешно објашњава другим узроцима, или поричу било какву потребу за третманом (29, 30). У складу са анозогнозијом у другим неуролошким поремећајима (31), постоје покушаји да се објасни неуробиолошка основа недостатка увида у болест код особа оболелих од схизофреније, а што има за циљ интеграцију неуробиолошких и психолошких налаза.

1.3. Дијагностички критеријуми схизофреније према МКБ–10 и DSM–IV

Упркос великом броју неуробиолошких истраживања до данас није пронађен сигуран биолошки маркер или лабораторијски тест који би био патогномоничан за дијагностику схизофреније или њено искључење. Док се такви тестови не открију и даље ће се дијагноза постављати на основу међународно усаглашених критеријума. Актуелно се примењује десета ревизија Међународне класификације болести - МКБ-10 (10) и четврто издање Дијагностичког и статистичког приручника за менталне поремећаје Америчког психијатријског удружења - DSM-IV (11) и, од недавно пето издање Америчког удружења – ДСМ-5 (32).

Критеријуми у МКБ-10 и DSM-IV су слични у многим важним деловима, али нису идентични. Према дефиницији схизофреније из МКБ-10 захтева се само једномесечно трајање поремећаја, а не тражи се постојање оштећења у функционисању. Будући да критеријуми МКБ-10 класификације допуштају дијагностиковање схизофреније само ако симптоми трају месец дана, већина случајева схизофрениформног поремећаја из DSM-IV дијагностикује се у МКБ-10 као схизофренија

Дијагностички критеријуми схизофреније према МКВ-10

За постављање дијагнозе схизофреније је потребан један врло јасан симптом, или два уколико су мање јасни, из доле наведених група од а) до д), или да симптоми из бар двеју група означених под е) и и) буду јасно изражени у периоду од месец дана или дуже.

Један симптом од а до д:

- а) ехо мисли, наметање, одузимање мисли или емитовање мисли;
- б) сумануте идеје управљања, утицаја или пасивности, које се односе на тело и покрете удова, или на специфичне мисли, поступке или осећаје; и суманута перцепција;
- ц) акустичке халуцинације које коментаришу болесничково понашање, или међусобно разговарају о њему, или друге врсте халуцинаторних гласова који потичу из неког дела тела.
- д) Трајне сумануте идеје друге врсте, културално непримерене и сасвим немогуће као, на пример о верском или политичком идентитету, о надљуској моћи и способностима (нпр. способност управљања метеоролошким појавама или комуницирање са ванземаљцима);

Два симптома од е до х

- е) постојане халуцинације било ког модалитета, праћене пролазним или полуобличеним суманутим идејама без јасне афективне пратње;
- ф) прекиди мисли или убацивање у ток мисли, неповезан говор, или неологизми;
- г) кататоно понашање као нпр. узбуђење, воштана савитљивост, негативизам, мутизам и ступор;
- х) "негативни" симптоми као што су изразита апатија, оскудан говор, заравњеност или несклад емоција, што обично узрокује социјално повлачење и пад социјалне

ефикасности. Мора бити јасно да није реч о последици депресије или антипсихотичне терапије.

и) доследна промена укупног квалитета неких аспеката личног понашања које се изражава као битан губитак интересовања, бесциљност, пасивност, заокупљеност собом и повлачење из друштва.

МКВ-10 класификациони систем разликује и форме шизофреније: параноидну шизофренију (F20.0), хебрефену шизофренију (F20.1), кататону шизофренију (F20.2), недиференцирану шизофренију (F20.3), постшизофрену депресију (F20.4), резидуалну шизофренију (F20.5), једноставну шизофренију (F20.6), другу шизофренију (F20.8) и неспецификовану шизофренију (F20.9).

Стања која одговарају захтевима у погледу симптома, а која трају длаће од месец дана дијагностикују се као акутни шизофрениформни психотични поремећај са шифром F23.

Дијагностички критеријуми шизофреније према DSM-IV

Дијагностички приручник Америчке психијатријске асоцијације укључују одреднице тока и прогнозе поремећаја, који клиничарима дају више опција и предлажу корисна клиничка решења.

А: Карактеристични симптоми

1. суманутости,
2. халуцинације,
3. дезорганизовани говор,
4. кататонно или дезорганизовано понашање,
5. негативни симптоми.

За дијагнозу су потребна најмање два симптома од којих је сваки присутан значајан део времена током једномесечног периода, а довољан је само један од симптома ако су суманутости бизарне или су присутне халуцинације које се састоје од гласова који међусобно разговарају или коментаришу пацијентово понашање.

Б: Социјалне/радне сметње

Једно или више важних подручја деловања као што су рад, међуљудски односи или брига о самоме себи, током значајног дела времена од почетка поремећаја, значајно су испод нивоа постигнутог пре почетка болести (или ако је поремећај започео у детињству или адолесценцији, немогућност постизања очекиваног степена међуљудских, школских или радних достигнућа).

Ц: Трајање

Трајни знакови поремећаја јављају се барем током 6 месеци. То шестомесечно раздобље мора укључивати најмање месец дана (или краће ако су успешно лечени) симптоме који задовољавају критеријуме А (тј. симптоме активног стадијума) и може укључивати раздобља продромалних или резидуалних симптома. Током ових продромалних или резидуалних периода, знакови поремећаја могу се карактерисати само негативним симптомима или с два или више симптома који су наведени у Критеријуму А, али у слабијем облику (нпр. чудна уверења, необична опажајна искуства).

Д: Искључење схизоафективног поремећаја и поремећаја расположења

Схизоафективни поремецај и поремећај расположења с психотичним обележјима

одбацују се: (1) ако се депресивне, маничне или мешане епизоде не јављају истовремено са симптомима активног стадијума; или (2) ако се епизоде симптома поремећаја расположења јављају за време симптома афективног стадијума, а њихово укупно трајање кратко је у односу на трајање активног и резидуалног стадијума.

Е: Искључење злоупотребе психоактивних супстанци/општег здравственог стања

Поремећај не настаје због непосредног физиолошког утицаја (психоактивне) супстанце или општег здравственог стања.

Ф. Веза са первазивним развојним поремећајем

Ако у анамнези постоји аутистични поремећај или неки други первазивни развојни поремећај, додатна дијагноза схизофреније даје се једино ако су упадљиве суманутости или халуцинације присутне барем месец дана (или краће, ако су успешно лечене).

DSM-IV класификациони систем разликује параноидни, дезорганизовани, кататони, недиференцирани и резидуални тип схизофреније.

Дијагноза краткотрајног психотичног поремећаја је прикладна када симптоми трају најмање један дан, али мање од месец дана и када пацијент није достигао преморбидни ниво функционисања, уз преципитирајући трауматични догађај.

1.4. Утицај шизофреније на индивидуални квалитет живота и на друштво у целини

Схизофенија је један од највише онеспособљавајућих психијатријских поремећаја и има значајан утицај, како на оболеле, тако и на њихове породице. Друштвене последице шизофреније су непропорционално велике у поређењу са њеном преваленцом која је 1%, због више удружених функционалних оштећења, и променљиве и делимичне ефикасности актуелно доступних третмана (33). Схизофренија је значајно повезана са изгледима да особа буде незапослена и бескућник - иако су постотци зависни од контекста, тек мање од једне петине оболелих је запослено. Око две трећине оболелих није никад било у браку, а смањен контакт са породицом и постојање малог броја пријатеља карактерише већи део њиховог живота. У поређењу са породицама оболелих од других хроничних болести, породице шизофрених пацијената имају мању подршку социјалне мреже и стручњака. И субјективни и објективни аспект индивидуалног квалитета живота и степен тешкоћа породице, значајно су повезани са доступношћу третмана, квалитетом социјалне подршке, финансијским стањем и блиским везама.

Истраживања недвосмислено доказују да је врло распрострањена стигматизација особа са менталним поремећајима те да велик број различитих социокултуралних заједница има предрасуде и негативне ставове наспрам особа са душевним сметњама (34).

Giorgianni (35) наводи како се и данас, у развијеним и неразвијеним земљама ,стигматизирани особе осећају заробљене између осећаја срама и неодобравања друштва на начин којим се значајно утиче на њихов квалитет живота и смањују се могућности за опоравак. Стигматизација значајно утиче на систем здравствене заштите и доводи до

касног препознавања и дијагностиковања болести, слабијег терапијског учинка и подстиче стрес који још више угрожава здравље појединца .

Према Вугнеу (36), особе са душевним сметњама имају два проблема: болест као први проблем те срам и предрасуде које та болест доноси - као други проблем. Особе са менталним поремећајима, а нарочито оболели од схизофреније, посматрају се кроз негативне стереотипе који умањују снагу појединца и чине га мање вредним у виђењу других. Али стигма није само негативан доживљај настао темељем стереотипних ставова, већ и искључивање особа из разних сегмената друштва у целини. Утицај стигме осећа се у директној међусобној комуникацији са оболелом особом, али и у другим социјалним окружењима: упородице, суседству и локалној заједници, на радном месту, у едукативним институцијама, у систему здравствене заштите, као и у правном систему.

Према Sartorius-у (37), стигма ствара зачарани круг дискриминације и социјалног искључивања особа са менталним поремећајима. Стигма представља највећу препреку у квалитету живота особа са менталним поремећајима и њихове породице, чак и много већи препрека од саме болести. С обзиром на то да већина људи са менталним поремећајима лече у заједници, негативни ставови јавности могу имати последице на оболеле и њихове породице (38). Као последица стигме резултира незапосленост, нерешено стамбено питање, недостатак поверења у људе са менталним поремећајима и сиромашна социјална подршка, што ствара баријеру лечења и опоравак особа са менталним поремећајем, чиме се утиче на дугорочну прогнозу и доприносе мањој могућности адаптације и социјалном искључењу особа са менталним поремећајима (39). Стигма такође негативно утиче на односе унутар породице особа са менталним поремећајима, али и смањује социјалну интеракцију у покушају да сакрије болест од знања других .

1.5. Исход и ток болести

Исход болести представља мултидимензионални конструкт у контексту схизофреније и обухвата различите аспекте психопатологије, социјалног функционисања и квалитета живота. На исход схизофреније утиче неколико фактора, укључујући околности под којима се болест развија, карактеристике болести, преморбидну личност и способности особе у време почетка болести, доступност третмана, социјално окружење и факторе околине. Ток схизофреније постао је мање злоћудан током последњег века, са великом пропорцијом пацијената који показују бенигни исход. Третман антипсихотикама и психотерапија доприносе бољем исходу. Исход је бољи у западним земљама, иако је веродостојност ових разлика у исходу доведена у питање. Предиктори за бољи исход укључују акутан почетак болести, боље преморбидно функционисање, боље когнитивно функционисање, одсуство злоупотребе супстанци, женски пол и каснији почетак болести (3).

2. ДЕПРЕСИЈА У СХИЗОФРЕНИЈИ

2.1. Парадигма преклапања афективног и шизофреног спектра

Крајем XX века постало је јасно да чиста дихотомија између шизофреније и афективних поремећаја, који представљају главне и класичне стубове идиопатских и ендогених психоза, није могућа. Ово сазнање није ново јер га је још Крепелин, творац дихотомног система класификације, у својим каснијим радовима је описао (40).

Управо увођење дихотомије при дијагностиковању менталних поремећаја довела је до примене дијагностичког редукционизма. Психијатријске дијагнозе су организоване на хијерархијски начин од Jasper-а (1913) у којима постављена дијагноза искључује симптоме више хијерархијски постављених, а обухвата симптоме ниже постављених дијагноза (41). Овим категоријалним начином било је искључено постојање других психијатријских синдрома у оквиру шизофреније. Хијерархијски систем је формализовала DSM-III класификација (1) инкорпоришући различите факторе искључења, нарочито за шизофренију, што је искључило појаву других психијатријских синдрома у оквиру шизофреније. DSM-IV је омогућио примену више дијагноза увођењем пет осовина, отварајући врата психијатријском коморбидету. Остаци хијерархијског модела остају и даље присутни у DSM-IV због немогућности постављања јасних демаркационих линија између психијатријских поремећаја, тј. нозолошких ентитета (42).

Средином и крајем XX века развија се димензионални приступ (тј. мултидимензионални спектар) који импликује постојање градација болести које иду од униполарне депресије, преко биполарно афективног поремећаја и шизоафективне психозе, до шизофреније, тј. психотичног континуума (43). Овакав приступ делимично задовољава

потребе клиничке праксе, али се јавља проглем јасне дистинкције између поменутих поремећаја што се реперкутује и на избор терапије. Присталице димензионалног приступа на основу најновијих налаза у фундаменталним наукама и преклиничким студијама, попут нерохемије, неуроимицинга, епидемиологије, психофармакологије, генетике и неурокогнитивних студија наводе “постојање једне болести са различитим спектром симптома и њихових интензитета” (44).

До данас је остало неразјашњено питање да ли су депресивни симптоми у шизофренији део богатог мозаика психопатологије шизофреније која обухвата позитину, негативну и депресивну симптоматологију или је у питању постојање-коегзистирање два одвојена концепта у оквиру коморбидитета.

Због нејасног положаја депресије у шизофренији Bartles и Drake су још 1988. године предложили да се депресија у оквиру шизофреније разврста у три подгрупе: 1) депресивни симптоми настали секундарно суперпоновањем органске факторе; 2) “неорганска” депресија као интегрални део акутне психотичне епизоде и 3) депресивни симптоми који нису временски везани за акутну психотичну епизоду, већ симптоми који се јављају у виду продрома, у постпсихотичном интервалу као и симптоми који својим особинама подсећају на негативне симптоме шизофреније (45).

Међународна класификација болести МКБ-10 (10) препознаје коегзистирање шизофреније и депресије у две категорије: постшизофрену депресија и депресивни тип шизоафективног поремећаја. Овим је сужена палета, с обзиром на постојање депресивне симптоматологије ван ова два ентитета. Дијагностички и статистички приручник DSM-IV (11), у свом апендиксу препознаје постпсихотични депресивни поремећај у шизофренији.

Критеријуми оба система везани су за постпсихотичну депресију, релативно су слични и искључују појаву депресије у акутној психотичној епизоди. DSM-IV искључује депресивну епизоду која може бити слична или узрокована нежељеним ефектима лека или негативним симптомима. Главна разлика између ова два класификациона система је у томе што у МКБ-10 постпсихотична депресија може да се дијагностикује у временском интервал од 12 месеци након психотичне епизоде, док у DSM-IV класификацији временског ограничења нема. Bressan и сар (46) који су поредили ова два класификациона система у дијагностиковању постсхизофрене депресије, дошли су до закључка да депресивна епизода у шизофренији није ограничена на прву годину од појаве психотичне епизоде и да временска релација не треба да се узима у обзир (46).

Критеријуми МКБ-10 недвосмислено искључују постојање коморбидитета шизофреније и депресије. Уколико постоји мешано стање, треба поставити једну дијагнозу и то ону са израженијим симптомима (10).

2.2. Схизоафективни поремећај

Клиничко искуство и велики број студија показао је преклапање између шизофреног и афективног поремећаја. Kasanin тако 1933. године први дефинише концепт шизо-афективне психозе, која до данашњих дана доводи до низа научних расправа око нозолошког статуса и јасног дефинисања (47). Историјски гледано, шизоафективни поремећај није конципиран само као постојање косиндрома или коморбидитета, већ је резултат етиопатогенетског процеса амалгамације шизофреније и афективног поремећаја, подржане на почетку епидемиолошким, а касније генетским и другим

истраживањима. У Међународној класификацији болести МКБ-9 схизоафективни поремећај био је субкатегорија схизофреније, да би убрзо у МКБ-10, као и у DSM-IV ова поремећај дефинисан као засебна дијагностичка категорија (11).

У МКБ-10 је конципиран депресивни тип схизоафективног поремећаја. Тачком пресека морају да коегзистирају депресивни и схизофрени симптоми, али уз одсуство испуњавања свих критеријума за депресивну и схизофрену епизоду. Традиционално схизоафективни поремећај је синдромски спој двеју болести, а не коморбидитет два одвојена ентитета, тј. болести. Коморбидитет у МКБ-10 и DSM-IV подразумевао би формалистички у тачки пресека, испуњење свих критеријума обеју болести у исто време, тј. коморбидитет депресивне и схизофрене епизоде одвојене од схизоафективног поремећаја. Симптоми обеју дијагностичких категорија морају бити присутни у истој епизоди чиме се аутори класификације ограђују од чињенице да се ради о животној дијагнози већ се говори о епизоди актуелног менталног поремећаја.

2.3. Епидемиологија симптома депресије у схизофренији

Пацијенти оболели од схизофреније имају повишени ризик настанка депресије током живота у односу на општу популацију. Депресивни симптоми се могу опсервирати у свим фазама схизофреније, тј. у продромалној фази, акутном релапсу, постпсихотичном периоду и током ремисије (48).

Подаци преваленце могу варирати због самог тока болести, врсте студије која је примењивана (студија пресека/лонгитудинална), примењених скала, дијагностичких

критеријума као и чињенице да ли су праћени депресивни симптоми, депресивни синдром или депресивни поремећај као целина (49).

Опсег пацијената оболелих од шизофреније који испољи депресивне симптоме у току живота креће се од 25-80% (50). Преваленца је, према истраживањима, најмање од 7-30% до 33-75% (29). Па ипак, преглед Siris-а и Bench-а свих дотадашњих истраживања показују средњу стопу од 25 % (51).

Депресивна симптоматологија је заступљенија у акутној фази у односу на ремисију. У акутној фази болести преваленца иде најниже од 20% до највише 80% (52). Нижа преваленца утврђена је у хроничној фази болести и креће се од 4% према Adington-у (53) до 15% код хоспитализованих пацијената са хроничном болешћу (54). Овакав налаз навео је неке ауторе на закључак да постоји специфичан однос између афективних симптома и позитивних симптома шизофреније.

Jablensky и сар. (55) су на основу логитудиналне двогодишње студије Светске здравствене организације у чије истраживање је било укључено десет земаља, утврдили стопу од 16% пацијената са депресивном епизодом. У кохорти Светске здравствене организације 1973. године (56) са дијагнозом шизофреније према тадашњој МКБ-8 класификацији, 17% пацијената имало је депресивну епизоду након 2 године праћења (57) и 15% након периода од 5 година (58).

Током стабилног периода у шизофренији Bressan је 2003. године на узорку од 80 клиничких пацијената у стабилној ремисији утврдио преваленцу од 16,3% са јасном великом депресивном епизодом према DSM-IV критеријумима (46).

На основу наведеног, наглашени депресивни симптоми присутни су код већине схизофрених пацијената у неком периоду болести, много су озбиљнији код оних са коморбидним поремећајем злоупотребе психоактивних супстанци, могу се јавити у свакој фази болести, повећавају се током акутне психотичне егзецербације и делимично нестају паралелно са психотичним симптомима, а доприносе тежини схизофрене болести (54, 55).

2.4. Диференцијална дијагноза

Диференцијација депресије у оквиру схизофреније од других симптома и синдрома некад може бити отежана због сличности са другим синдромима и симптомима (59). Од великог је значаја направити адекватну делинеацију и утврдити дијагнозу због различитог терапијског приступа овим стањима.

2.4.1. Соматски фактори

Siris и Bench су се детаљно бавили диференцијалном дијагностиком депресије у схизофренији и утврдили да органски и соматски фактори који доводе до депресије код здравих појединаца подједнако доприносе и појави депресије у схизофренији (51).

Соматске болести које се доводе најчешће у везу са депресијом су: “анемије, карциноми, метаболички поремећаји, поремећаји ендокриног система, инфективне болести, кардиоваскуларне и неуролошке болести” (51). Јатрогено узрокована депресија може настати применом одређених лекова попут кортикостерода, бета блокатора, калцијум блокатора, аминофилина, нестероидних антиинфламаторних лекова, леводопе, метилдопе, алфа интерферона, итд. Маладаптивно понашање које се карактерише злоупотребом алкохола и психоактивних супстанци, може довести до фенокопије

депресије. У скорој прошлости нова политика забране узимања кофеина и пушења у институцијама, доводиле су се у везу са појавом стања која личе на депресију (60).

2.4.2. Негативни симптоми схизофреније

Негативни симптоми схизофреније могу имати експресију сличну депресији у схизофренији (13). Симптоми попут анергије, анхедоније, алогије, апатије и социјалног повлачења, као и биолошки симптоми инсомнија и ретардација, заједнички су за негативне симптоме и суперпонован депресивни поремећај.

Главни делинеациони феномен између депресије и негативних симптома према Siris-у је „blue mood“, тј. изражено субјективно осећање нерасположења у односу на затупљеност афекта који доминира код негативних симптома, уз осећање кривице и суицидне мисли (61). Слично наводи Sands (62) да у диференцијалној дијагнози треба узети у обзир поред тужног или „blue mood“ расположења, губитак самопоуздања, осећање кривице и песимизам.

Пошто је анхедонија сврстана као негативни симптом у оквиру схизофреније, а са друге стране је и маркер депресивности, Joiner је показао да се анхедонија много више односи на депресију у односу на схизофренију, што треба имати у виду као још један делинеациони фактор (63).

2.4.3. Антипсихотикама узрокована дисфорија

Полазећи од основних начела неуронаке, крајем XX века обављено је неколико истраживања који су се бавили проучавањем утицаја антипсихотика на појаву депресије. Полазна основа био је главни постулат да применом антипсихотика прве генерације

долази до блокаде допаминских D2 рецептора и у неуралним круговима за награду. Овакава блокада углавном доводи до појаве анхедоније, а сматрало се да последично, можда, доводи и до депресије (64, 42). Каснијим истраживањима у којима је праћена преваленца депресије код особа са антипсихотичном и без антипсихотичне терапије није утврђена разлика. Углавном се радило о погрешном дијагностиковању, односно о лековима узрокованој акинетичкој дисфорији.

Voruganti и Award показали су да дисфорија и екстрапираמידални симптоми настају као последица блокаде допаминергичких D2 рецептора, али је неуроанатомски супстрат различит. Код дисфорије блокада D2 рецептора је на нивоу нуклеус акумбенса, док је код екстрапираמידалне симптоматологије на нивоу нигростријатног пута, са закључком да дисфорија није део екстрапираמידалне симптоматологије, али да обе појаве настају лековима узрокованом блокадом допаминских рецептора (65).

2.4.4. Антипсихотицима узрокована акинезија

Антипсихотицима узрокована акинезија карактерише се редуцијом вољне и аутоматске моторике узроковане блокадом допаминергичких рецептора на нивоу субкортикалних сивих маса. Уколико је повезана са „blue mood” (субјективним доживљајем нерасположења), социјалним повлачењем, осећањем кривице и анхедонијом, онда врло често може бити погрешно дијагностикована и третирана као депресија. Диференцијална дијагноза може бити постављена „ex iuvantibus” применом антихолинергика (49).

2.4.5. Антипсихотицима узрокована акатизија

Антипсихотицима узрокована акатизија сврстава се се у хиперкинезије екстрапирамидалног порекла, који се испољава израженим моторним немиром. У класичној клиничкој слици лако се дијагностикује у односу на депресију у схизофренији. Уколико се јавља у дискретном облику праћеном дисфоричним расположењем и/или унутрашњим напетосту и немиром, може бити погрешно дијагностикована као агитирана депресија или проглашена погоршањем основне болести (49). Дисфорија у оквиру акатизије углавном је праћена повишеном говорљивошћу или лутањем (66), а може бити повезана и са повишеном инциденцом суицидних идеја и намера (67). Слично као код акинезије, диференцијална дијагноза између депресије и акатизије може бити постављен применом бензодиазепина или бетаблокатора.

2.4.6. Реакција на разочарање или стрес

Увид у болест и њен ток код пацијената оболелих од схизофреније може да доведе до разочарања и песимизма. Уколико постоје и проблеми у виду сиромаштва комуникације и интерперсоналних односа, поменути когнитивни обрасци могу бити интензивнији уз стимулацију маладаптивних стилова понашања. Такви догађаји у многоструним могу отежати диференцијалну дијагнозу у односу на депресију.

Акутна реакција разочарања је декланширана неким стресним догађајем и траје од неколико дана до неколико недеља. Хронично осећање разочарања познато као синдром деморализације (68, 69) понекад је тешко разликовати у односу на депресију. Континуирано осећање обесхрабрености и разочарања доводи до осећања немогућности постизања адекватног и задовољавајућег живота. Емпиријски је показано да особе оболеле

од шизофреније које имају доживљај мање контроле над својом болешћу чешће развијају депресију (70). Адекватно препознавање синдрома деморализације има круцијалну улогу у примени адекватног и правовременог психосоцијалног третмана и подршке.

2.4.7. Продром новог психотичног релапса

Истраживања продромалних симптома психотичног релапса недвосмислено су показала појаву симптома сличних депресији у препсихотичној фази егзацербације у виду анксиозности, повлачења, осећања кривице и стида, праћених дисфоријом (71). Хипервигилност и појачана интерпретативност представљају јасне знаке природе психотичног продрома. Према Siris-у појава симптома сличних депресији обично кратко претходи појави јасно изражених психотичних симптома у трајању од неколико дана до неколико недеља (59). Siris је сматрао, у складу са теоријом стрес вулнерабилности, да депресија може бити стресогени фактор који индукује појаву психотичног релапса.

Hefner је показао у великој ретроспективној студији да 81% свих пацијената током живота развије у једном тренутку депресивне симптоме у оквиру шизофреније, а 42% у иницијалној продромалној фази психотичног релапса (72).

2.4.8. Постпсихотична депресија

Након повлачења флоридне симптоматологије, пацијенти углавном губе снагу, вољу, постају лако заморљиви, заборавни и имају доживљај изолованости. То је период у којем су пацијенти највећи део времена поспани и везани за кревет. Клинички термин за ову појаву је први предложио Eissler 1951. године под називом "фаза релативне немости "

(73). После њега многи истраживачи који су истраживали ову појаву називали су је другим терминима - "анаклитичка депресија" (74), "депресивно–неурастенична фаза" (75) и "постпсихотична регресија" (76).

Mc Galshan и сар. 1976. године ово стање описали су као најсличније „ретардираној депресији” која се одликује осећајем празнине, губитка осећања, осиромашењем интерперсоналних односа уз сталне суицидне идеје и намере, што се доводи у корелацију са увидом у болест (77).

Године 1992. у МКБ-10 појам постпсихотичне депресије уводи се у класификациони систем, а потом и у DSM-IV.

2.4.9. Депресија у оквиру схизоафективног поремећаја

Граница дистинкције између „депресије у шизофренији” и „депресије у схизоафективном поремећају” је различита, сходно различитим дијагностичким схемама (78,79). Дебате постоје и данас, да ли схизоафективни поремећај треба да буде део шизофреније, део афективног поремећаја, део континуума између шизофреније и афективног поремећаја, истовремена појава две одвојене дијатезе или је од почетка погрешан концепт (80,81). Идеја о заједничком континууму који се протеже између шизофреније и афективних поремећаја лежи у генетским налазима, а мање у категоријалном приступу.

2.5. Клиничка симптоматологија

Током осамдесетих и деведестих година XX века, научници су се интензивније бавили истраживањем симптома депресије у схизофренији у покушају да конструишу јединствени нозолошки ентитет.

На основу интернационалне пилот студије Светске здравствене организације из 1973. године (82) која је истраживала схизофренију, утврђена су тада четири облика тј. синдрома. Први синдром представљао је депресивне суманутости и халуцинације које садже сумануте идеје кривице, хипохондричне и катастрофичне суманутости праћене халуцинацијама. Други синдром представљао је „једноставну“ депресију чију клиничку слику чине: субјективни доживљај депресивног расположења и неефикасног мишљења, осећање безнађа, суицидне идеје и/или намере као и опсервирана депресија. Трећи синдром чинио је скуп симптома карактеристичних за депресију: самооваловавање, идеје патолошке кривице, ослабљена перцепција и губитак афекта. Четврти депресивни синдром сачињавао је соматске колерате депресије: губитак тежине, губитак либида и терминалну инсомнију.

После тог истраживања Mc Glashan и сар. 1976. године описали су постпсихотичну депресију која је по њима најсличнија „ретардинарој депресији“ (77). Потом су Knights и Hirsch увели појам „откривена депресија“ (revealed depression) у акутним фазама схизофреније, чији флоридни симптоми се суперпонирају на депресивно расположење (83).

Упркос накнадним истраживањима јединствени нозолошки ентитет није дефинисан. Депресивни синдром који се појављује у лонгитудиналном току је

постпсихотична депресија која је укључена у листу дијагноза МКБ-10, а потом и у апендикс DSM-IV.

Gaebel и Wolwer су 2004. године након извесне паузе, поново вратили у фокус истраживања на депресију у схизофренији. Пратили су симптоме депресије у схизофренији али и у оквиру великог депресивног поремећаја, на основу субјективних и објективних оцена, бихејвиоралних посматрања и специјалних мерења реакција (84). Занимљиве налаз био је да је депресивна симптоматологија у схизофренији посебно повезана са субјективним доживљајем, док је у депресији повезана са објективним и субјективним налазима. У случају дебате око нозолошког ентитета депресије у схизофренији, изгледа да се депресивни симптоми више односе на субјективни доживљај афективне заравњености комбиноване са неспецифичним депресивним симптомима, а не попут класичних симптома у виду депресивног расположења или инхибиције. Закључак аутора био је да, пошто се депресија у схизофренији у односу на велику депресију не може диференцијално дијагностиковати на основу примењених објективних мерења, субјективни доживљај пацијента може бити од круцијалног значања за делиенацију сличних бихејвиоралних манифестација (85, 84).

Са феноменолошке тачке гледишта симптоми у оквиру депресије могу се пратити из три угла (86). Први угао је феноменолошка консеквенца или реакција на сазнање о оболевању од схизофреније, што је претходно поменуто као “хронична деморализација”. Главни симптоми су доживљај усамљености, немогућност интеракције са другима, истовремени осећај инфериорности и различитости од других, уз немогућност постизања животних циљева. Ово је концептуализовано претходних деценија губитком виталног

контакта са реалношћу (87), колапсом здравог разума (88) и проблемом контакта са другима (89).

Други угао подразумева депресију као инхерентан део схизофреније. Крепелинова запажања губитка воље и мотивације, Bleure-ови афективни симптоми апатије и индиферентности, као и пасивност су конститути схизофреније. Преклапање са негативним симптомима је евидентно (90), али то по себи не искључује и постојање депресије у оквиру схизофреније. У обзир се мора узети и вокабулар, тј. језичка баријера пацијената оболелих од схизофреније у преносу сопствених доживљаја.

Трећи угао односи се на депресију као одвојени ентитет од схизофреније, при чему би фокус онда био на диференцијално различиту феноменологију која се односи, пре свега, на психодинамику и структуру депресивног и схизофреног типа личности.

2.6. Ток и исход болести

Профил симптома депресије у схизофренији поред сличности са симптомима код пацијената са непсихотичним менталним поремечајима имају одређене специфичности.

Многи психијатри су после Блојлера сматрали депресију у оквиру схизофреније као добар прогностички знак. Новија истраживања то оповргавају. Појава депресивне симптоматологије доводи се у везу са повишеном стопом релапса (91), дужом хоспитализацијом (92), слабијим одговором на фармакотерапију (93), нарушеним социјалним активностима и суицидом, где је важан фактор ризика осећање безнађа (39). Поремећени интерперсонални односи, лош ниво функционисања уз нарушено физичко здравље могу бити повезани са сниженим нивоом мотивисаности за лечењем и узимањем

прописане терапије, што додатно доводи до повећања ризика од релапса, хоспитализације и егзарцербације симптома (94, 95).

Обимно истраживање Sands и Harrow-а из 1999. године који су лонгитудинално пратили ток болести седам и по година, показало је лошији свеукупним исход, нарушену радну способност, веће незадовољство и чешће суицидне тенденције код пацијената оболелих од шизофреније са депресивном симптоматологијом у односу на групу пацијената са схизоафективним поремећајем, пацијената са психотичном депресијом или непсихотичном депресијом (62). Упркос непостојању разлике у интензитету депресивних симптома између ових група, код пацијената са депресијом у шизофренији дошло је до лошијег постхоспиталног прилагођавања, мање запослености, више рехоспитализација и више психотичних декомпензација.

2.7. Неуробиолошки налази депресивних симптома у шизофренији

2.7.1. Неурокогниција

Савремено разумевање шизофреније као системског поремећаја укључује неуробиолошке, психолошке и социјалне факторе који утичу на почетак шизофреног поремећаја и његов ток. Урођене или стечене структуралне промене у мозгу потенцирају индивидуалне когнитивне абнормалности кроз дефицит у обради информација и у интеракцији са срединским факторима и трансформишу биолошку девијацију од норме до комплексне психотичне феноменологије.

Когнитивни дефицит у шизофенији сматра се тешким и дуготрајним, углавном независним проблемом у односу на антипсихотичну терапију (96), присутним у свим фазама болести (97). Когнитивна оштећења представљају важну улогу везану за диференцијалну дијагностику, успешност лечења, рехабилитацију и социјалну реинтеграцију (98).

Неурокогнитивна истраживања показала су дисфункцију и повезаност са депресијом у оквиру шизофреније. Kohler и сар. показали су слабост функција пажње (Continuous Performance Tests (CPT)- Testovi kontinuiranog izvođenja, компонента вигилности) код пацијената са шизофренијом и вредности скорa на Хамилтиновој скали за депресију - HAM-D \geq 18, са закључком да депресивно расположење, без обзира на етиологију, доводи до слабости функција пажње на нивоу фронталног кортекса као главног места за које се пажња везује (99).

Vrebion и сар. су истраживали дефицит вербалне меморије тј. фонемске флуентности на нивоу семантичких кластера. Њихови резултати су показали да депресија у шизофренији доводи до дефицита вербалне меморије уз закључак да је то оштећење последица депресије у шизофренији (100). Супротно њимс, Hill и сар. (101) истраживали су неурокогнитивна оштећења код три групе пацијената и то са непсихотичном униполарном депресијом, психотичном униполарном депресијом, групом оболелих од шизофреније (без симптома депресије) и контролном групом здравих. Когнитивни профил групе са непсихотичном депресијом знатно се разликовао од групе са психотичном депресијом и шизофренијом. Закључак је био супротан од налаза Vrebion-а и сар. да су психотични симптоми одговорни за неурокогнитивно оштећење у шизофренији.

Vozikas и сар. утврдили су позитивну корелацију когнитивног домена на Скали за процену позитивног и негативног синдрома шизофреније (PANSS) са егзекутивном функцијом, пажњом и вербалном меморијом (102). Негативни домен PANSS скале корелира са вербалном меморијом и аудитивном пажњом, док депресивни домен не показује корелације са неурокогнитивним тестовима. Овакав налаз навео је истраживаче на закључак да умерен однос између психопатологије и когнитивних дефицита, ако је повезан са шизофренијом, представља различите конструкте.

На основу новијих истраживања утврђена је релативна очуваност аутоматских когнитивних процеса, док су когнитивни домени који захтевају психофизички напор значајно оштећени (103). Међу последњим налазима је рад Мојса и сар. (104) чији резултати упућују да је у акутној фази шизофреније и депресије подједнако нарушено одржавање и преусмеравање пажње током психомоторних задатака, док су аутоматски процеси (радна меморија) очувани.

Упркос чињеници да постоји преклапање у когнитивним оштећењима између депресије и шизофреније, стварна граница преклапања и делинеације још увек остаје нејасна.

2.7.2. Неуроимицинг

2.7.2.1. Структурална истраживања

Упркос истраживањима депресивне симптоматологије у оквиру шизофреније која су углавном била епидемиолошка, мало има података о неуробиолошкој основи овог поремећаја. Истраживање Kohlera-а и сарадника магнетном резонанцом показало је да у

групи пацијената са интензивнијом депресивном симптоматологијом ($\text{HAMD} \geq 18$) у односу на групу са нижим интензитетом ($\text{HAMD} \leq 18$) и контролну здраву групу, имају већу билатералну запремину темпоралног режња (105). Овај налаз је идентичан код пацијента који болују од депресивног поремећаја.

Smith и сарадници утврдили су да пацијенти са првом епизодом шизофреније имају значајно већу запремину хипокампадне фисуре, што је било у позитивној корелацији са анксиозно-депресивном симптоматологијом од почетка настанка болести (106).

Главни налаз Salokangasa био је да пацијенти са првом епизодом шизофреније имају смањену запремину леве фронталне сиве масе у односу на групу пацијената са тешком психотичном или непсихотичном депресијом и здравим контролама (107). Пронађено је и да се запремина беле масе додатно разликује између групе пацијената са непсихотичном депресијом и групе са психотичном депресијом и шизофренијом, што представља значајан диференцијално-дијагностички маркер.

2.7.2.2. Функционална истраживања

Новије неуробиолошке теорије полазе од супстрата емоционалног процесирања и афективне регулације коју чине сложени емоционални кругови (108,109). Заједнички именитељ тих кругова чине префронтални кортекс (ПФК), антериорни цингуларни гирус (АЦГ), амигдала, инсуларни кортекс и хипокампус.

Применом позитрон емисионе томографије (PET scan), Kohler је открио да у групи са интензивнијом депресивном симптоматологијом ($\text{HAMD} \geq 18$) имају изражену

латеризацију, тј. значајно мањи интензитет метаболизма левог anteriорног цингуларног гируса (105). Ово истраживање потврдило је претходне налазе Bench-а и сарадника (110), што није изненађујуће с обзиром на улогу цингуларног гируса као дела лимбичког система у процесуирању емоција.

Истраживања монофотонском емисионом компјутерском томографијом (SPECT) показала су да већа блокада D₂ рецептора применом антипсихотика прве генерације може бити у вези са појавом депресивне симптоматологије (111). Слично раније истраживање депресивних симптома и пресинаптичке допаминске функције код пацијената оболелих од шизофреније који претходно нису били лечени антипсихотицима (“neuroleptic-naive”), утврдило је појаву депресивне симптоматологије код оваквих пацијената након примене антипсихотика, а што је повезано са слабом пресинаптичком допаминском функцијом (112). Ово је имало за резултат разматрања врсте антипсихотика и њихове примене.

PET scan код депресивних пацијената показао је смањење префронталног метаболизма (113), али у поређењу са пацијентима оболелим од шизофреније смањење је интензивније показано код пацијената оболелих од шизофреније у односу на депресивну групу (114, 115).

Проучавања на нивоу амигдала применом функционалне магнетне резонанце (fMRI) показала су да код пацијената оболелих од шизофреније не долази до активације амигдала приликом индукције расположења, у односу на здраву групу током које је дошло до активације у случају туге (116). Повишен регионални проток запажен је у амигдалама код депресивне групе (117), али не и код шизофреничне групе пацијената.

Новија морфолошка истраживања углавном су фокусирана на проучавање схизофреније и депресије као два одвојена и потпуно независна ентитета (118). Тако је применом PET-а утврђен патофизиолошки супстрат за униполарну депресију као и региони за предикцију одговора на терапију (119).

Кватитативна мета-анализ мождане активности у мировању, показала је хипоактивацију у схизофренији и хиперактивацију у великој депресији у вентромедијалном префронталном кортексу (120). Супротни поларитети и интензитети активности у ова два поремећаја у складу су са различитим вредностима самопроцене дисфункционалности пацијената.

Davidson је, полазећи од различитих нијанси функција које врше лимбичке структуре, покушао да разврста два подтипа депресије - тзв. anteriорни цингуларни гирус (АЦГ) подтип и префронтално кортикални (ПФК) подтип (121). Пацијенти код којих постоји дисфункција на нивоу префронталног кортекса имају егодистон доживљај конфликта између објективне реалности и њиховог емотивног стања (“знају да треба да раде, али не могу”) и они болују од депресије, тј. ПФК депресије. Код пацијената код којих постоји нарушена функција anteriорног цингуларног гируса постоји несклад између опсервиране реалности, доживљај је его синтон због унутрашње афективне заравњености што се доводи у везу са депресијом у оквиру схизофреније, тј. АЦГ подтипом.

Упркос великом броју истраживања патоанатомски супстрат депресивних симптома и схизофреније није још у потпуности расветљен.

2.7.3. Генетски налази

Последњу деценију идентификован је велики број гена кључних за функцију синапсе, чија би варијабилност била темељ патофизиологије схизофреног поремећај, доводећи до закључка да је схизофренија сложен генски поремећај синаптичког микроокружења и неуроразвојних процеса.

Налази породичних студија и студија близанаца показали су породичну повезаност између схизофреније и афективних поремећаја, потврђујући претпоставку заједничке генетске етиологије депресије и схизофреније (122, 123).

Молекуларне генетске студије усмериле су фокус на хромозом 4p, који је заједнички именитељ за униполарну депресију, биполарни афективни поремећај, схизоафективни поремећај и схизофренију (124). Студије генске повезаности указују, такође, на ген допаминског D-5 рецептора (124) и хромозома 8p (125).

Истраживања гена серотонинског транспортера (5-HTTLPR) су помало контрадикторна. Прва су навела истраживаче на закључак да не постоји веза у полиморфизму овог гена и симптоматологије у схизофренији (126), док то накнадно делимично оповргавају. Дистинкцијом самопроцене и клиничке процене схизофреније, полиморфизам гена 5-HTTLPR “ss” генотипа доводи се у везу са депресивним кластером у оквиру PANSS-а, за разлику од “ll” генотипа. Занимљиво је да у оквиру самопроцене није нађена разлика између генотипова (127).

Новије генетске студије показале су да се пацијенти са схизофренијом могу поделити у подгрупе на основу присуства или одсуства афективних симптома и њихових

типова, док обрнуто није показано за различите типове психотичних симптома. Показана је асоцијација између гена за гликопротеин М6А код пацијената оболелих од схизофреније саизраженим депресивним симптомима (128). Стресом регулисан гликопротеин М6А одговоран је за арборизацију дендрита нарочито на нивоу хипокампаалних неурона. Будућа истраживања те налазе треба додатно да потврде.

2.7.4. Епигенетски фактори

Знање о епигентеској регулацији и дисфункцији генске експресије експоненцијално расте у оквиру претклиничких и клиничких истраживања у психијатрији. Епигенетика проучава фенотип настао као продукт комбинације генетских фактора и фактора средине, а која не укључује промене на нивоу ДНК секвенце. Главни фокус је на регулаторним механизмима структуре и функције хроматина, ДНК метилацију и микро-РНК током нормалног и патолошког развоја и неуропластицитета (129). До сада су углавном истраживана депресија и схизофренија као одвојени ентитети у оквиру епигенетике.

Дајући предност неуродегенеративној теорији у етиологији схизофреније, рани талас епигенетских истраживања пост мортем мозга оболелих од схизофреније био је фокусиран на гене са критичном улогом у неуроразвоју као што је гликопротеин релин, важан за миграцију и позицију младих неурона (130), транскрипциони фактор SOX10 неопходан за производњу мијелина код олигодендроцита (131), и 67kDa глутамат декарбоксилаза (GAD1), као и синтезе ензима гама аминобутерне киселине (GABA) (132,133,134) који је неопходан за формацију неуралних инхибиторних кругова. Упркос доказаним позитивним корелацијама, некад епигентски налази немају везе са етиологијом

схизофреније већ једноставно начином живота, изложености медикаментима јер је показано да изложеност алкохолу (135), никотину (136), психостимулансима (137) и антипсихотицима (138,139) могу утицати на мождану ДНК метилацију и хистонску модификацију. То је навело на закључак да је за већину менталних поремећаја главно место у етиологији тачка пресека епигенетске дисрегулације и генске експресије. До сада је то најбоље показано на примеру епигенетске и генске регулације GAD1 гена (132) одговорног за продукцију GAD67, изофоне глутамат декарбоксилазе неопходне за продукцију GABA. Током развоја мозга у прве две деценије живота, генска експресија GAD1 у префронталном кортексу расте захваљујући „епигенетској декорацији” - повећању H3K4 метилације на GAD1 транскрипционом месту. Код оболелих од схизофреније ниво GAD67 mRNA снижен је у кортикалним неуронима као и дисрегулација GAD67 експресије (140). Употреба клозапина, али не и антипсихитика прве генерације (халоперидол) заједно са валпроатима, повећава H3K4 метилацију на GAD1 гену (132).

Када је у питању депресија главни фокус је на brain-derive neurotrophic factor (BDNF) гену који кодира BDNF у нуклеус акумбенсу, хипокампусу и фронталном кортексу. Хронични стрес као прекурсор депресије доводи до смањивања BDNF нивоа (141). Промотори BDNF гена регулисани су ацетилацијом хистона, а самим тим је и експресија разних BDNF изоформи осетљива на хистон деацетизала инхибиторе (HDACi). Примена HDACi побољшава депресивну симптоматологију (142, 143) и појачавају ефекат селективних инхибитора преузимања серотонина-SSRI (142, 144). Управо велики број лекови из ове групе који су одобрени од стране Федералне агенције за лекове САД (FDA)

за лечење примарно карцинома, показује предклиничке ефекте на депресију и друге менталне поремећаје (142, 145).

2.7.5. Неуротрансмитери

Неуробилошка истраживања полазе од становишта да је експресија симптома уско повезана са нарушеним функционисањем неуротрансмитерских система (1). Дисрегулација једног неуротрансмитерског система, допаминергичког система у случају шизофреније, може довести до нарушеног функционисања другог система, на пример серотонинергичког, који се доводи у везу са афективном симптоматологијом.

Постоје и алтернативни путеви попут заједничке генетске предиспозиције, што је показано на нивоу катехол-о-метил-трансферазе (COMT) (21) или процеса енергетског метаболизма (22) који доводи симултано до дисфункције више неуротрансмитерских система.

Јатрогено, блокада D2 рецептора применом антипсихотика може довести до афективних и негативних симптома хиподопаминергијом на нивоу вентромедијалног префронаталног кортекса. Увођење антипсихотика друге генерације је, теоретски, блокадом 5HT_{2A} рецептора требало да ублажи афективне, негативне и когнитивне симптоме (17).

2.8. Терапија афективних симптома у шизофренији

Не постоје јасне препоруке лечења депресије у шизофренији и шизоафективног поремећаја (146). Упркос томе, антидепресиви и психостабилизатори врло често се користе у комбинацији са антипсихотицима (147, 148, 149). Године 1999. „Водич

експерата“ (150) предлагао је да се депресија у шизофренији лечи прво адекватном дозом антипсихотика прве генерације, потом као аугментација селективни инхибитори преузимања серотонина (SSRI), затим селективни инхибитори преузимања серотонина и норепинефрина (SNRI), а као последњи корак бупропион. Новији водичи немају јасне препоруке за лечење због мале количине података о ефикасности поменуте терапије (151, 152).

2.8.1. Антипсихотици

Хиподопаминергија на нивоу превасходно префронатлног кортекса доводи се у везу са афективним, негативним и когнитивним симптомима у шизофренији. Увођење антипсихотика друге генерације, антагонизмом на нивоу 5HT_{2A} рецептора и делимично 5HT_{2C} рецептора, дало је теоријске основе за смањивање хиподопаминергије на нивоу кортекса као и одсуство афективне симптоматологије. Антидепресивно дејство антипсихотика друге генерације доводи се у везу и са блокадом поновног преузимања норепинефрина, алфа 2 адренергичким антагонизмом, 5HT_{1A} парцијалним агонизмом и 5HT₇ антагонизмом (153).

Теоријски у депресији је допаминска неуротрансмисија смањења, доводећи до мањка тоничне активности допаминских D₃ рецептора и мањка фазичне активности D₂ рецептора. Парцијални агонизам D₂/D₃ рецептора може довести до ресетовања тоничне и фазичке допаминске неуротрансмисије, доводећи до антидепресивног учинка (17). Први представник међу парцијалним агонистима, ариприразол, показао је позитивно дејство на побољшање депресивне симптоматологије.

Селективна инхибиција норепинефрина (SNI) коју имају зипрасидон и кветиапин (путем свог активног метаболита норкветиапина), може имати антидепресивни учинак (154, 155). Зипрасидон је и селективни инхибитор преузимања серотонина тако да има дејство попут SNRI антидепресива.

Антагонизам на 5HTC2 рецептору, има антидепресивно дејство дезинхибицијом допамина и ослобађањем норепинефрина на нивоу префронталног кортекса. Два лека са 5HTC2 антагонизмом показала су позитиван терапијски одговор у лечењу биполарног афективног поремећаја: оланзапин, у комбинацији са флуоксетином (симбиакс), побољшава депресивне симптоме у оквиру биполарног поремећаја а зипрасидон је показао ефикасност у лечењу дисфоричне маније (156). И норкветиапин показује 5HTC антагонизам (154). Tollefson и сар. (157) показали су боље дејство оланзапина у односу на халоперидол везано за депресивну симптоматологију и екстрапирамидалне ефекте. Слична истраживања рађена су и за друге антипсихотике друге генерације (155, 158).

Агонизам 5HT1A рецептора, попут антагонизма 5HTC2 рецептора, има исто дејство на нивоу префронталног кортекса (159). Многи антипсихотици друге генерације показују ово дејство, а нарочито новији антипсихотици попут ариприазола и лурасидона.

Антагонизам 5HT7 рецептора доводи до повећања серотонергичке трансмисије на нивоу префронталног кортекса, али и повећаног ослобађања на нивоу нуклеус рафе (153). Ово дејство изразито имају новији антипсихотици, као што су лурасидон и асенапин, чија ефикасност на депресивне симптоматологије проучава се у великом броју клиничких студија.

Антагонизам алфа-2 адренергичких рецептора доводи до повећања норепинефринске неуротрансмисије, а самим тим и антидепресивног учинка (152). Неколико антипсихотика друге генерације имају ово дејство, укључујући асенапин, палиперидон и рисперидон (155).

Код суцидне идеације и намера, клозапин је показао позитиван терапијски одговор (160), а палиперидон је недавно одобрен за лечење схизоафективног поремећаја (161).

2.8.2. Антидепресиви

Сматра се да око 43% пацијената оболелих од схизофреније добијају антидепресивну терапију уз примењене антипсихотике (148). Подаци о аугментацији антидепресивима су прилично оскудни. Већина студија бавила се утицајем SSRI лекова на негативну симптоматологију схизофреније (162).

Кохранова метанализа из 2002. године дошла је до закључка да има мали број контролисаних студија као и да су недовољни докази о ефикасности примене антидепресива код депресије у схизофренији (163).

Cornblatt и сарадници показали су да додатна антидепресивна терапија код препсихотичних адолесцената у поређењу са групом која је узимала антипсихотике није имала статистичку значајност у ефикасности редукције депресивне симптоматологије (164).

Примена антидепресива уз антипсихотике може имати позитиван терапијски одговор и на негативне и на когнитивне симптоме, попут миртазапина и флувоксамина. Антагонизам 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, алфа-2 адренергичких рецептора уз агонизам 5HT_{1A}

рецептора доводи се у везу са миртазапином (165, 166), а повећана експресија 5HT₂ рецептора са флувоксамином (167). Бупропион доводи до редукције негативне и афективне симптоматологије. Могућност егзарцербације шизофрене психозе због продопаминергичне активности није потврђена новијим студијама (168).

С друге стране, примена антидепресива није у потпуности безазлена због фармакокинетске интеракције са антипсихотицима (169), попут индукције екстрапирамидалне симптоматологије SSRI антидепресивима или појачане седације уколико се примењују трициклични антидепресиви.

Налази да трициклични антидепресиви могу довести до поновне појаве психотичног релапса и данас у великој мери стоје (170). Мали број студија показао је позитивни ефекат примене трицикличних антидепресива у лечењу депресије у шизофренији. Само су две студије Prusoff-а из 1979. године и Siris-а из 1994. године показале побољшање (171).

2.8.3. Психостабилизатори

За ефикасност психостабилизатора у шизофренији има мало јасних доказа (172,173). Упркос томе, они се често примењују. На индивидуалној основи побољшање код пацијента може се довести у везу са побољшањем ГАБА-ергичке, глутаматергичке и допаминергичке неруотрансмисије у префронатлном кортексу (174).

Показано је да код пацијената са позитивним хередитетом за афективне поремећаје додавање литијума код депресивне симптоматологије у шизофренији има позитиван ефекат (175).

3. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

Циљеви испитивања

Примарни циљеви:

1. Утврдити преваленцу депресивних симптома код одраслих пацијената оболелих од схизофреног поремећаја, у акутној фази болести.
2. Утврдити промену у интензитету симптома депресије у фази ремисије у односу на акутну фазу болести код пацијената оболелих од схизофреног поремећаја.

Секундарни циљеви:

1. Испитати повезаност социодемографских параметара са присуством депресивних симптома код оболелих од схизофреног поремећаја.
2. Испитати повезаност интензитета депресивних симптома са клиничким параметрима и психопатологијом, мереном психометријским инструментима клиничке процене (PANSS, CDSS, GAF, CGI, SUMD).
3. Евидентирање предикторских фактора значајних за присуство симптома депресије код пацијената оболелих од схизофреног поремећаја.

Радне хипотезе испитивања

1. Интензитет депресивних симптома виши је у акутној фази болести у односу на ремисију.
2. Степен депресивних симптома налази се у позитивној корелацији са дужином лечења, бројем претходних епизода и интензитетом психопатологије.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Студија је дизајнирана као клиничка проспективна студија. Истраживање је обављено у Институту за ментално здравље у Београду у периоду од 2011. до 2013. године. Истраживање је одобрено од стране Колегијума и Етичког одбора Института за ментално здравље у Београду на седници одржаној 29.11.2011. године.

Ово истраживање је део студије која испитује, по истом моделу, пацијенте из Психијатријске болнице Атика (Атина, Грчка) као и пацијенте из психијатријских болница St. Pancras Hospital, Highgate Mental Health Hospital и St Luke's Hospital (Лондон, Велика Британија). Студија је некомерцијална, а њен циљ је поређење резултата добијених у три поменута центра.

3.1. Узорак

Узорак је иницијално чинило 109 конективних пацијената који су примљени на болничко лечење у Институт за ментално здравље, а којима је у претходном периоду постављена дијагноза шизофреније према критеријумима DSM-IV. Од укупног броја пацијената њих 9 је искључено због непостизања ремисије или одустајања од лечења услед некомпљантности, тако да је финални узорак чинило 100 пацијената оболелих од шизофреније.

Пацијенти су посматрани у две различите фазе болести: у акутној фази болести, тј. приликом хоспитализације и у фази иницијалне ремисије након просечно 6 недеља лечења. Смањењем на Скали за процену позитивног и негативног синдрома шизофреније (PANSS скала) (14) за $\leq 50\%$ сматрано је да је ремисија постигнута.

Критеријуми укључења били су следећи:

- а) Пристанак пацијента и очувана способност расуђивања везаног за истраживање.
- б) Дијагноза схизофреније (DSM-IV).
- в) Године старости: од 18 до 65 година.
- г) Хоспитализовани пацијенти у акутном погоршању болести.

Критеријуми искључења били су следећи:

- а) Деменција.
- б) Аутизам.
- в) Злоупотреба психоактивних супстанци или алкохола за време студије;
- г) Психотичне манифестације као резултат других органских или менталних поремећаја.
- д) Ментална ретардација.
- е) Соматске коморбидне болести.
- д) Недавање пристанка за учествовање у студији.

3.2. Инструменти процене

Пре почетка испитивања пацијенти су потписивали формулар информисаног пристанка. На почетку испитивања, применом полуструктурисаног психијатријског

упитника, од пацијената су узимани подаци релевантни за истраживање и то: комплетни социодемографски подаци (пол, старост, пребивалиште, брачни статус, број деце, стручна спрема, радни статус); подаци о претходном лечењу (број хоспитализација, године почетка болести, године почетка лечења; дужина укупног лечења, укупна дужина болести, период нелечености); подаци о навикама (пушење, злоупотреба алкохола и психоактивних супстанци); склоност ка аутоагресији и/или хетероагресији (постојање суицидног или хомицидног ризика); подаци о хередитету.

Поред наведених података, подаци су узимани и од чланова породице (хетероанамнеза) уз прављење увида у комплетну претходну медицинску документацију. Пре укључивања у истраживање обављен је и комплетан неуролошки и физикални преглед.

Примењене су следећи инструменти процене психичког функционисања:

Структурисани клинички интервју за менталне поремећаје (Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders SCID-I)

SCID-I (176) је основни инструмент који се користи ради постављања дијагнозе шизофреније, депресије и других клиничких синдрома према DSM-IV критеријумима.

Скала за процену позитивног и негативног синдрома шизофреније (Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS)

PANSS је скала у виду семиструктурисаног интервјуа, изведена у циљу дефинисања позитивног и негативног облика шизофреније (14), а данас се широко примењује за оцену и клиничко праћење тока шизофреније и фармакотерапијског

одговора. Настала је комбиновањем 18 ајтема Кратке скале за психијатријску процену (Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS) са 12 ајтема Скале за процену психопатологије - Psychopathology Rating Scale (PRS). Састоји се од 30 ајтема који се бодују вредностима од 1 до 7 (1=одсуство симптома, 7=симптом је екстремно присутан). Подељена је у 3 подскеле: позитивни симптоми (7 ајтема), негативни симптоми (7 ајтема) и општа психопатологија (16 ајтема). Карактеристика PANSS-а је тзв. пирамидални модел схизофреније. Наиме, применом факторске анализе и спољне валидности на великом узорку пацијената издвојено је 5 независних фактора: негативни, позитивни, екситација/активација, анксиозно-депресивни (осећање кривице, анксиозност, депресивност, моторна ретардација) и дезорганизовани/аутистична преокупација, док се издваја и шести фактор повлачење. Шестофакторска и седмофакторска анализа је, такође, утврђена.

У овом истраживању пратили смо позитивне, негативне, депресивне симптоме и општу психопатологију путем PANSS-а. Укупан скор депресивне подскеле PANSS-D износи 28, негативне PANSS-N и позитивне PANSS-P по 49. Вредности PANSS-D>16 представљају cut-off за дефинисање депресије. На основу других студија ремисија се дефинише смањењем вредности на скали ≤ 3 на сваком ајтему (177).

Скала за процену недостатка увида у ментални поремећај (Scale for the Assessment of Unawareness of Mental Disorder - SUMD)

SUMD скала (178) је у виду семиструктурисаног интервјуа и служи за процену актуелног увида пацијента у ментални поремећај, затим субјективну процену пацијента за лечењем као и праћење специфичних симптома и знакова болести. Вредности скале крећу

се од 0 до 15. Вредности ≤ 9 представљају постојање увида у ментални поремећај, тј.ниже вредности збира одговарају бољем увиду у ментални поремећај.

Калгари скала за процену депресије у шизофренији (The Calgary Depression Scale for Schizophrenia - CDSS)

CDSS скала (**Error! Bookmark not defined.**) служи за процену депресије код пацијената оболелих од шизофреније, избегавајући значајно преклапање између екстрапирамидалних, негативних и депресивних симптома. Скала садржи девет ставки, добијених из Хамилтонове скале за процену депресије (Hamilton Rating Scale for Depression - HAMD-D) и из Скале за процену садашњег стања (Present State Examination Scale – PSE). Од девет ставки, осам симптома оцењује се у виду структурисаног интервјуа, а последња ставка односи се на утисак током целог интервјуа. Свака ставка бодује се вредностима од 0 до 3 (0 = оскуство симптома, 3=симптом је изразито присутан). У складу са претходним студијама вредност >6 је cut-off скор за постављање дијагнозе депресије.

CDSS скала показала се као осетљивији инструмент од HAMD-D и Бекове скале (Beck Depression Inventory – BDI) за дијагностиковање депресије у шизофренији (179).

Скала за општу процену функционисања (Global Assessment of Functioning - GAF)

ГАФ је нумеричка скала која представља пету класификацијску осовину у DSM-IV класификацији (180). Подељена је у 10 интервала по 10 бодова, а бодује се од 1 до 100, при чему 100 означава супериорно функционисање. Бодовима 81 и више обично се означавају особе задовољавајућег функционисања. Особе с минималном психопатологијом обично се бодују у интервалу 71-80 бодова. Већина болесника који се

амбулантно лече бодују се у распону од 31 до 70, док је већина хоспитализованих болесника бодована у распону од 1 до 40 бодова реф. GAF мери општи ниво функционисања пацијената са менталним поремећајем, али и значајно корелира са психосоцијалним и радним функционирањем.

Општи клинички утисак (Clinical Global Impression - CGI)

Овом скалом процењује се и прати побољшање стања у току лечења или испитивања неког лека (181). Скала укључује и евентуално постојање нежељених дејстава лека уколико се ради о неком клиничко-фармаколошком испитивању и процену утицаја нежељених ефеката на опште стање, функционисање болесника и на постигнуте ефекте примењеног лека. Скала се састоји из четири дела: тежина болести и укупно побољшање (тврдње се процењују на седмостепеној скали од - није болестан (0) до крајње тешко болестан (7), односно од изразито побољшано (1).

3.3. Процедура

Истраживање је спроведено у складу са Кодексом добре научне праксе Медицинског факултета у Београду и Крагујевцу и Института за ментално здравље. Пре почетка истраживања сви испитаници су дали писани пристанак за учешће у студији.

Примена полуструктурисаног упитника, хетероanamнеза, увид у комплетну претходну медицинску документацију, као и комплетан неуролошки и физикални преглед обављани су на почетку лечења, приликом пријема на одељење, уз процену психопатологије која је вршена помоћу наведених скала. Након просечно 6 недеља

хоспиталног лечења, код пацијената је вршена процена психопатологије помоћу PANSS скале и уколико је дошло до умањења симптоматологије са пријема за $\leq 50\%$ уз објективно сагледавање клиничке слике и праћења терапијског протокола, сматрано је да је ремисија постигнута, тако да су такви пацијенти укључени у даљу процедуру.

3.4. Варијабле мерене у студији

Варијабле су добијене попуњавањем полуструктурисаног општег упитника као и психометријским инструментима предвиђеним испитивањем.

Независне варијабле

- а) фаза болести (дихотомна варијабла, акутно погоршање/ ремисија);
- б) дужина укупног лечења (континуална варијабла);
- в) појава првих тегоба (континуална варијабла);
- г) скор на PANSS-у (континуална варијабла која обухвата интензитет и процену позитивних/негативних симптома у шизофренији);
- д) скор на CGI (ординална варијабла која обухвата процену тежине обољења, евидентирано побољшање и терапијски одговор);
- ђ) скор на GAF (континуална варијабла која обухвата процену глобалног функционисања пацијента);
- е) скор на CDSS-и (континуална варијабла која обухвата идентификацију и квантификацију депресије код особа оболелих од шизофреније);

ж) skor na SUMD-и (континуална варијабла која обухвата увид у ментални поремећај и субјективну потребу за узимањем лекова);

з) тип антипсихотика (према протоколу лечења).

Зависне варијабле

а) степен депресивних симптома;

б) присуство „депресије“ у шизофренији (одређени на основу cut off скора на Калгари скали за процену депресије у шизофренији),

Збуњујуће варијабле

а) пол (дихотомна варијабла, мушки/женски);

б) старост (континуална варијабла, године).

3.5. Статистичка обрада података

Обрада података (база и статистичка обрада) спроведена је софтверским пакетом Statistical Package for Social Sciences - SPSS for Windows v. 19.0 (SPSS Inc. Chicago, IL). Сви подаци из упитника приказани су и анализирани адекватним математичко-статистичким методама примереним типу и врсти података.

За приказивање података коришћене су дескриптивне методе: табелирање, графичко приказивање, мере централне тенденције (средња вредност, медијана и мод) и мере варијабилитета (стандардна девијација, варијанса).

Нормалност дистрибуције нумеричких обележја испитана је Kolmogorov-Smirnov-овим тестом. За процену предикције интензитета депресивне симптоматологије/присуства депресије коришћена је линеарна логистичка/бинарна логистичка регресија. Употреба других мултиваријантних статистичких метода прилагођена је резултатима униваријантних тестова.

5. РЕЗУЛТАТИ

5. 1. Узорак

Укупан број пацијената укључених у студију био је 109. Девет пацијената искључено је из студије због непостизања ремисије и одустајања од лечења услед некомпљантности. Финални узорак групе био је 100 пацијената оболелих од схизофреније који су примљени на хоспитално лечење, од чега 55 мушкараца (N=55%) и 45 жена (N=45%). Просечна старост испитаника била је 34.4 године (± 11.01) у распону од 24 до 63 године, просечна старост почетка болести 34.3 године (± 10.81) у распону од 14 до 43 године, просечно трајање болести је 13.3 године (± 8.80) у распону од 2 до 35 година, а просечан број претходних хоспитализација је 4.2 (± 3.48) у распону од 0 до 18. Просечна старост приликом прве хоспитализације била је 23.9 година (± 6.22) у распону од 10 до 44 године. Време од појаве психотичних симптома до почетка лечења било је 18.3 месеци (± 30.96), у распону од мање од месец дана до 156 месеци.

86% пацијената било је незапослено и 12% запослено. Нежењено/неудато било је 90.7 % пацијената, 9.3 % били су у брачној заједници, а 85% није имало децу, док је 15% имало. У испитиваном узорку 32% пацијената били су суицидни током живота, док 68% није.

При пријему пријему сви пацијенти били су третирани антипсихотицима и то 71.7% антипсихотицима друге генерације а 28.3% антипсихотицима прве генерације. На пријему код 47% пацијената терапија је била аугментована и то са антидепресивом 21% и 26% са стабилизатором расположења, док је 53% пацијената добијало само антипсихотичну терапију.

При отпущу отпущу 73.7% пацијената било је на антипсихотицима друге генерације а 26.3% на антипсихотицима прве генерације. Аугментовану терапију имало је 57.0% пацијената и то са антидепресивом 36% и психостабилизатором 21%, док је остатак од 43% примало основну антипсихотичну терапију.

5.2. Социодемографске карактеристике узорка у акутној фази и ремисији

На основу примене χ^2 теста, показамо је да не постоје статистички значајне разлике између особа са и без депресивних симптома код оболелих од схизофреног поремећаја у односу на: пол, образовање, брачни статус, запосленост, место пребивалишта и навике попут пушења (Табела 1). Применом истог теста у оквиру клиничких карактеристика није показана статистички значајна разлика између група у односу на број хоспитализација, хередитет и суицидност.

Утврђена је статистичка значајна разлика у односу на то да ли су се пацијенти остварили као родитељи ($p=0.018$). Депресивна група пацијената се у већој мери остварила као родитељ.

Добијена је статистички значајна разлика између двеју група у смислу живота у заједници ($p=0.037$), као и постојања свакодневног контакта ($p=0.044$). Депресивна група пацијената оболела од схизофреније у мањој мери живи у заједници и има мањи свакодневни контакт.

Утврђена је статистички значајна разлика између недепресивне и депресивне групе у компликацијама током трудноће мајки оболелих пацијената ($p=0.03$). Група пацијената код којих није дијагностикована депресија имала је чешће компликације током њиховог рођења (Таб.1).

Табела 1. Социодемографске карактеристике узорка са и без депресије у акутној фази

	Није дијагностикована депресија		Дијагностикована депресија		χ^2	df	p
	N	%	N	%			
Пол					0.62	1	0.431
Мушки	44	80.0	11	20.0			
Женски	33	73.3	12	26.7			
Образовање					0.69	2	0.707
ОШ	11	84.6	2	15.4			
ССС	47	74.6	16	25.4			
ВС+ВСС	19	79.2	5	20.8			
Брачни статус					4.57	3	0.206
Неожењен/неудата	67	79.8	17	20.2			
Ожењен/удата	5	55.6	4	44.4			
Разведен/а	2	50.0	2	50.0			
Удовац/а	1	100.0	0	0.0			
Деца					5.58	1	0.018
Има децу	8	53.3	7	46.7			
Нема децу	69	81.2	16	18.8			
Посао					3.17	2	0.205
Запослен	7	58.3	5	41.7			
Незапослен	68	79.1	18	20.9			
Пензионер	2	100.0	0	0.0			
Место пребивалишта					2.41	1	0.121
Из Београда	43	71.7	17	28.3			
Није из Београда	34	85.0	6	15.0			
Живи					4.37	1	0.037
Сам	3	42.9	4	57.1			
У заједници	68	78.2	19	21.8			
Свакодневни контакт					4.07	1	0.044
Нема	2	40.0	3	60.0			
Има	75	78.9	20	21.1			
Пушење					0.34	1	0.561
Не	45	75.0	15	25.0			
Да	32	80.0	8	20.0			
Број хоспитализација					1.56	2	0.459
Једна	14	87,5	2	12,5			
Две	16	80,0	4	20,0			
Три и више	47	73,4	17	26,6			
Херeditет					.15	1	0.704
Нема	72	76.6	22	23.4			
Има	5	83.3	1	16.7			
Проблеми у трудноћи*					4.73	1	0.030
Не	62	73.8	22	26.2			
Да	14	100.0	0	0.0			
Суицидност					1.81	1	0.179
Не	55	80,9	13	19,1			
Да	22	68,8	10	31,5			

*Недостају информације о проблемима у трудноћи мајке за 2 испитанице (2.0%), једног испитаника са и једног испитаника без депресије

У ремисији као и у акутној фази применом χ^2 теста, можемо закључити да не постоје статистички значајне разлике између особа са и без депресивног симптома код оболелих од шизофреног поремећаја у односу на: пол, образовање, запосленост, место пребивалишта, навике попут пушења (Таб. 2). Применом истог теста у оквиру клиничких карактеристика такође је показано да не постоји статистички значајна разлика између група у односу на број хоспитализација, хередитет и суицидност.

За разлику од акутне фазе у ремисији, не постоји статистички значајна разлика између особа са и без депресивних симптома код оболелих од шизофреног поремећаја у у смислу живота у заједници и постојања свакодневног контакта.

Утврђена је статистичка значајна разлика у односу да ли су се пацијенти остварили као родитељи ($p=0.010$). Недепресивна група пацијената се у мањој мери остварила као родитељ. Али за разлику од акутне фазе у ремисији је утврђена статистички значајна разлика између недепресивне и депресивне групе у брачном статусу ($p= 0.03$). Група пацијената код којих је дијагностикована депресија чешће је била у брачној заједници.

Табела 2. Социодемографске карактеристике узорка са и без депресије у ремисији

	Није дијагностикована депресија		Дијагностикована на депресија		χ^2	df	p
	N	%	N	%			
Пол					0.26	1	0.611
Мушки	47	85.5	8	14.5			
Женски	40	88.9	5	11.1			
Образовање					0.55	2	0.760
ОШ	11	84.6	2	15.4			
ССС	56	88.9	7	11.1			
ВС+ВСС	20	83.3	4	16.7			
Брачни статус					9.24	3	0.026
Неожењен/неудата	76	90.5	8	9.5			
Ожењен/удата	5	55.6	4	44.4			
Разведен/а	3	75.0	1	25.0			
Удовац/а	1	100.0	0	0.0			
Деца					11.36	1	0.010
Има децу	9	60.0	6	40.0			
Нема децу	78	91.8	7	8.2			
Посао					5.17	2	0.075
Запослен	8	66.7	4	33.3			
Незапослен	77	89.5	9	10.5			
Пензионер	2	100.0	0	0.0			
Место пребивалишта					0.02	1	0.903
Из Београда	52	86.7	8	13.3			
Није из Београда	35	87.5	5	12.5			
Живи					0.01	1	0.971
Сам	6	85.7	1	14.3			
У заједници	75	86.2	12	13.8			
Свакодневни контакт					0.23	1	0.633
Нема	4	80.0	1	20.0			
Има	83	87.4	12	12.6			
Пушење					0.24	1	0.627
Не	53	88.3	7	11.7			
Да	34	85.0	6	15.0			
Број хоспитализација					0.23	2	0.893
Једна	14	87.5	2	12.5			
Две	18	90.0	2	10.0			
Три и више	55	85.9	9	14.1			
Хередитет					0.08	1	0.783
Нема	82	87.2	12	12.8			
Има	5	83.3	1	16.7			
Проблеми у трудноћи*					2.49	1	0.114
Не	71	84.5	13	15.6			
Да	14	100.0	0	0.0			
Суицидност					0.77	1	0.381
Не	72	85.7	12	14.3			
Да	15	93.8	1	6.3			

*Недостају информације о проблемима у трудноћи мајки за 2 испитаника (2.0%), једног испитаника са и једног испитаника без депресије

5.3. Преваленца депресивних симптома код одраслих пацијената оболелих од схизофреног поремећаја у акутној фази болести и ремисији

Применом CDSS скале у нашем узорку прага вредности већег од 6, у акутној фази болести утврђена је преваленца од 23% пацијената оболелих од схизофреније са депресивном симптоматологијом и 77% оболелих од схизофреније који нису имали депресивну симптоматологију.

Применом исте скале у фази ремисије преваленца пацијената оболелих од схизофреније са депресивном симптоматологијом била је 13% и 87% без депресивне симптоматологије (График 1).

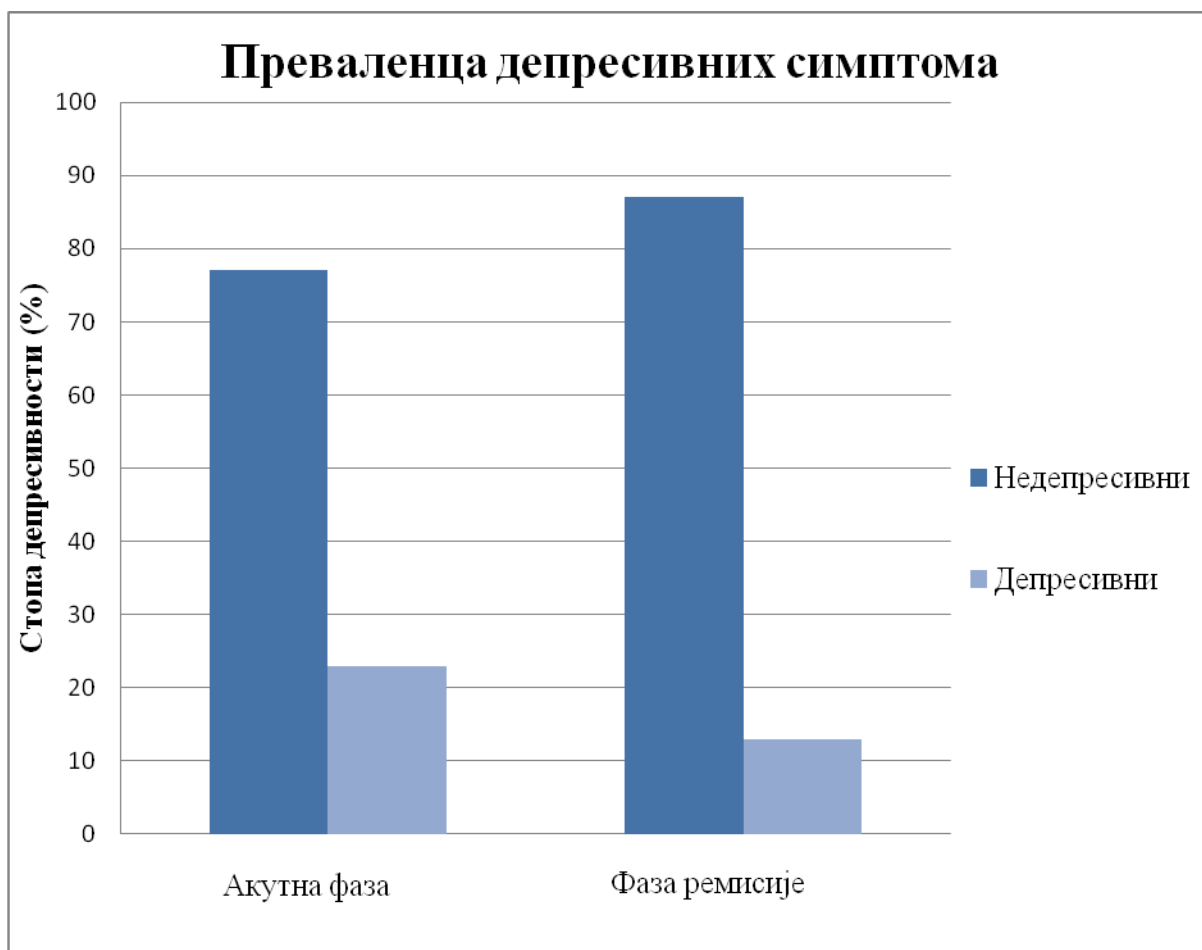


График 1. Процена депресивних симптома применом Калгари скале за депресију (CDSS) у акутној фази и ремисији

На крају хоспиталног лечења од укупног броја пацијената 75 оболелих од схизофреније није имало депресивну симптоматологију током целог тока болести (График 2). Од 23 пацијената који су на пријему имали депресивну симптоматологију, њих 12 није је више имало, 11 је још увек било депресивно после у просеку месец дана хоспиталног третмана. Поред њих, 2 пацијента додатно су развила депресивну симптоматологију која је била одсутна при пријему.

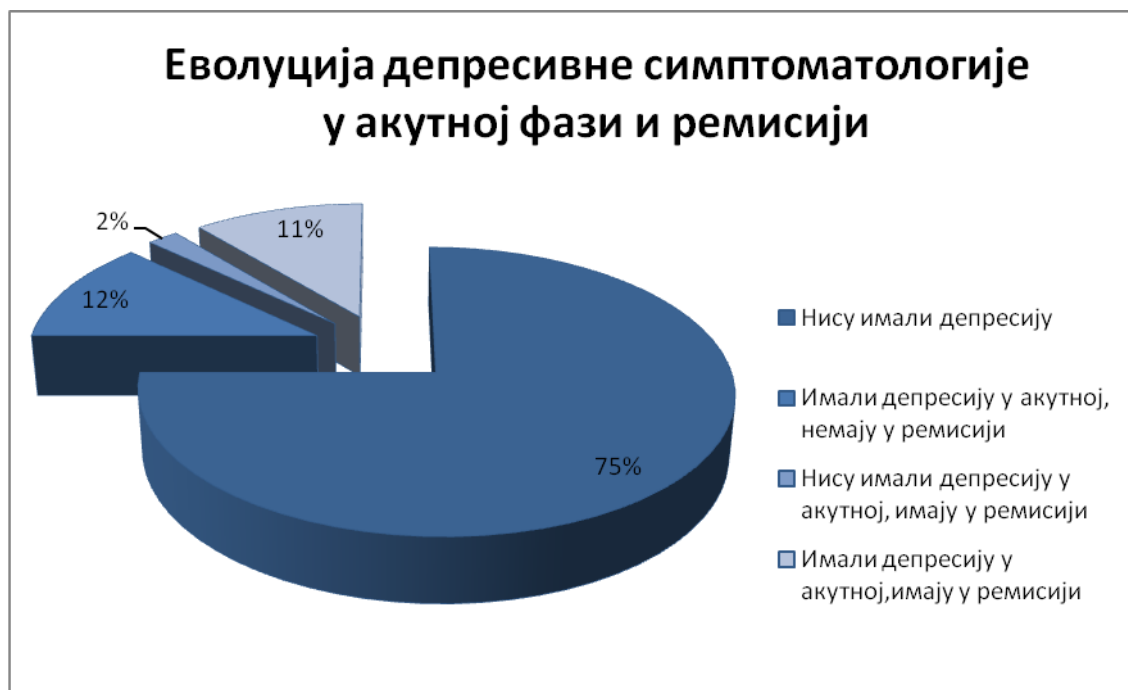


График 2. Еволуција депресивне симптоматологије у акутној фази и ремисији

5.4. Клиничке карактеристике узорка у акутној фази и ремисији

Резултати мултиваријатне анализе варијансе (MANOVA) указују на то да не постоји статистички значајна разлика између особа са и без депресивних симптома код оболелих од схизофреног поремећаја у акутној фази, у односу на клиничке карактеристике узорка и динамику настанка схизофреније - Wilks' Λ износи .93, $F(5,91)=1.31$, $p=.265$. На основу униваријатне анализе варијансе (ANOVA), можемо закључити да не постоје статистички значајне разлике између особа са и без депресивних симптома код оболелих од схизофреног поремећаја у односу на следеће узраст испитаника, узраст када се поремећај појавио, дужину трајања поремећаја, дужину трајања поремећаја пре него што је пружена стручна помоћ и ВМІ (Табела 3).

Табела 3. Упоредивање депресивних и недепресивних пацијената оболелих од схизофреног поремећаја у акутној фази, у односу на клиничке карактеристике узорка

	Недепресивни		Депресивн		df _b	df _w	F	p
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>				
Старост	33.6	11.2	37.2	10.3	1	98	1.92	.169
Узраст на коме је настао поремећај	20.1	6.8	22.8	5.9	1	98	2.14	.116
Трајање нетретираног поремећаја у месецима	19.7	33.9	13.4	15.4	1	98	0.68	.412
Трајање поремећаја у годинама	12.6	8.8	15.6	8.6	1	98	1.95	.166
ВМІ	25.1	2.5	24.2	3.2	1	98	1.88	.173

Резултати мултиваријатне анализе варијансе (MANOVA) указују на то да не постоји статистички значајна разлика између особа са и без депресивних симптома код оболелих од схизофреног поремећаја у фази ремисије, у односу на клиничке карактеристике узорка и динамику настанка схизофреније - Wilks' Λ износи .95, $F(5,91)=.93$, $p=.464$. До истог закључка долазимо и на основу униваријатне анализе варијансе (ANOVA) - не постоје статистички значајне разлике између особа са и без депресивних симптома код оболелих од схизофреног поремећаја у односу на следеће: узраст испитаника, узраст када се поремећај појавио, дужина трајања поремећаја, дужина трајања поремећаја пре него што је пружена стручна помоћ и ВМІ (Табела 4).

Табела 4. Упоредивање депресивних и недепресивних пацијената оболелих од схизофреног поремећаја у фази ремисије, у односу на клиничке карактеристике узорка

	Недепресивни		Депресивни		df _b	df _w	F	p
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>				
Старост	33.99	11.16	37.42	10.54	1	98	.91	.343
Узраст на коме је настао поремећај	20.65	6.51	24.17	7.09	1	96	2.42	.123
Трајање нетретираног поремећаја у месецима	19.86	32.86	7.00	6.69	1	96	1.58	.212
Трајање поремећаја у годинама	13.22	8.93	13.25	8.59	1	96	.01	.928
ВМІ	25.01	2.60	24.35	3.42	1	97	.60	.440

5.5. Повезаност интензитета депресивних симптома са клиничким параметрима и психопатологијом, мереном психометријским инструментима клиничке процене (PANSS, CDSS, GAF, CGI, SUMD)

5.5.1. Депресивна симптоматологија у акутној фази пацијената оболелих од схизофреније у односу на клиничке параметре у тренутку хоспитализације

Резултати мултиваријатне анализе варијансе (MANOVA) у акутној фази болести указују на то да постоји статистички значајна разлика између особа са и без депресивних симптома код оболелих од схизофреног поремећаја у односу на клиничке параметре и психопатологију -, Wilks' Λ износи .74, $F(8,91)=4.07$, $p<.01$. На основу униваријатних анализа варијансе (ANOVA) можемо закључити да разлике постоје на следећим варијаблима: PANSSP, SUMD, PANNS-D (Табела 5).

Табела 5. Разлике између пацијената са и без депресивне симптоматологије у акутној фази у односу на клиничке параметре у тренутку пријема на хоспитални третман: PANSS-P, PANSS-N, PANSS-G, PANSS-D, PANSS-Total, SUMD, CGI i GAF

	Недепресивни		Депресивни		df _b	df _w	F	p
	M	SD	M	SD				
PANSS-P1	21.57	5.41	18.57	3.89	1	98	6.13	.015
PANSS-N1	23.13	8.40	24.74	7.32	1	98	0.69	.409
PANSS-G1	58.34	8.78	58.13	7.80	1	98	0.01	.919
PANSS-Total1	102.64	16.70	101.43	13.56	1	98	0.10	.753
SUMD1	10.90	3.11	7.43	3.53	1	98	20.65	.000
PANSS-D1	15.90	3.47	18.13	3.00	1	98	7.77	.006
CGI1	4.83	0.64	4.70	0.63	1	98	0.80	.372
GAF1	30.70	9.29	32.13	11.91	1	98	0.37	.546

Дискриминативна анализа над варијаблама на којима постоје статистички значајне разлике између депресивних и недепресивних пацијената, упућује на постојање једне статистички значајне дискриминативне функције, $\Lambda = .75$, $\chi^2 (3, N=100)=27.48$, $p<.001$. Каноничка корелација износи $.49$, а корелација између дискриминативне функције и варијабле указује на то да је природа функције најближа значењу увида, која има високу пројекцију на ову функцију ($r=0,80$), док се PANSS-D ($r=-0,49$) и PANSS-P1 ($r=0,44$) у мањој мери пројектују на ову функцију. Испитаници без депресије имају виши скор на овој функцији ($0,31$) у односу на испитанике код којих је присутна депресија ($-1,04$).

5.5.2. Депресивна симптоматологија у фази ремисије пацијената оболелих од шизофреније у односу на клиничке параметре у тренутку хоспитализације

Резултати мултиваријатне анализе варијансе (MANOVA) указују на то да постоји маргинално значајна разлика између особа са и без депресивних симптома код оболелих

од шизофреног поремећаја у фази ремисије у односу на клиничке параметре и психопатологију у тренутку пријема на хоспитални третман - Wilks' Λ износи .85, $F(8,91)=1.95$, $p=.062$. На основу униваријатних анализа варијансе (ANOVA) можемо закључити да разлике ипак постоје на следећим варијаблима - SUMD и PANNS – D (Табела 6).

Табела 6. Разлике између пацијената са и без депресивне симптоматологије у фази ремисије у односу на клиничке параметре у тренутку пријема на хоспитални третман PANSS-P, PANSS-N, PANSS-G, PANSS-D, PANSS-Total, SUMD, CGI i GAF

	Недепресивни		Депресивни		df_b	df_w	F	p
	M	SD	M	SD				
PANSS-P1	21.21	5.27	18.62	4.57	1	98	2.84	.095
PANSS-N1	23.39	8.24	24.23	7.75	1	98	.12	.731
PANSS-G1	58.26	8.77	58.46	6.96	1	98	.01	.938
PANSS-Total1	102.52	16.72	101.31	9.96	1	98	.06	.800
SUMD1	10.39	3.42	8.15	3.57	1	98	4.77	.031
PANSS-D1	16.14	3.45	18.23	3.29	1	98	4.20	.043
CGI1	4.80	.63	4.76	.73	1	98	.04	.853
GAF1	31.41	9.84	28.46	10.29	1	98	1.00	.319

Дискриминативна анализа, над варијаблима на којима постоје статистички значајне разлике између депресивних и недепресивних пацијената, упућује на постојање једне статистички значајне дискриминативне функције $-L = 0.92 \chi^2(2, N=100)=7.89$, $p<.05$. Каноничка корелација износи 0,28, а корелација између дискриминативне функције и варијабле указује на то да природа функције по смислу представља компоненту

заједничку за SUMD1 и PANSS-D1 у значењу увида - обе имају високу пројекцију на ову функцију: SUMD1 ($r=0,76$), PANSS-D1 ($r=-.71$) Испитаници без депресије имају виши скор на овој функцији (0,11) у односу на испитанике код којих је присутна депресија (-0,75).

5.5.3 Депресивна симптоматологија у фази ремисије пацијената оболелих од схизофреније у односу на клиничке параметре на крају хоспиталног третмана

Резултати мултиваријатне анализе варијансе (MANOVA) у фази ремисије указују на то да је разлика између особа са и без депресивних симптома код оболелих од схизофреног поремећаја у односу на клиничке параметре и психопатологију маргиналне значајности у фази ремисије- Wilks' Λ износи .85, $F(8,91)=2.00$, $p=.055$. На основу униваријатних анализа варијансе (ANOVA) можемо закључити да статистички значајна разлика постоји само у односу на PANSS – D2 (Табела 7).

Табела 7. Разлике између пацијената са и без депресивне симптоматологије у фази ремисије у односу на клиничке параметре у фази ремисије: PANSS-P, PANSS-N, PANSS-G, PANSS-D, PANSS-Total, SUMD, CGI i GAF

	Недепресивни		Депресивни		df_b	df_w	F	p
	M	SD	M	SD				
PANSS-P2	11.29	2.66	10.08	2.36	1	98	2.40	0.125
PANSS-N2	14.22	5.73	14.62	5.72	1	98	0.05	0.816
PANSS-G2	31.13	5.26	31.00	3.83	1	98	0.01	0.934
PANSS-Total2	57.11	10.53	55.69	7.20	1	98	0.22	0.640
SUMD2	6.29	2.28	5.69	2.05	1	98	0.78	0.378
PANSS-D2	8.06	1.78	9.46	1.85	1	98	6.96	0.010
CGI2	1.85	0.58	1.85	0.60	1	98	0.00	0.981
GAF2	56.28	9.01	58.23	7.87	1	98	0.55	0.461

5.6. Заступљеност симптома на појединачним ајтемима CDSS скале

Заступљеност симптома на појединачним ајтемима CDSS скале и њихова средња вредност у акутној фази и ремисији приказана је у табели 8.

Табела 8. Средња вредност на CDSS скали и проценат пацијената са појединачним симптомима

CDSS ајтеми	Акутна фаза		Ремисија	
	$M \pm SD$	%	$M \pm SD$	%
Депресија	0.63±0.74	29.8	1.01±0.71	14.6
Безнадежност	0.50±0.62	18.1	0.91±0.86	13.2
Самоомаловажавање	1.02±0.72	17.6	0.84±0.66	12.4
Идеје односа засноване на кривици	0.76±0.70	7.8	0.67±0.54	5.6
Патолошка кривица	0.64±0.68	4.9	0.54±0.56	3.1
Јутарња депресија	0.82±0.76	10.6	0.71±0.67	7.8
Рано буђење	1.11±0.96	19.3	0.80±0.48	9.1
Самоубиство	0.61±0.72	1.8	0.13±0.37	1.2
Уочена депресија	0.23±0.94	20.7	0.66±0.72	11.9

5.7. Корелација између депресивних симптома (CDSS) и друге симптоматологије или клиничких параметара

Током акутне фазе болести утврђена је висока позитивна корелација CDSS скова са депресивним симптомима PANSS-а (PANSS-D). Поред тога, утврђена је висока негативна корелација са позитивним PANSS-ом (PANSS-P) и скалом увида (SUMD). Није утврђена корелација са негативним (PANSS-N), глобалним (PANSS -G) и укупним PANSS-ом (PANSS-total) (Табела 9).

У акутној фази вредности PANSS-D поред позитивне корелације са CDSS, високо корелира са PANSS-G и PANSS-Total.

Табела 9. Корелације Калгари скале за процену депресивности у шизофренији (CDSS), депресивних симптома PANSS-а (PANSS-D) са другим клиничким инструментима у акутној фази

	1	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
1. CDSS1	/	-0.33**	0.18	0.05	0.03	-0.47**	0.38**	-0.10	0.08
2. PANSS-P1		/	-0.17	0.52**	0.53*	0.31**	0.11	0.31**	-0.42**
3. PANSS-N1			/	0.22*	0.59*	-0.21*	0.11	0.09	0.06
4. PANSS-G1				/	0.85*	0.16	0.59**	0.21*	-0.37**
5. PANSS-Total1					/	0.06	0.43**	0.21**	-0.29**
6. SUMD1						/	-0.12	0.26**	-0.31**
7. PANNS-D1							/	-0.05	-0.10
8. CGI1								/	-0.59**
9. GAF1									/

*p<.05; ** p<.01

Корелације CDSS скале и PANSS-D са другим клиничким параметрима у акутној фази, нису измењене током ремисије (Табела 10).

Табела 10. Корелације Калгари скале за процену депресивности у шизофренији (CDSS), депресивних симптома PANSS-а (PANSS-D) са другим клиничким инструментима током ремисије

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
1. CDSS2	/	-0.29**	0.12	0.05	-0.02	-0.25*	0.35**	0.04	0.07
2. PANSS-P2		/	-0.02	0.46**	0.49**	0.32**	0.16	0.23*	-0.45**
3. PANSS-N2			/	0.42**	0.69**	-0.07	0.07	0.36**	-0.29**
4. PANSS-G2				/	0.85**	0.22*	0.63**	0.21*	-0.41**
5. PANSS-Total2					/	0.26*	0.42**	0.37**	-0.44**
6. SUMD2						/	-0.07	0.12	-0.23*
7. PANNS-D2							/	-0.03	-0.08
8. CGI2								/	-0.56**
9. GAF2									/

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

5.8. Предикторски фактори значајни за присуство симптома депресије код пацијената оболелих од шизофреног поремећаја

5.8.1. Предикторски фактори значајни за присуство симптома депресије у акутној фази код пацијената оболелих од шизофреног поремећаја

У првом моделу зависна варијабла била је присуство депресије у акутном стању (0= нема депресије; 1= присутна депресија). Као предикторске варијабле укључене су варијабле за које је, на основу претходних анализа, утврђено да су повезане са присуством

депресије и, уколико су категоричке, да немају нулте фреквенције у ћелијама када се укрсте са присуством депресије. По овом основу у модел су укључене следеће предикторске варијабле: да ли особа има или нема децу, са ким живи, свакодневни контакти, PANSSP1, SUMD1, PANSS-D1. Како би се испитала и инкрементална валидност социо-демографских варијабли када су клиничке познате, као и клиничких када су социо-демографске познате, примењена је хијерархијска логистичка регресија са ова два блока варијабли (Табела 11).

Табела 11. Хијерархијска логистичка регресија при чему је зависна варијабла присуство депресије у акутној фази

	<i>-2LL</i>	<i>Nagelkerke</i> <i>R²</i>	$\chi^2(df)$	$\Delta\chi^2(df)$	ΔR^2
Анализа 1					
Корак 1: социо-демографске	96.29	.13	8.32(3)*		
Корак 2: Клиничке	82.97	.31	21.63(4)**	13.31 (1)**	.18
Анализа 2					
Корак 1: Клиничке	85.97	.27	18.64(1)**		
Корак 2: Социо-демографске	82.97	.31	21.63(4)**	2.99 (3)	.04

На основу ове анализе можемо закључити да су клинички фактори јачи, односно бољи предиктори депресије у акутној фази од социодемографских фактора. Поред тога, можемо закључити да, иако су демографске варијабле статистички значајне као предиктори депресије ако клинички фактори нису познати, када су клинички фактори познати они губе значај у предикцији депресије код пацијената оболелих од шизофреније. С друге стране, клиничке варијабле значајно побољшавају предикцију депресије у акутном стању и када су познате социодемографске варијабле.

У оквиру Табеле 12 приказан је модел логистичке регресије, односно значај и специфичан допринос појединачних варијабли у предикцији присуства депресије у акутној фази.

Табела 12. Резултати логистичке регресије при чему је зависна варијабла присуство депресије у акутној фази

	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>p.</i>	<i>Exp(β), (95% C.I.)</i>
Деца	-1.14	.76	2.25	1	.134	0.32, (.07-1.42)
Живи у заједници	.01	1.66	.00	1	.994	1.01, (.04-26.1)
Свакодневни контакт	1.24	1.99	.39	1	.535	3.44, (.07-171.25)
SUMD1	-.23	.10	4.92	1	.027	.80, (.65-.97)

Показано је да је значајан предиктор само увид - што је скор на скали увида нижи, већа је и шанса да особа има депресију.

5.8.2. Предикторски фактори значајни за присуство симптома депресије у фази ремисије код пацијената оболелих од шизофреног поремећаја

У првом моделу зависна варијабла била је присуство депресије у стању ремисије (0=нема депресије; 1=присутна депресија). Као предикторске варијабле укључене су варијабле за које је, на основу претходних анализа, утврђено да су повезане са присуством депресије у фази ремисије. Иако су значајни предиктори и варијабла које се односе на то да ли особа има или нема децу и варијабла брачни статус, због њихове превелике повезаности, при чему Крамерово V износи .60 ($p < .001$), у анализу је укључена само

варијабла која се односи на то да ли особа има или нема децу пошто је у већој мери повезана са присуством депресије у фази ремисије. У том смислу у модел су укључене следеће предикторске варијабле: да ли особа има или нема децу, SUMD1 и PANSS-D1. Како би се испитала и инкрементална валидност социодемографских варијабли када су клиничке варијабле познате, као и клиничких када су социодемографске познате, примењена је хијерархијска логистичка регресија са ова два блока варијабли (Табела 13).

Табела 13. Хијерархијска логистичка регресија при чему је зависна варијабла присуство депресије у фази ремисије

	<i>-2LL</i>	<i>Nagelkerke</i> <i>R²</i>	$\chi^2(df)$	$\Delta\chi^2(df)$	ΔR^2
Анализа 1					
Корак 1: Социодемографске варијабле	68.55	.16	8.73(1)**		
Корак 2: Клиничке варијабле	65.73	.20	11.55(2)**	2.83 (1)	.04
Анализа 2					
Корак 1: Клиничке варијабле	72.72	.08	4.56(1)*		
Корак 2: Социодемографске варијабле	65.73	.20	11.55(2)**	6.99 (1)**	.12

На основу ове анализе можемо закључити да су социодемографски фактори су јачи, односно бољи предиктори депресије у фази ремисије од клиничких фактора. У оквиру табеле 14 приказан је модел логистичке регресије, односно значај и специфичан допринос појединачних варијабли у предикцији присуства депресије у акутној фази.

Табела 14. Резултати логистичке регресије при чему је зависна варијабла присуство депресије у фази ремисије

	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>p.</i>	<i>Exp(β), (95% C.I.)</i>
Родитељство	-1.71	.69	6.15	1	.013	0.18, (.05-.70)
Увид1	-.14	.09	2.26	1	.133	.87, (.75-1.04)

Налаз показује да је једини значајни предиктор депресије у ремисији то да ли особа има или нема децу, што је исто тако повезано са тим да ли је у браку или није.

6. ДИСКУСИЈА

6.1. Повезаност социо-демографских параметара са присуством депресивних симптома код оболелих од шизофреног поремећаја

6.1.1. Карактеристике узорка по полу и старости

Схизофренија је болест са подједнаком заступљеношћу међу половима (182) , али је познато да постоји разлика између полова у времену појаве обољења (183,184).

Код мушкараца болест се појављује нешто раније, у животној доби од 20-25 година, док је код жена бимодална добна дистрибуција – с првим врхом у доби од 25-35 година и другим врхом после 40. године (отприлике 3-10% жена) (185).

Наши налази потврђују ове податке из литературе. Утврдили смо у групи пацијената оболелих од шизофреније са депресивном симптоматологијом била подједнака заступљеност мушкараца (48%) и жена (52%).

У нашем узорку просечна средња старост за недепресивну групу пацијената оболелих од шизофреније износила је 34 године, а за депресивну групу 37 година, што значи да је депресивна група била старија, али без статистичке значајности.

Важан налаз, у нашој групи пацијената оболелих од шизофреније са депресивном симптоматологијом, јесте нешто каснији почетак болести, у односу на групу са недепресивном симптоматологијом. Средња вредност узраста за депресивну групу износила је 23 године, док је за недепресивну износила 20 година, али је добијена разлика без статистичке значајности.

Животна доб и почетак болести у депресивној групи пружа драгоцен увид о каснијем почетку болести, што је од нарочите важности с обзиром на добро познату чињеницу да време настанка болести детерминише ток шизофреније и прогнозу болести.

6.1.2. Карактеристике узорка према животу у заједници и свакодневном контакту

Опште је мишљење да је стопа депресивности у општој популацији виша код људи који живе сами и немају развијену социјалну мрежу. Овај став је потврђен како епидемиолошким тако и биолошким и морфолошким налазима утицаја усамљености и социјалне изолације у оквиру менталне болести, а посебно у комбинацији психотичне и депресивне симптоматологије.

Наши налази недвосмислено показују да пацијенти оболелих од шизофреније са депресивном симптоматологијом, живе сами ($p=0,037$) и имају мало или уопште немају свакодневне контакте ($p=0,044$) у односу на недепресивну групу.

Разлози за овакве појаве могу бити вишеструки. Један од доминантних фактора је стигматизација пацијената са менталним поремећајем, нарочито шизофренијом. Постојеће културне и социјалне норме у широј друштвеној заједници, предрасуде и присутно негативно, песимистично одређење према психозама изолују оболелог. Овакво дејство друштва може бити појачано и од стране пацијента, аутостигмом. Свест и сазнање о постојању шизофреније, стид или претпоставка да ће бити одбачени утичу на оболелог да се изолује.

Други разлог је специфичност самог шизофреног поремећаја, а посебно депресивне симптоматологије у оквиру њега, који обухвата немогућност интеракције са

другим људима, као и доживљај инфериорности због различитости који пацијента изолује од околине.

Клиничким и психотерапијски значај појма усамљености у контексту схизофреније, са посебним фокусом на постпсихотичну депресију у фази ремисије бавио се Kudo (186). Недвосмислено је показана и наглашена потреба оболелог при изласка из акутне фазе и у иницијалној ремисији за другим „као особе за мало заштите од усамљености“. Улога терапеута је од круцијалног значаја у овом периоду као и за даљи напредак или стагнацију. Као што је Sullivan (187) рекао пацијент оболео од схизофреније је „најусамљнији међу усамљенима“.

Докази социјалне изолације су показани на анималним моделима на нивоу неуроморфологије (188). Продужена социјална изолација код одраслих мишева индукује оштећења мијелинизације што се може пратити на бихејвиоралним плану али и на целуларним и субцелуларним променама олигодендроцита префронталног кортекса (ПФЦ). Социјална реинтеграција била је довољна да дође до нормализације на бихејвиоралном плану, али и до транскрипционих промена. Показано је да време важан фактор овог процеса тј. да кратки периоди изолације утичу на мијелин и хроматинску основу, али не доводе до промена у понашању.

Неуробиологија социјалне изолације, посебно у подручјима ПФЦ и процес демиелинизације, у складу је са неуроанатомским корелатима у схизофренији и указује на могућ заједнички биолошки механизам који је у основи социјалне дисфункције и схизофреније, али и на сам утицај социјалне изолације на мозак. Слични модели могу

бити путоказ за разумевање функције ПФЦ, али не и чврст закључак јер се ПФЦ човека разликује од пацова.

6.1.3. Карактеристике узорка и суицидности

Суицидно понашање је мултидимензионално и мултифакторијално условљено, односно то је феномен сложене етиопатогенезе, стога је и само истраживање суицидности у оквиру схизофреније веома комплексно.

У нашим налазима у акутној фази погоршања болести, нисмо нашли статистички значајну разлику суицидности међу пацијентима оболелим од схизофреније у односу на присуство и одсуство депресивне симптоматологије. Стопа суицидности у недепресивној групи била је 69%, док је у депресивној групи износила 32%. Од 23 пацијента са депресивном симптоматологијом у акутној фази њих 10 је било суицидно, док је у фази ремисије од 13 преосталих пацијената са депресивном симптоматологијом само 1 показивао елементе суицидности, што значи да се проценат суицидности драстично смањило у групи пацијената са депресивном симптоматологијом након лечења.

У већини студија жиботна преваленца суицидности код схизофрених пацијената током целог живота износи од 10 до 15%. Овај закључак је изведен на основу једне мета-анализе и две студије које су обухватале само хроничне пацијенте оболеле од схизофреније (189). Касније, детаљније анализе посебно одабраних кохорних студија процениле су много нижи број од оног добијеног студијама (190). Животни ризик од суицида код оболелих од схизофреније износио је 4,9%. Palmer и сар. (190) показали су да на самом почетку болести ризик износи 5,6 %, а да у групи код који болест траје дуже износи око 1,8%.

Процене суцидности код оболелих од схизофреније варирају. Према Sakinosky и сар. (191) код једне петине оболелих може се утврдити суицидност, а према Fenton и сар. (192), код 40 % испитаника постоје мисли, док код 23 % суицидне намере.

Утврђивање ризичних фактора је од великог значаја у предикцији оваквог понашања. Једно од последњих прегледних радова је истраживање Kahyeе Hor и Mark Taylor из 2011. године (193). Пажљивом анализом посебно одабраних студија (51 студија је укључена у процену од укупно 1281), аутори су били у прилици да прецизно одговоре на питање о висини животног ризика од суицида. Животни ризик од суицида код оболелих од схизофреније износи приближно 5% (193), што је у сагласности са претхоно поменутиим прегледним радом Palmera и сар. из 2004. године (190). Главни фактори ризика међу пацијентима оболелим од схизофреније укључују младе особе мушког пола са високим степеном образованости. У важне предикторе укључени су претходни покушаји суицида, депресивна симптоматологија, халуцинације и сумануте идеје, као и присуство увида. Породична историја суицидности и злоупотреба алкохола корелира позитивно са суицидношћу. Једини протективни фактор била је терапијска комплијанса и делотворна фармакотерапија. Закључак аутора био је да је неопходна идентификација фактора ризика, лечење депресивне симптоматологије и злоупотребе супстанци, уз адекватно лечење психотичних симптома.

Депресивних симптоми су примећени код значајног броја пацијената који су починили суицид. Још је Roy 1986. године (194) од 270 пацијената који су реализовали суицид, утврдио да су код 60% случајева приликом последњег контакта били регистровани афективни симптоми. У свом ранијем раду из 1982. године (195) овај аутор је показао да је значајан број схизофрених пацијената који су извршили суицид у односу

на контролну групу живих пацијената са шизофренијом патило од удружене депресије због чега су били третирани електроконвулзивном терапијом и антидепресивима.

Новији радови потврђују везу депресивне симптоматологије са суицидношћу. Bertelsen и сар. 2007. године у рамдомизовано контролисаној студији (196) истраживали су суицидне идеје и намере, депресивну симптоматологију и злоупотребу психоактивних супстанци у предикцији суицидалних покушаја након једне и две године праћења. Показали су да су суицидне идеје и намере, претходни суицидни покушаји и депресивни симптоми најснажнији предикторски фактори суицидности код пацијената са првом психотичном епизодом.

Студија Fialko и сар. (197) која је једна од најцитиранијих, показала је применом Бекове скале за процену депресије, да вредност на суицидалном ајтему већа од 2 драстично увећава вероватноћу извршења суицида и то чак до седам пута.

Познато је да је суицидност пацијената највећа у акутној фази. Schennach-Wolf је утврдио, на узорку 249 пацијената, чија је депресивност мерена CDSS скалом статистичку разлику у смањењу степена суицидности у акутној фази у односу на ремисију (198).

Упркос поменутих истраживањима, неутврђивање разлике између наших посматраних група може се довести у везу са налазима Morgana и Pamele Priest из 1992. године (199) који су показали да је стопа самоубиства у оквиру шизофреније изврши највиша у фази ремисије, ван болничке установе, као и код пацијената код којих током хоспитализације није запажена суицидна идеација. Ауторе је навело на закључак да суицид није искључиво последица болести, већ немогућности адаптације на реалност и социјално окружење, посебно у одсуству адекватне бриге и подршке.

6.1.4. Карактеристике узорка и брачног статуса

Студије су показале да брачни статус снажно корелира са осећањем благостања, квалитета живота, појаве депресивне симптоматологије и њеног перзистирања (200, 201). Много мање се зна о браку код лица са тешким менталним болестима. Мало се зна о брачном функционисању код пацијената оболелих од шизофреније, хроничне и озбиљне менталне болести која је повезана са знатним оштећењима у више домена живота, укључујући доживљај интимности и социјалног прилагођавања.

Пацијенти оболели од шизофреније који нису у браку повезани су са различитим клиничким карактеристикама, као што је већи број хоспитализација (202), виша стопа самоубиства (203), нарушен квалитет живота (204), депресија (205) и нарушено социјално функционисање (206). Посматрано заједно, ове студије указују на то да брачни статус игра посебно важну улогу на ток и прогнозу шизофреније.

Показано је да пацијенти са шизофренијом у мањој мери ступају у брачну заједницу (205). На нашем узорку пацијената оболелих од шизофреније свега 9,3 % било је у брачној заједници, при чему није било разлике међу половима у групи која је брачној заједници.

Неке студије показале су да код пацијената са шизофренијом има више удатих жена и више неожењених мушкараца (185). Будући да болест код жена започиње касније већина их се уда и оснује породице за разлику од мушких болесника код којих болест започиње раније због чега не успеју засновати брачну заједницу. Због малог процента пацијената у браку у нашем узорку, није било могуће уочити полну дистинкцију.

Maren Nyer и сар. су 2010. године на узорку од 211 пацијената нашли да је 12,8% испитаника у браку, што је резултат приближан нашим налазима (207). Потврдили су полну разлику, односно да су жене биле чешће у браку у односу на мушкарце, што се може довести у везу са величином узорка.

Наш неочекиван и веома занимљив налаз лежи у чињеници да у акутној фази није показана статистички значајна разлика између оних који су у браку и оних који то нису, на појаву или одсуство депресивне симптоматологије. Занимљиво је, такође, да је у фази ремисије регистрована статистички значајна разлика између депресивне и недепресивне групе испитаника - депресивна група била је у већем степену у браку.

Ову чињеницу је могуће обијаснити негативним деловањем високе емоционалне експресије посебно ако је брачни партнер склон драматичном испољавању осећања, мешању у приватне ствари пацијента и појачаној контроли.

До сада се у литератури депресивна симптоматологија углавном повезивала са пацијентима који нису у браку.

Истраживање Maren Nyer и сар. (207), такође, није показало корелацију између брачног статуса и симптома депресије, како су претходни истраживачи наглашавали као повољан терапијски утицај, нарочито за мушкарце (208, 209). Они су ипак пронашли бољи квалитет живота и мањи степен суцидности код оних који су били у браку.

Праћене је и утицај депресивних симптома на очување брака. Thara и сарадници (205) су 1997. године у кохорти пратили промене у брачном статусу код 76 пацијената од тренутка дијагностиковане шизофреније наредних десет година. Показали су да да на

очување брака утичу бројни клинички и социодемографски параметри. Трајање болести, врста почетка, аудитивне халуцинације и депресивни симптоми на почетку брака, незапосленост и економска фактори значајно су били у вези са разводом и немогућности очувања брачне заједнице.

6.1.5. Карактеристике узорка и родитељства

У нашем истраживању од укупног броја пацијената 15% имало је децу. Родитељство није било у вези са брачним статусом.

Значајан је налаз да је и у акутној фази и у фази ремисије, добијена статистички значајна разлика у родитељству, између групе са депресивном симптоматологијом и недепресивном. У групи пацијената са депресивном симптоматологијом родитељство је било чешће у односу на недепресивну групу.

Овакав налаз можемо повезати са високим степеном увида у депресивној групи пацијената. Поновни релапс и хоспитализација, могу бити окидачи осећања безнадежности и губитка контроле над болешћу, а самим тим и преиспитивања адекватног родитељства.

Jungbauer и сар. су дошли до закључка да се родитељска улога код пацијената оболелих од шизофреније може сагледавати као позитивни ресурс, али и извор великог стреса (210). Већина пацијената има увид у чињеницу да је њихова родитељска улога ограничена и да им је потребна спољна помоћ. Због те чињенице често се региструје страх од губитка родитељства .

6.1.6. Какактеристике узорка и проблеми у трудноћи мајки

Утврђено је да је схизофренија често удружена са различитим компликацијама током трудноће и порођаја мајки пацијената обелелих од схизофреније (211). Данас је неуроразвојни модел један од доминантних патогенетских теорија схизофреније. Специфична верзија теорије каже да патологија схизофреније настаје у другом триместру интраутериног развоја. Први триместар се искључује јер би абнормалности мозга биле много веће уколико настају у периоду неурогенезе, док недостатак глиозе значи да се промене дешавају пре трећег триместра, када започиње глијални одговор. Други облици неуроразвојне теорије наглашавају абнормалности у процесима као што су мијелинизација, обрезивање синапси (синаптички прунинг) и апоптоза, који се настављају и дуго након рођења, у постнаталном периоду (1).

Повезаност фактора у раном развоју потиче од удружености компликација током порођаја и ризика за схизофренију (211) и чињенице да је више вероватно да пацијенти који болују од схизофреније су у већој мери имали компликације током рођења од других болесника са психијатријским поремећајима.

Међу пренаталним и перинаталним факторима ризика најчешће се помињу: експозиција мајке вирусу инфлуенце током другог триместра (212), хронична феталана хипоксија (213) и низ опстетричких компликација (214).

Наши налази показали су статистички значајну разлику између депресивне и недепресивне групе пацијената у компликацијама током трудноће њихових мајки, при чему је је група недепресивних пацијената у знатно већој мери била изложена опстетричким компликацијама при рођењу. Најчешће компликације током трудноће мајки

у групи пацијената оболелих од шизофреније су били превремени порођај и присуство мале тежине на рођењу.

Подаци о компликацијама у трудноћи мајки пацијената оболелих од шизофреније су веома контрадикторни. Поређење шизофреније са другим психијатријским поремећајима показало је у појединим студијама значајно чешће присуство компликација код мајки оболелих од шизофреније него у шизоафективним (215), биполарном (216) и схизотипалном поремећају (217). Наши налази се поклапају и са налазима Ивковић и сарадника (218) који су пратили и упоређивали опстетричне компликације код мајки оболелих пацијената, на узорку од 60 пацијената оболелих од шизофреније, 28 пацијената оболелих од великог депресивног поремећаја и 30 здравих контрола. Њихови налази показали су више компликација током порођаја мајки код пацијената оболелих од шизофреније него оболелих од депресије.

Са друге стране Done и сарадници (219) су у својој кохортној студији пронашли више компликација у трудноћи мајки код пацијената оболелих од афективних поремећаја у односу на оболеле од шизофреније, али без статистичке разлике.

Утицај настанка шизофреније зависи и од врсте компликација током порођаја, али и даље се може говорити о повећаном ризику.

6.1.7. Карактеристике узорка и других параметара

Израженост симптома депресије у нашем узорку није показала повезаност са степеном образовања, запослености, местом пребивалишта, бројем претходних хоспитализација, психијатријским хередитетом, као и навикама попут пушења. Нисмо

пронашли ни разлике између депресивних и недепресивних испитаника у односу на трајање нетретираног поремећаја, укупно трајање болеси као и разлике између ових двају група у индексу телесне масе.

6.2. Преваленца депресивних симптома код одраслих пацијената оболелих од схизофреног поремећаја

6.2.1. Акутна фаза болести

Подаци из литературе, добијени углавном из студија пресека и у мањем броју из лонгитудиналних студија, говоре да је депресивна симптоматологија у схизофренији интегрални део клиничког тока схизофреније и да су симптоми депресије присутни у свим фазама болести.

Наши резултати показују да преваленца депресивне симптоматологије код пацијената оболелих од схизофреније износи 23% у акутној фази болести. После хоспиталног лечења, у фази ремисије, преваленца пацијената са депресивном симптоматологијом износила је 13%. Од укупно 23% са депресивном симптоматологијом у акутној фази, њих 12% постигло је потпуну ремисију, док је 11% остало и даље са депресивном симптоматологијом. Из групе пацијената без депресивне симптоматологије у акутној фази, два пацијента (2%) на крају лечења развили су депресивну симптоматологију.

Наш налаз је у сагласности са налазом Siris-а и Bench-а (51) који су на основу посебно претходно објављених студија нашли модалну стопу од 25%.

Неке студије су показале да је учесталост депресивних симптома виша и/или интезитет симтоматологије израженији током психотичног релапса схизофреније, али и да је повлачење депресивне симтоматологије спорије у односу на повлачење психотичних симптома (220,221). Siris и сарадници су у свом прегледном раду из 2001. године на основу података из објављене литературе у Америци нашли приближно исту фреквенцију депресивних симптома у свим фазама схизофреније (222). Код пацијената у првој психотичној епизоди схизофреније преваленца депресивне симтоматологије је износила 33%, код релапса 38%, док је код хроничних стабилних пацијената са схизофренијом износила 29 %.

Различите вредности у преваленци депресивних симптома могу се објаснити и применом различитих врста мерних инструмената тј. скала процене и класификационих система у различити истраживањима.

Показано је да Калгари скала за процену депресије има већу валидност код пацијената оболелих од схизофреније, у односу на друге инструменте процене као што су Хамилтонова скале за процену депресије и Монтгомери-Ашберг скала (223, 224).

Reine и сар. су потврдили да овај упитник има високу валидност тј. способност да коректно класификује испитанике на оне са и без обољења и високу поузданост - способност теста да даје исте резултате при поновљеним мерењима (224). Валидност је изражена високом специфичношћу, а поузданост високом интерном конзистентношћу.

Релативно мали број је студија процењивао преваленцу депресивних симптома коришћењем Калгари скале за процену депресије (CDSS).

У истраживању Schennach-Wolff-а примена ове скале код пацијената оболелих од шизофреније у акутном погоршању, регистровала је преваленцу депресије код 36% испитаника (198).

Maggini и Raballo су 2006. године на узорку од 161 хроничних амбулантних пацијената оболелих од шизофреније који су у ремисији утврдили преваленцу депресије од 30% (225).

Gorna и сар. користећи CDSS су током релапса утврдили већи проценат који је износио 45.9% (226).

Применом Хамилтонове скале за депресију Тарр и сарадници су утврдили присуство депресивне симптоматологије код 29% оболелих од шизофреније, који нису пре тога били на медикаментозној терапији (227). Jager и сар. су дошли до сличног налаза од 28% применом исте скале (228).

Разлика у преваленци се објашњава применом различите скале за процену. Наши налази применом Калгари скале за процену депресије на узорку у Србији су нешто нижи, што се може довести у везу са мањим узорком.

Разлике у преваленци у различитим истраживањима се могу обијаснити и различитом методологијом узорковања, применом различитог инструмента процене као и различитим карактеристикама основне популације из које је узорковање вршено (у нашем узорку болничка популација).

6.2.2. Ток лечења и фаза ремисије

Током хоспиталног третмана код обе групе пацијената дошло је до редукције психотичне симптоматологије. На основу анализа корелације, изгледа да је ово побољшање било независно у односу на редукцију депресивних симптома. Занимљив је налаз да је од укупно 23 пацијента код којих је регистрована депресија, депресивна симптоматологија перзистирала код њих 11 у фази ремисије. Због малог узорка није било могуће применити статистичке методе у утврђивању различитости међу овим групама.

Релативно мали број студија покушао је да одговори на питање „терапорезистентности“ депресивних симптома у оквиру схизофреније. Schennach-Wolf и сар. (198) у оквиру претходно поменуте студије применом мултиваријационе анализе (Classification and regression trees- CART) између пацијента који су при пријему били депресивни и они који су по отпусту остали депресивни, пратили су различите варијабле попут психопатологије, медикаментозне терапије, нежељених ефеката и социодемографских података. Њихов налаз је показао да је депресивна група у фази ремисије имала већи број психотичних епизода. Закључак је био да су пацијенти са схизофренијом са мултиплим, рекурентним епизодама терапорезистентнији у односу на пацијенте са првом епизодом, што је у сагласности и са истраживањем Arranz-а и сарадника (229) .

Студије показују да је побољшање депресивне симптоматологије регистроване у акутној фази болести бољи прогностички знак (230, 231) у односу на појаву депресивних симптома у постпсихотичном периоду (232, 233). Piet Oosthuizen и сар. (234) сматрају да постоји фундаментална разлика између депресивних симптома у акутној фази и оној која

се јавља након ње или током хоспитализације. У првом случају депресивни симптоми су временски везани за психотични релапс и нестају по редукцији психотичних симптома, као одговор на психотичну терапију. У другом случају у питању је друга врста депресивне симптоматологије која не захтева само примену антипсихотика, већ и оправдава аугментацију антидепресивима и психостабилизаторима.

Moller и von Zerssen (235) су на узорку од 280 хоспитализованих пацијената утврдили да је код 14% дошло да развоја депресије у односу на стање при пријему на хоспитални третман. У сличној студији од 81 пацијената 5% је имало погоршање због развоја депресивне симптоматологије (236).

Међу нашим пацијентима недепресивне групе дошло је до развоја депресивне симптоматологије код двоје пацијената. У питању су млађи пацијенти, са другим психотичним релапсом, недовршеним факултетом, претходно успешни у школовању.

Истраживан је утицај неколико фактора у проналажењу објашњења појаве депресивне симптоматологије у фази редукције психотичних симптома. Већина фактора се може свести на два фактора: 1) психолошка реакција која настаје када постоји увид у присуство тешке психијатријске болести, и 2) негативни утицај антипсихотичне медикације било директно било индиректно на пад расположења.

Хиподопаминергија на нивоу превасходно префронталног кортекса доводи се у везу са афективним, негативним и когнитивним симптомима у шизофренији. Поред тога, нежељена дејства антипсихотичне терапије као што су социјална рестрикција због изражених екстрапирамидних симптома било акутних, као што су изражен тремор, ригор, брадикинезија и хиперсаливација, тако и хроничних у виду тешких посебно

оромандибуларних дискинезија. Негативан утицај видљиве екстрапирамидне симптоматологије уз утицај антипсихотика на дентални статус као и стална поспаност могу у значајној мери допринети социјалној стигматизацији, паду квалитета живота и повлачењу пацијената оболелих од шизофреније што ствара зачаран круг који је тешко прекинути.

Наши налази недвосмислено показују да су депресивни симптоми израженији током акутне психотичне фазе него у фази ремисије у шизофренији. Већина ових симптома ублажује се или нестаје након адекватног фармакотерапијског третмана. Иако је стопа депресивне симптоматологије у фази ремисије ниска, такви симптоми могу перзистирати или се појавити током хоспиталног лечења код неких пацијената изначајно редуковати квалитет живота ових пацијената.

6.3.Повезаност интензитета депресивних симптома са клиничким параметрима и психопатологијом, мереном психометријским инструментима клиничке процене (PANSS, CDSS, GAF, CGI, SUMD)

6.3.1. Поређење депресивне и недепресивне групе пацијената у односу на психометријске инструменте клиничке процене

Поредећи групе пацијената оболелих од шизофреније са депресивном и без депресивне симптоматологије са мерама симптома (вредностима на PANSS, GAF, CGI, SUMD скалама) добијено је више значајних резултата.

Група испитаника са депресивном симптоматологијом у акутној фази имала је значајно мање позитивних симптома (вредности на PANSS лествици позитивних

симптома) у поређењу са недепресивном групом испитаника. Регистовали смо статистички значајну разлику у укупном збиру на SUMD скали између депресивне и недепресивне групе, при чему је укупни збир код депресивне групе био нижи што означава бољи увид. Поред тога, добијена је статистички значајна разлика између вредности збира на PANSS лествици депресивних симптома, који је био виши у групи са депресивном симптоматологијом. Није нађена статистички значајна разлика у PANSS подскали негативних симптома, глобалној подскали и укупном збиру PANSS-а, као и на GAF и CGI између депресивне групе и недепресивне групе пацијената оболелих од схизофреније.

У фази ремисије дошло је до смањивања средњег збира на свим скалама, нарочито на PANSS скали позитивних симптома. Током болести и у фази ремисије статистички значајна разлика је преостала једино на PANSS подскали депресивне симптоматологије, при чему је укупни збир код депресивне групе био већи у односу на недепресивну групу пацијената.

У нашем узорку по процентуалној заступљености одговора на CDSS скали, у акутној фази најзаступљенији су били депресивност, јутарња депресија, рано буђење, осећање безнадежности и самооваловавање, док је најмања стопа пронађена у вези са идејама заснованим на кривици, патолошка кривица и суицидност. У фази ремисије перзистирали су симптоми депресивности, осећања безнадежности и самоомаловажавања. Истовремено наши резултати показују да депресивна симптоматологија у акутној фази у односу на фазу ремисије, поред афективне компоненте има и соматске корелате депресивности попут раног јутарњег буђења, који се адекватним фармакотерапијским приступом редукују.

6.3.2. Корелација CDSS скале у односу на друге психометријске инструменте клиничке процене

Збир на CDDSS скали показао јенегативну корелацију са PANSS позитивном подскалом, што се може довести у везу са интензитетом позитивне симптоматологије. Неке студије су показале ниску, али значајну позитивну корелацију између депресивне симптоматологије и позитивних симптома (237), док друге студије нису показале ову повезаност (238, 239). Објашњене позитивне корелације може се довести у везу са мањим интензитетом позитивне симптоматологије посматраног узорка.

И данас постоји велика дебата да ли је депресија у оквиру схизофреније аутономни домен, или је део негативне симптоматологије (240). Неки аутори су нашли корелацију између негативних симптома и појединих депресивних симптома (241, 242), док друге студије то нису потврдиле (243, 244, 245). Као и у случају преваленце депресивне симптоматологије, удруженост између депресивних и негативних симптома може бити узрокована инструментима процене као и фазе болести у тренутку посматрања (243, 245)

У нашем налазу није добијена корелација између CDSS скале и PANSS негативне подскеале. Ово нас наводи на закључак да депресивни и негативни симптоми постоје као два одвојена синдрома у оквиру схизофреније што се поклапа и са налазима других аутора (246).

У литератури је мало података о корелацији CDSS скале и скале увида SUMD. Sims и сар. Овде реф су на узорку од 66 пацијената са првом психотичном епизодом у схизофренији показали да пацијенти са депресивном симптоматологијом имају већи увид у своје ментално обољење (247). Што је збир на SUMD скали нижи то је увид у ментално

обољење веће, и обрнуто. У нашем узорку постојала је висока негативна корелација са скором SUMD-а што одговара бољем увиду пацијената у ментално стање.

Корелација CDSS збира показала је високу позитивну корелацију са PANSS подскалом депресивности. Овај налаз је у сагласности са другим истраживачима (248) и упућује да са извесним ограничењима, пошто PANSS подскала депресивности не прати важан симптом као што је суицид, ипак даје глобалну евалуацију депресивних симптома у схизофренији.

Нисмо добили значајнију корелацију између CDSS скале и GAF као и CGI скале.

6.4. Предикторски фактори депресивних симптома у акутној фази и ремисији

Како бисмо испитали који су од изучаваних социодемографских и клиничких фактора у тренутку пријема на хоспитални третман предиктивни за присуство депресивних симптома код оболелих од схизофреног поремећаја применили смо логистичку регресију. Спровели смо анализу односу на присуство депресије у акутном стању, али и у фази ремисије, тако да смо анализирали два модела.

Први модел, који се односи на анализу предиктора присуства депресије у акутном стању је значајан за почетну процену јер може указати код којих особа треба посебно обратити пажњу приликом првог контакта, односно може да упути на то код којих особа је већа вероватноћа да је присутна депресија. На основу логистичке регресије у нашим налазима клинички фактори су бољи предиктори депресије у актуној фази од социодемографских фактора, при чему је повећан увид, тј. нижи скор на скали увида (SUMD) предиктор појаве депресивности у схизофренији.

Други модел, који се односи на анализу предиктора присуства депресије у фази ремисије, говори о томе код којих пацијената можемо очекивати да ће депресија бити присутна и у фази ремисије, а код којих не. То даље може указати на разлике у начину рада са различитим пацијентима. На основу логистичке регресије закључили смо да су социодемографских фактора бољи предиктори депресије у актуној фази од клиничких фактора. Једини значајни предиктор депресије у ремисији био је да ли особа има или нема децу, што је повезано са тим да ли је у браку или не, при чему они који имају децу или су у браку су били депресивнији у фази ремисије.

Иако би се и ови налази могли приписати евентуално претпостављеној високој емоционалној експресији и њеном негативном утицају, мишљења смо да је сама родитељска улога извор додатног стреса. Негативна перцепција сопствене родитељске ефикасности, изазвана аутостигматизацијом због тешке менталне болести може значајно доприносити депресији (249). Деца ових пацијената могу кривити родитеље због „преношења лоших гена“, или их доживљавати као неспособне за привређивање, самосталан живот, доношење одлука, „слабиће који су криви за своју болест“, чиме могу потпуно негирати њихову родитељску улогу и значајно доприносити депресији (250).

6.4.1. Увид

Наши налази показали су позитивну корелацију између увида у ментално обољење и симптома депресије у шизофренији, нарочито у акутној фази болести. Ово је у сагласности са већином налаза из литературе.

Mintz и сар. утврдили су малу, али значајну корелацију између интензитета депресивне симптоматологије и капацитета за увид (251). Код шизофреније у

адолесцената Schwartz-Stav и сар. показали су да су депресија, безнађе и суицидни ризик снажно повезани са капацитетом увида (252). Посматрано заједно, ови резултати сугеришу да постоји ланац узрочности од увида до депресије и самоубиства. Насупрот томе, Staring је установио да се веза између увида и депресије, ниског квалитета живота и ниског самопоштовања успоставља путем стигме (253). Пацијенти са добрим увидом који је праћен аутостигмом имали су највећи ризик од ниског квалитета живота (254), ниског самопоштовања и депресивног расположења.

Насупрот овоме, друге студије нису утврдиле никакав однос између свести о менталном поремећају, депресији и суицидним идејама (255), што се може довести у везу са методама процене увида који варирају међу студијама.

Супротно наведеном, бољи степен увида повезан је позитивно са другим клиничким варијаблама као што је боља терапијска адхерентност (255), социјално функционисање (256) или радне перформансе (257).

Према томе, увид са једне стране може да помогне оболелим особама у успостављању поновне контроле над својим животима, док са друге стране може угрозити опоравак због појаве аутостигме и нарушавања квалитета живота (258).

Овакви налази упућују на међузависни трофакторски модел који чине нада, депресија и аутостигма. У клиничкој пракси ове три варијабле треба регулисати заједно код особа које болују од схизофреног поремећаја. У основи перзистирања депресивних симптома и губитка наде у највећој мери лежи аутостигматизација. Новији резултати показују да долази до побољшања квалитета живота код особа са схизофренијом која

прођу кроз неки вид психотерапијског програма о аутостигми и коришћења стратегија за повећање резилијентности против стигматизирајућих средина (259, 260).

6.4.2. Брачни статус и родитељство

Изненађујуће је у нашим налазима што су у фази ремисије остали депресивни пацијенти који су били у браку или су били родитељи, што је један од предиктивних фактора.

Ранији радови су показали позитиван ефекат брака и родитељства код оболелих особа. Када говоримо о тежим менталним поремећајима као то је схизофренија, која „контаминира“ све зоне људског функционисања - од когниције, комуникације, афективитета, иницијативе, социјалне и професионалне вештине, тај однос је сложенији. Брачни и породични статус и родитељство су хронолошки сагледавани из различитих и често потпуно супротстављених утицаја. Породица је према једном екстрему, виђена као узрок, а према другом као жртва схизофреног поремећаја. Поставља се поново питање интерперсоналних односа у породици, специфичности пацијената оболелих од схизофреније и времена када су ступили у брак, тј. када су постајали родитељи, условима живота, високог увида у менталну болест и повезаности са губитком наде у излечење, аутостигматизације и става да нису довољно добри родитељи, итд.

Резултати истраживања фактора који утичу на ток болести су да висока експресија емоција, специфични афективни стил и девијације у комуникацији у породици (261, 262) као и негативни животни догађаји компликују и неповољно утичу на ток схизофреније. У оваквим породицама границе унутар породичног система су веома попустљиве. Претерана попустљивост граница, када говоримо о породици пацијента оболелог од схизофреније, је

пре свега присутна између родитељског и дечјег субсистема, али и између чланова породице (263). Девиијације у комуникацији могу настати пре почетка схизофреног поремећаја или као резултат поремећаја унутар брачне и породичне заједнице (264).

Амбијентални стресори, попут животних догађаја (265) и негативна афективна клима у породици (266) могу да преципитирају релапсе, док модификација средине (267) могу битно да побољшају функционисање оболеле особе. Ово нас наводи да у клиничкој пракси поред адекватног фармакотерапијског приступа након психотичног релапса не треба заборавити на врло важан психосоцијални третман оболелог и његове породице. Тим третманом треба да се оптимизују перформансе хронично болесних особа у персоналним, социјалним и породичним компетентцама и улогама. Развијају се вештине које су повезане са стресорима и животним ситуацијама уз побољшање адаптације појединца и подстицање његове самосталности.

6.5. Ограничења истраживања

Истраживање има неколико ограничења. Величина узорка је релативно мала за комплексност истраживаних варијабли, нарочито кад се изврши подела према присуству депресивне симптоматологије. Таква величина узорка може утицати на обраду података. Ово се посебно односи на мултиваријантне статистичке процедуре које су рађене на мањем узорку. Поред тога, у оквиру овог истраживања није праћен квалитет живота, као и породични односи, а непотпуна контрола ових фактора има могућ утицај на резултате. На крају, није обухваћена субдепресивна група пацијената и еволуција депресивне симптоматологије.

Резултати и ограничења овог рада дају неке препоруке за даља истраживања: већи узорак и кохортни дизајн студије где би се могла израчунати инциденција депресивних симптома у шизофренији, у односу на најчешћи дизајн досадашњих студија где се највише могла утврдити преваленција поремећаја, конструисање или побољшање метријских карактеристика скала које специфично мере депресивну симптоматологију у шизофренији, потпунија контрола фактора од интереса (породични односи, квалитет живота, социјална подршка). Такође, истраживање генетских и морфолошких разлика (посебно неуроимицинг технике за визуализацију беле масе) између ове две групе пацијената могу допринети бољем сагледавању међусобног односа између ове две групе пацијената и одговору на питање да ли се ради о једном или два ентитета.

На досадашњем нивоу знања не можемо са сигурношћу рећи да ли сваки пацијент оболео од шизофреније може бити смештен на неку тачку континуума депресивне симптоматологије бар у неком тренутку тока болести или да са друге стране постоји јасна категоријална дистинкност између депресивне и недепресивне групе тј. да јављање депресије указује на ентитет са својим специфичним етиопатогенетским карактеристикама. Иако за сада не можемо рећи да ли се ради о једном или два поремећаја, сигурно је да разликовање ове две групе пацијената и препознавање депресивне симптоматологије код пацијената оболелих од шизофреније има важан клинички и терапијски значај.

6.6. Значај истраживања

Прецизно дијагностиковање симптома депресије код пацијената оболелих од схизофреније помаже правовременом дијагностиковању, потпунијем праћењу тока болести и смањењу суцидног ризика. Поред тога, препознавање депресивне симптоматологије отвара могућности циљаној фармакотерапији, циљаним психотерапијским и социотерапијским интервенцијама као и бољем терапијском исходу. Адекватана терапија депресивне симптоматологије код ове групе пацијената потенцијално би, дугорочно гледано, довела до боље контроле основне болести, могућег повећања комплијансе, и до бољег квалитета живота пацијената и редукције стопе морталитета превенцијом покушаја суцида. Циљане интервенције би могле утицати на смањење броја психијатријских хоспитализација, као и смањење трошкова и редукцију апсентизма ових пацијената

У овом истраживању смо идентификовали колико се често депресивна симптоматологија јавља код пацијената оболелих од схизофреније у испитиваном узорку. Поред тога, идентификовали смо клиничке и епидемиолошке факторе повезане са депресивним симптомима, и утврдили модел објашњења за појаву депресивних симптома на основу тих фактора.

7. ЗАКЉУЧЦИ

- Преваленца депресивне симптоматологије код пацијената оболелих од схизофреније у акутној фази болести у студијској групи износи 23 %.
- Депресивни симптоми у схизофренији израженији су током акутне психотичне фазе у односу на фазу ремисије.
- Преваленца депресивне симптоматологије у фази ремисије је ниска и у испитваном узорку износи 13%. Такви симптоми могу перзистирати или се појавити током хоспиталног лечења код неких пацијената.
- Наши налази недвосмислено показују да група пацијената оболелих од схизофреније са депресивном симптоматологијом, живе сами и имају мало или уопште немају свакодневне контакте у односу на недепресивну групу.
- У акутној фази није показана статистички значајна разлика између оних који су у браку и оних који то нису, на појаву или одсуство депресивне симптоматологије. Занимљиво је да у фази ремисије постоји статистички значајна разлика између депресивне и недепресивне групе испитаника, при чему је депресивна група била у већем степену у браку.

- У акутној фази и у фази ремисије, постоји статистички значајна разлика у родитељству, између групе оболелих од схизофреније са депресивном и недепресивном симптоматологијом. Пацијенти са депресивном симптоматологијом у већем степену су били родитељи у односу на недепресивну групу.
- Наши налази показали су да постоји статистички значајна разлика између депресивне и недепресивне групе пацијената оболелих од схизофреније у компликацијама током трудноће њихових мајки, при чему је група недепресивних пацијената у знатно већој мери била изложена опстетричким компликацијама.
- Израженост симптома депресије није показала повезаност према полу, старости, суицидности, степену образовања, запослености, местом пребивалишта, бројем претходних хоспитализација, хередитетом, као и навикама попут пушења. Поред тога, нисмо утврдили разлике између депресивних и недепресивних испитаника у односу на трајање нетретираног поремећаја, дужини болести и индексу телесне масе.
- Наш налаз показао је да депресивна симптоматологија у акутној фази поред афективне компоненте има и соматске корелате, тј. биолошке маркере депресивности попут раног буђења у односу на ремисију.

- На основу логистичке регресије у нашим налазима клинички фактори били су бољи предиктори депресије у акутној фази од социодемографских фактора, док је у фази ремисије обрнут случај.
- У акутној фази схизофреног поремећаја повећан увид важан је предикторски фактор појаве депресивних симптома у схизофренији.
- Успостављање ремисије зависи од квалитета и структуре односа у брачној заједници и родитељства.

ЛІТЕРАТУРА

1. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 9th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
2. Gabbard GO. Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders, 4th Edition. American Psychiatric Publishing, 2007.
3. Kraepelin E. Dementia Praecox and Paraphrenia, 1919, edited by Robertson, G. Krieger, New York, 1971.
4. Bleuler, E. Dementia Praecox, or the Group of Schizophrenias, 1911. Translated by J Zinkin, International University Press, New York, 1950.
5. Schneider K. Clinical Psychopathology. Grune and Stratton, New York. Translated by Hamilton MW 1959.
6. Hecker E. Die Hebefrenie. Ein Beitrag zur klinischen Psychiatrie. Archiv fur pathologische Anatomie und Physiologie und fur Klinische Medicin 1871; 25: 394–429.
7. Kahlbaum K. Catatonia. John Hopkins University Press, Baltimore. Translated by Levij Y and Priden T. 1874/1973.
8. Falret J. Lecons Cliniques de Medicine Mentale. Bailliere, Paris, 1854.
9. Jaspers K. Allgemeine Psychopathologie. Springer Verlag, Heidelberg, 1946.
10. WHO International Classification of Diseases (ICD-10) - Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. World Health Organization, Geneva, Switzerland 1990.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. American Psychiatric Association, Washington D.C. Text Revision (DSM-IV-TR) 2000.

12. Crow TJ. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry* 1980; 137: 383-386.
13. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39(7): 789-794.
14. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 1987; 13(2): 261-276.
15. Carpenter WT, Buchanan RW, Kirkpatrick B. The concept of the negative symptoms in schizophrenia. In: Greden JF, Tandon R. *Negative schizophrenic symptoms: Pathophysiology and clinical implication*, Washington: American Psychiatric Press Inc 1991; 3-20.
16. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry* 1987; 151: 145-151.
17. Stahh SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. New York: Cambridge University Press, 2008.
18. Keshavan MS, Tandon R, Boutros N, Nasrallah HA. Schizophrenia, “just the facts”. What we know in 2008. Part 3: Pathophysiology. *Schizophr Res* 2008; 106: 89–107.
19. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter Jr WT, Marder S. The NIMH-matrices consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006; 32: 214–219.
20. Barnes TRE, Leeson VC, Mutsatsa SH, Watt HC, Hutton SB, Joyce EM. Duration of untreated psychosis and social function: 1-year follow-up study of first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 203-209.

21. Lieberman JA, Tasman A. Handbook of Psychiatric Drugs. Chichester, England, John Wiley & Sons Ltd, 2006.
22. Stahl SM, Buckley PF. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 4–11.
23. Penn DL, Sanna LJ, Roberts DL. Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull* 2008; 34: 408–411.
24. Hafner H, an der Heiden W. The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249 (Suppl 4): 14–26.
25. Aleman A, Kahn RS. Strange feelings: do amygdale abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia? *Progr Neurobiol* 2005; 77: 283–298.
26. Marsden CD. Motor disorders in schizophrenia. *Psychol Med* 1982; 12: 13–15.
27. Morrens M, Hulstijn W, Sabbe B. Psychomotor slowing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007; 33: 1038–1053.
28. Lehoux C, Everett J, Laplante L, Emond C, Trépanier J, Brassard A, et al. Fine motor dexterity is correlated to social functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 62: 269–273.
29. Carroll A, Fattah S, Clyde Z et al. Correlates of insight and insight change in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999; 35: 247–253.
30. Amador XF, David AS. *Insight and Psychosis*. Oxford University Press, New York, 1998.

31. Pia L, Tamietto M. Unawareness in schizophrenia: neuropsychological and neuroanatomical findings. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60: 531–537.
32. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
33. Tandon R, Henry A, Nasrallah B, Macheri S, Keshavan. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research* 2009; 110: 1–23.
34. Bagley C, King M. Exploration of three stigma scales in 83 users of mental health services: Implications for campaigns to reduce stigma. *Journal of Mental Health* 2005; 14(4): 343-355.
35. Giorgianni SE. Media images and messages about stigma: The good, the bad and the ugly. *The Pfizer Journal* 2004; 5(1):26-29.
36. Byrne P. Psychiatric stigma: past, passing and to come. *J R Soc Med* 1997; 90(11):618-621.
37. Sartorius N, Schulze H. *Reducing the Stigma of Mental Illness: A Report from a Global Association*. New York: Cambridge University Press; 2005.
38. Corrigan PW. Empowerment and serious mental illness: Treatment partnerships and community opportunities. *Psychiatric Quarterly* 2002; 73(3):217-228.
39. Schomerus G, Angermeyer MC. Stigma and its impact on help-seeking for mental disorders: what do we know? *Epidemiol Psychiatr Soc* 2008; 17(1):31-37.

40. Craddock N and Owen MJ. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *The British Journal of Psychiatry* 2005; 186: 364–366.
41. Surtees PG, Kendell RE. The hierarchy model of psychiatric symptomatology: an investigation based on Present State Examination ratings. *Br J Psychiatry* 1979; 135:438-443.
42. Bermanzohn PC, Porto L, Siris SG, et al. Hierarchical diagnosis in chronic schizophrenia: a clinical study of co-occurring syndromes. *Schizophr Bull* 2000; 26:519–527.
43. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophr Bull.* 2006; 32:9–16.
44. Craddock N & Owen MJ. Molecular genetics and the Kraepelinian dichotomy: One disorder, two disorders, or do we need to start thinking afresh? *Psychiatric Annals* 2010; 40: 88–91.
45. Bartels SJ and Drake RE. Depressive symptoms in schizophrenia: Comprehensive differential diagnosis. *Comprehensive Psychiatry* 1988; 29: 467-483.
46. Bressan RA, Chaves AC, Pilowsky LS, Shirakawa I, Mari JJ. Depressive episodes in stable schizophrenia: critical evaluation of the DSM-IV and ICD-10 diagnostic criteria. *Psychiatry Res* 2003; 117: 47-56.
47. Pierre JM. Deconstructing schizophrenia for DSM-V: challenges for clinical and research agendas. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2008; 2:166–174.
48. Krabbendam L & Van Os J. Affective processes in the onset and persistence of psychosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2005; 255: 185-188.

49. Hausmann A and Fleischhacker WW. Differential diagnosis of depressed mood in patients with schizophrenia: a diagnostic algorithm based on a review. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2002; 106: 83–96.
50. El Yazaji M, Battas O, Agoub M, et al. Validity of the depressive dimension extracted from principal component analysis of the PANSS in drug-free patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2002; 56: 121–127.
51. Siris SG, Bench C. Depression and schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger D (eds.). *Schizophrenia*. Second Edition. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, United Kingdom, 2003.
52. Baynes D, Mulholland C, Cooper SJ, et al. Depressive symptoms in stable chronic schizophrenia: prevalence and relationship to psychopathology and treatment. *Schizophrenia Research* 2000; 45: 47–56.
53. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E, and Joyce J. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia Research* 1992; 6: 201–208.
54. Leff J. Depressive symptoms in the course of schizophrenia. In *Depression in Schizophrenia*, ed. De Lisi LE. Washington DC, American Psychiatric Press 1990; 1–23.
55. Jablensky A. The epidemiological horizon. In: Hirsch SR, Weinberger DR, eds. *Schizophrenia*, Blackwell Publishing, Oxford 2003: 203–231.
56. WHO. *The International Pilot Study of Schizophrenia*. Vol.1. WHO, Geneva 1973.
57. Sheldrick C, Jablensky A, Sartorius N, Shepherd M. Schizophrenia succeeded by affective illness; catamnestic study and statistical enquiry. *Psychol Med* 1977; 7: 619–624.

58. Leff JP, Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G. The international pilot study of schizophrenia: five-year follow-up findings. *Psychol Med* 1992; 22: 131–145.
59. Siris SG, Addington D, Azorin JM et al. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophrenia Research* 2001; 47: 185–197.
60. Lavin MR, Siris SG, Mason SE. What is the clinical importance of cigarette smoking in schizophrenia? *Am j Addict* 1996; 5: 189-208.
61. Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of “atypical” antipsychotic agents. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157: 1379–1389.
62. Sands JR and Harrow M. Depression during the longitudinal course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1999; 25: 157–171.
63. Joiner TE, Brown JS and Metalsky GI. A test of the tripartite model’s prediction of anhedonia’s specificity to depression: patients with major depression versus patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 2003; 119: 243–350.
64. Harrow M, Yonan CA, Sands JR, Marengo J. Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia, or anhedonia involved? *Schizophr Bull* 1994; 20:327–338.
65. Voruganti LP and Awad AG. Is neuroleptic dysphoria a variant of drug-induced extrapyramidal side effects? *Can J Psychiatry* 2004; 49: 285–289.
66. Halstead SM, Barnes TRE, Speller JC. Akathisia: prevalence and associated dysphoria in an in-patient population with chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 177–183.

67. Drake RE, Ehrlich J. Suicide attempts associated with akathisia. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 499–501.
68. Klein DF. Endogenomorphic depression: a conceptual and terminological revision. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31: 447–454.
69. deFigueiredo JM. Depression and demoralization: phenomenologic differences and research perspectives. *Compr Psychiatry* 1993; 34: 308- 311.
70. Birchwood M, Mason R, Macmillian F, et al. Depression, demoralization and control over psychotic illness: a comparison of depressed and non-depressed patients with a chronic psychosis. *Psychol Med* 1993; 23: 387-395.
71. Tollefson GD, Andersen SW, Tran PV. The course of depressive symptoms in predicting relapse in schizophrenia: a double blind, randomized comparison of olanzapine and risperidone. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 365–373.
72. Hafner H, Riecher-Rossler A, Hambrecht Maurer K et al. IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1992; 6: 209–223.
73. Eissler, K.R.: Remarks on the psychoanalysis of schizophrenia. *Int. J. Psychoanal.* 1951; 32: 139–156.
74. Sachar EJ, Kanter SS, and Buie D. Psychoendocrinology of ego disintegration. *Am J Psychiatry* 1970; 126: 1067–1078.
75. Roth S. The seemingly ubiquitous depression following acute schizophrenic episodes, a neglected area of clinical discussion. *Am J Psychiatry* 1970; 129: 51–58.

76. Kayton L. Good outcome in young adult schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 29: 103–110.
77. McGlashan TH, Carpenter WT. Postpsychotic depression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 231–239.
78. Coryell W, Keller M, Lavori P, Endicott J. Affective syndromes, psychotic features, and prognosis, I: depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:651–57.
79. Taylor MA. Are schizophrenia and affective disorder related? A selective literature review. *Am J Psychiatry* 1992; 149:22–32.
80. Cheniaux E et al. Does schizoaffective disorder really exist? A systematic review of the studies that compared schizoaffective disorder with schizophrenia or mood disorders. *J Affect Disord* 2008; 106: 209–217.
81. Kantrowitz JT and Citrome L. Schizoaffective disorder: a review of current research themes and pharmacological management. *CNS Drugs* 2011; 25: 317–333.
82. WHO. Report of the International Pilot Study of Schizophrenia, Volume I. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1973.
83. Knights A & Hirsch SR. ‘Revealed’ depression and drug treatment for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1981; 38: 806–811.
84. Gaebel W and Wolwer W. Facial expressivity in the course of schizophrenia and depression. *Eur Arch Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2004; 254: 335–342.

85. Peralta V and Cuesta MJ. Negative, parkinsonian, depressive and catatonic symptoms in schizophrenia: a conflict of paradigms revisited. *Schizophrenia Research* 1999; 40: 245–253.
86. Skodlar B. Three different meanings of depression in schizophrenia, A phenomenological perspective. *Psychiatr Danub* 2009; 21 (1): 88-92.
87. Binswanger L. Drei Formen missglückten Daseins, Verstiegenheit, Verschrobenheit, Maniriertheit. Tübingen: Max Niemeyer Verlag, 1956.
88. Blankenburg W. Der Verlust der natürlichen Selbstverständlichkeit. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1971.
89. Kimura B. Schizophrenie als Geschehen des Zwischenseins. *Nervenarzt* 1975; 46: 434–439.
90. Barnes TAE, Curson DA, Liddle PF, Patel M. The Nature and Prevalence of Depression in Chronic Schizophrenic In-patients. *Brit J Psychiat* 1989; 154: 486-491.
91. Mandel MR, Severe JB, Schooler NR, Gelenberg AJ, Mieske M. Development and prediction of postpsychotic depression in neuroleptic-treated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39 (2): 197-203.
92. Falloon IRH, Boyd JL, McGill CW, Ranzani J, Moss HB, and Gilderman AM. Family management in the prevention of exacerbation of schizophrenia: A controlled study. *New England Journal of Medicine* 1982; 306:1437-1440.
93. Bellack AS, Hersen M, Himmelhoch JM. A comparison of social-skills training, pharmacotherapy and psychotherapy for depression. *Behavior Research and Therapy* 1983; 21: 101–107.

94. Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, Kinon BJ. The Burden of Depressive Symptoms in the Long-Term Treatment of Patients with Schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 90(1-3): 186–197.
95. Heald A, Morris J, Soni SD. Characterisation of depression in patients with schizophrenia. *Indian J Med Res* 2008; 127:544-550.
96. Harvey PD. Cognition and the differential diagnosis in schizophrenia. *World Psychiatry* 2008; 7:30-32
97. Green MF, Kern RS & Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 2004; 72: 41-51.
98. Keefe RSE. Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry* 2008; 7:22-28.
99. Kohler C, Gur RC, Swanson CL, Petty R, and Gur RE. Depression in schizophrenia:I. Association with neuropsychological deficits. *Biological Psychiatry* 1998; 43: 165–172.
100. Brebion G, Gorman JM, Malaspina D, Sharif Z, and AmadorX. Clinical and cognitive factors associated with memory task performance in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158: 758–764.
101. Hill SK, Keshavan MS, Thase ME, and Sweeney JA. Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naive first-episode unipolar psychotic depression. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161: 996–1003.
102. Bozikas VP, Kosmidis MH, Kioperlidou K, and Karavatos A. Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry* 2004; 45: 392–400.

103. Bowie CR & Harvey P. Cognition in schizophrenia: impairments, determinants and functional importance. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28:613-633.
104. Šoštarič M & Zalar B. The overlap of cognitive impairment in depression and schizophrenia: a comparative study. *Psychiatria Danubina* 2011; 23 (3): 251–256.
105. Kohler C, Swanson CL, Gur RC, Mozley LH, and Gur RE. Depression in schizophrenia: II. MRI and PET findings. *Biological Psychiatry* 1998; 42: 173–180.
106. Smith GN, Lang DJ, Kopala LC et al. Developmental abnormalities of the hippocampus in first-episode schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2003; 53: 555–561.
107. Salokangas RK, Cannon T, Van Erp T, et al. Structural magnetic resonance imaging in patients with first-episode schizophrenia, psychotic and severe non-psychotic depression and healthy controls. *British Journal of Psychiatry* 2002; 181: 58–65.
108. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience* 2000; 23: 155–184.
109. Davidson RJ, and Irwin W. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences* 1999; 3: 11–21.
110. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG et al. The anatomy of melancholia – focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychological Medicine* 1992; 76: 89–93.
111. Bressan RA, Costa DC, Jones HM, Ell PJ, and Pilowsky LS. Typical antipsychotic drugs – D2 receptor occupancy and depressive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2002; 56: 31–36.

112. Hietala J, Syvalahti E, Vilkmann H, et al. Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic-naive schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1999; 35: 41–50.
113. Sackeim HA, Prohovnik I, Moeller JR, Brown RP, Apter S, Prudic J, Devanand DP, Mukherjee S. Regional cerebral blood flow in mood disorders. I. Comparison of major depressives and normal controls at rest. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47: 60–70.
114. Berman KF, Doran AR, Pickar D, Weinberger DR. Is the mechanism of prefrontal hypofunction in depression the same as in schizophrenia? Regional cerebral blood flow during cognitive activation. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 183–192.
115. Barch DM, Sheline YI, Csernansky JG, Snyder AZ. Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 376–384.
116. Schneider F, Weiss U, Kessler C, et al. Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. *Schizophrenia Research* 1998; 34 (3): 133–142.
117. Drevets WC. Neuroimaging abnormalities in the amygdale in mood disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 985: 420–444.
118. Ota M, Ishikawa M, Sato N, Hori H, Sasayama D, et al. Discrimination between schizophrenia and major depressive disorder by magnetic resonance imaging of the female brain. *Journal of Psychiatric Research* 2013; 47: 1383-1388.
119. Mayberg H. Depression II: Localization of pathophysiology. *American Journal of Psychiatry* 2002; 159 (12), 1979.

120. Kühn S, Gallinat J. Resting-state brain activity in schizophrenia and major depression: a quantitative meta-analysis. *Schizophr Bull* 201; 39(2): 358-365.
121. Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K M. Depression: perspectives from neuroscience. *Annual Review of Psychology* 2002; 53: 545–574.
122. Kendler KS, Karkowski-Shuman L, Walsh D. The risk for psychiatric illness in siblings of schizophrenics: the impact of psychotic and non-psychotic affective illness and alcoholism in parents. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1996; 94: 49–55.
123. Cardno AG, Jones LA, Murphy KC, et al. Sibling pairs with schizophrenia or schizoaffective disorder: associations of subtypes, symptoms and demographic variables. *Psychological Medicine* 1998; 28 (4): 815–823.
124. Asherson P, Mant R, Williams N, et al. A study of chromosome 4p markers and dopamine D5 receptor gene in schizophrenia and bipolar disorder. *Molecular Psychiatry* 1998; 3: 310–320.
125. Kendler KS, Myers JM, O’Neill FA, et al. Clinical features of schizophrenia and linkage to chromosomes 5q, 6p, 8p, and 10p in the Irish study of high-density schizophrenia families. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157: 402–408.
126. Serretti A, Lattuada E, Catalano M, Smeraldi E. Serotonin transporter gene is not associated with symptomatology of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1999; 35: 33–39.
127. Golimbet VE, Alfimova MV, Shchebatykh TV, et al. Serotonin transporter polymorphism and depressive-related symptoms in schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics* 2004; 126: 1–7.

128. Boks MP, et al. Do mood symptoms subdivide the schizophrenia phenotype? Association of the GMP6A gene with a depression subgroup. *Am J Med Genet B: Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 707–711.
129. Nestler EJ. Epigenetic mechanisms in psychiatry. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 189–190.
130. Grayson DR, Jia X, Chen Y, et al. Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 9341–9346.
131. Iwamoto K, Bundo M, Yamada K, et al. DNA methylation status of SOX10 correlates with its down regulation and oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia. *J Neurosci* 2005; 25: 5376–5381.
132. Huang HS, Akbarian S. GAD1 mRNA expression and DNA methylation in prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *PLoS One* 2007; 2: 809.
133. Huang HS, Matevossian A, Whittle C, et al. Prefrontal dysfunction in schizophrenia involves mixed-lineage leukemia 1-regulated histone methylation at GABAergic gene promoters. *J Neurosci* 2007; 27: 11254–11262.
134. Tang B, Dean B, Thomas EA. Disease- and age-related changes in histone acetylation at gene promoters in psychiatric disorders. *Translational Psychiatry* 2011; 1: e64.
135. Marutha Ravindran CR, Ticku MK. Changes in methylation pattern of NMDA receptor NR2B gene in cortical neurons after chronic ethanol treatment in mice. *Brain Res Mol Brain Res* 2004; 121: 19–27.
136. Satta R, Maloku E, Zhubi A, et al. Nicotine decreases DNA methyltransferase1 expression and glutamic acid decarboxylase 67 promoter methylation in GABAergic interneurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16356–16361.

137. Numachi Y, Yoshida S, Yamashita M, et al. Psychostimulant alters expression of DNA methyltransferase mRNA in the rat brain. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1025: 102–109.
138. Li J, Guo Y, Schroeder FA, et al. Dopamine D2-like antagonists induce chromatin remodeling in striatal neurons through cyclic AMP-protein kinase A and NMDA receptor signaling. *J Neurochem* 2004; 90: 1117–1131.
139. Mill J, Tang T, Kaminsky Z, et al. Epigenomic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 696–711.
140. Akbarian S, Huang H-S. Molecular and cellular mechanisms of altered GAD1/GAD67 expression in schizophrenia and related disorders. *Brain Res Rev* 2006; 52(2): 293–304.
141. Shirayama Y, Chen AC-H, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002; 22(8): 3251–3261.
142. Covington 3rd HE, Maze I, LaPlant QC, et al. Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors. *J Neurosci* 2009; 29: 11451–1160.
143. Lin H, Geng X, Dang W, et al. Molecular mechanisms associated with the antidepressant effects of the class I histone deacetylase inhibitor MS-275 in the rat ventrolateral orbital cortex. *Brain Res* 2012; 1447: 119–125.
144. Schroeder FA, Lin CL, Crusio WE, Akbarian S. Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 55–64.

145. Morris MJ, Karra AS, Monteggia LM. Histone deacetylases govern cellular mechanisms underlying behavioral and synaptic plasticity in the developing and adult brain. *Behav Pharmacol* 2010; 21: 409–419.
146. Jager M, et al. Schizoaffective disorder – an ongoing challenge for psychiatric nosology. *Eur Psychiatry* 2011; 26: 159–165.
147. Felmet K, et al. Elderly patients with schizophrenia and depression: diagnosis and treatment. *Clin Schizophr* 2011; 4: 239–250.
148. Lako IM, Taxis K, Bruggeman R, Knegtering H, Burger H, Wiersma D, et al. The course of depressive symptoms and prescribing patterns of antidepressants in schizophrenia in a one-year follow-up study. *Eur Psychiatry* 2012; 27(4): 240-244.
149. Murru A, Pacchiarotti I, Nivoli AM, Grande I, Colom F, Vieta E. What we know and what we don't know about the treatment of schizoaffective disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 680–690.
150. The Expert Consensus Guideline series. Treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (11): 3-80.
151. Barnes TR. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 567–620.
152. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010; 36: 71–93.
153. Stahl S. Psychosis and Schizophrenia. In *Stahl's Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press, 2008.

154. Pae CU, Sohi MS, Seo HJ, Serretti A, Patkar AA, Steffens DC, et al. Quetiapine XR: current status for the treatment of major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 1165–1173.
155. Kjelby E1, Jørgensen HA, Kroken RA, Løberg EM, Johnsen E. Anti-depressive effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone: a pragmatic, randomized trial. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 145.
156. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1079–1088.
157. Tollefson GD, Sanger Tm, Lu Y, Thieme ME. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(3): 250–258.
158. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58(12): 538–546.
159. Blier P, Blondeau C. Neurobiological bases and clinical aspects of the use of aripiprazole in treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord* 2011; 128: 3–10.
160. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374: 620–627.
161. Canuso CM, Turkoz I, Fu DJ, Bossie CA. Role of paliperidone extended-release in treatment of schizoaffective disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 667–679.

162. Moller HJ. Management of the negative symptoms of schizophrenia. New treatment options CNS Drugs 2003; 17:793-823.
163. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. Cochrane Database Syst Rev 2002; CD002305.
164. Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, Olsen R, Auther AM, Nakayama E, et al. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. J Clin Psychiatry 2007; 68(4): 546–557.
165. Cho SJ, Yook K, Kim B, Choi TK, Lee KS, Kim YW, et al. Mirtazapine augmentation enhances cognitive and reduces negative symptoms in schizophrenia patients treated with risperidone: a randomized controlled trial. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011; 35: 208–211
166. Abbasi SH, Behpournia H, Ghoreishi A, Salehi B, Raznahan M, Rezazadeh SA et al. The effects of mirtazapine add on therapy to risperidone in the treatment of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled trial. Schizophr Res 2010; 116: 101–106.
167. Silver H, Susser E, Danovich L, Bilker W, Youdim M, Goldin V, et al. SSRI augmentation of antipsychotic alters expression of GABA (A) receptor and related genes in PMC of schizophrenia patients. Int J Neuropsychopharmacol 2011; 14: 573–584.
168. Englisch S, Inta D, Eer A, Zink M. Bupropion for depression in schizophrenia. Clin Neuropharmacol 2010; 33: 257–259.
169. Moller HJ. Non-neuroleptic approaches to treating negative symptoms in schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2004; 254: 108-116.

170. Kramer MS, et al. Antidepressants in 'depressed' schizophrenic inpatients. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 922–928.
171. Prusoff BA, Williams DH, Weissman MM, Astrachan BM. Treatment of secondary depression in schizophrenia. A double blind, placebo-controlled trial of amitriptyline added to perphenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36:569-575.
172. Citrome L. Adjunctive lithium and anticonvulsants for the treatment of schizophrenia: what is the evidence? *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 55–71.
173. Dussias P, Englisch S, Meyer-Lindenberg A. Polypharmacy of schizophrenia. *Psychiatry (Edgmont)* 2010; 7: 17–19.
174. Ichikawa J, Chung YC, Dai J, Meltzer HY. Valproic acid potentiates both typical and atypical antipsychotic-induced prefrontal cortical dopamine release. *Brain Res* 2005; 1052: 56–62.
175. Lerner Y, Mintzer Y, Schestatzky M. Lithium combined with haloperidol in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1988; 153:359-362.
176. First, Michael B., Spitzer, Robert L, Gibbon Miriam, and Williams, Janet B.W. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, Inc., 1996.
177. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(3): 441-449.
178. Amador XF, Strauss DH, Yale SA, Flaum MM, Endicott J, Gorman JM. Assessment of insight in psychosis. *Am J Psychiatry* 1993; 150(6): 873-879.

179. Addington D, Addington J, Matycka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for Schizophrenics. *Schizophr Res* 1994; 11(3):239-244.
180. Jones SH, Thornicroft G, Coffey M, Dunn G. A brief mental health outcome scale reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *Br J Psychiatry* 1995; 166(5): 654-649.
181. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, 1976.
182. Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000; 101: 3–38.
183. Thorup A, Waltoft BL, Pedersen CB, et al. Young males have a higher risk of developing schizophrenia: a Danish register study. *Psychol Med* 2007; 37: 479-484.
184. Thorup A, Petersen L, Jeppesen P, Ohlenschlaeger J, Christensen T, Krarup G, et al. Gender differences in young adults with first episode schizophrenia spectrum disorders at baseline in the Danish OPUS study. *J Nerv Ment Dis* 2007; 195: 396-405.
185. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical psychiatry, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
186. Kudo J, Mori H, Gomibuchi T. Loneliness as expressed by schizophrenic patients in the early remission phase. *Nagoya J Med Sci* 2002; 65(3-4): 115-126.
187. Sullivan HS. Schizophrenia as a Human Process. New York. W.W.Norton & Co, 1962.

188. Liu J, Dietz K, DeLoyht JM, Pedre X, Kelkar D, Kaur J, et al. Impaired adult myelination in the prefrontal cortex of socially isolated mice. *Nat Neurosci* 2012 Dec; 15(12):1621-3.
189. Caldwell CB, Gottesman II. Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. *Schizophr Bull* 1990; 16: 571-589.
190. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 247-54.
191. Sakinofsky I, Heila H, Krishnan R. Estimating suicidality as an outcome measure in clinical trials of suicide in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004; 30: 587-98.
192. Fenton WS, McGlashan TH, Victor BJ, Blyler CR. Symptoms, subtype, and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Am J Psychiatry* 1997; 54: 199-204.
193. Kahye Hor and Mark Taylor. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol* 2010; 24(4): 81–90.
194. Roy A. Depression and suicide in chronic schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1986; 9: 193-206.
195. Roy A. Suicid in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1982; 141: 171-177.
196. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Øhlenschläger J, Quach PL, et al. Suicidal behaviour and mortality in first-episode psychosis; The OPUS Trial. *Br J Psychiatry* 2007; 191 (51): 140–146.

197. Fialko L, Freeman D, Bebbington PE, Kuipers E, Garety PA, Dunn G, et al. Understanding suicidal ideation in psychosis: Findings from the Psychological Prevention of Relapse in Psychosis (PRP) Trial. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114: 117–186.
198. Schennach-Wolff R, Obermeier M, Seemuller F, Jager M, Messer T, Laux G, Pfeiffer H, et al. Evaluating depressive symptoms and their impact on outcome in schizophrenia applying the Calgary Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123 (3): 228-238.
199. Morgan HG, Prieste P. Suicide and Other Unexpected Deaths among Psychiatric Inpatients. *British Journal of Psychiatry* 1991; 160: 368-374.
200. Kim HK, McKenry PC. The relationship between marriage and psychological well-being: a longitudinal analysis. *J Fam Issues*. 2002; 23: 885-911.
201. Inaba A, Thoits PA, Ueno K, et al. Depression in the United States and Japan: gender, marital status, and SES patterns. *Soc Sci Med*. 2005; 61: 2280-2292.
202. Sanguineti VR, Samuel SE, Schwartz SL, et al. Retrospective study of 2,200 involuntary psychiatric admissions and readmissions. *Am J Psychiatry*. 1996;153: 392-396.
203. Harkavy-Friedman JM, Restifo K, Malaspina D, et al. Suicidal behavior in schizophrenia: characteristics of individuals who had and had not attempted suicide. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1276-1278.
204. Cardoso CS, Caiaffa WT, Bandeira M, et al. Factors associated with low quality of life in schizophrenia. *Cad Saude Publica* 2005; 21: 1338-1340.
205. Thara R, Srinivasan TN. Outcome of marriage in schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1997; 32: 416-420.

206. Ganev K. Long-term trends of symptoms and disability in schizophrenia and related disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2000; 35: 389-395.
207. Nyer M1, Kasckow J, Fellows I, Lawrence EC, Golshan S, Solorzano E, et al. The relationship of marital status and clinical characteristics in middle-aged and older patients with schizophrenia and depressive symptoms. *Ann Clin Psychiatry* 2010; 22(3): 172-9.
208. Cooney TM, Dunne K. Intimate relationships in later life: current realities, future prospects. *J Fam Issues* 2001; 22: 838-858.
209. Lee GR, Willetts MC, Seccombe K. Widowhood and depression: gender differences. *Res Aging* 1998; 20: 611-630.
210. Jungbauer J, Stelling K, Kuhn J, Lenz A. How do mothers and fathers suffering from schizophrenia experience their parenthood? Results from an in-depth interview study. *Psychiatr Prax.* 2010; 37(5): 233-239.
211. Canon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry* 2002; 159:1080-1092.
212. Torrey EF, Bowler AE, Rawlings R. Schizophrenia and the 1957 influenza epidemic. *Schizophr Res* 1992; 6:100.
213. Kline J, Stein Z, Susser M. Conception to birth. *Epidemiology of prenatal development.* Oxford University Press, Oxford, 1989.
214. O'Callaghan E, Larkin C, Kinsella A, Waddington JL. Familial, obstetric, and other clinical correlates of minor physical anomalies in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991b; 148: 479-483.

215. Schwarzkopf SB, Nasrallah HA, Olson SC, Coffman JA, McLaughlin JA. Perinatal complications and genetic loading in schizophrenia: preliminary findings. *Psychiat Res* 1989; 27: 233-239.
216. Foester A, Lewis S, Owen M, Murray R. Low birth weight and a family history of schizophrenia predict poor premorbid functioning in psychosis. *Schizophr Res* 1991; 5: 13-20.
217. Parnas J, Schulsinger F, Teasdale TW, Schulsinger H, Feldman PM, Mednick SA. Perinatal complications and clinical outcome within the schizophrenia spectrum. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 416-420.
218. Ivković M, Damjanović A, Paunović VR. Correlation of neurodevelopmental disorders in schizophrenia. *Srp Arh Celok Lek* 2003; 131 (7-8): 294-9.
219. Done DJ, Johnstone EC, Firth CD, Golding J, Shepherd PM, Crow TJ. Complications of pregnancy and delivery in relation to psychosis in adult life: data from the British perinatal mortality survey sample. *Brit Med J* 1991; 302:1576-1580.
220. Nakaya M, Ohmori K, Komahashi T, Suwa H. Depressive symptoms in acute schizophrenic inpatients. *Schizophr Res* 1997; 25 (2): 131-139.
221. Baynes DI, Mulholland C, Cooper SJ, Montgomery RC, MacFlynn G, Lynch G. Depressive symptoms in stable chronic schizophrenia: prevalence and relationship to psychopathology and treatment. *Schizophr Res* 2000; 45(1-2):47-56.
222. Siris SG, Addington D, Azorin JM, Fallon IR, Gerlach J, Hirsch SR. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophr Res* 2001; 47: 185-197.

223. Ramirez N, Sarro S, Arranz B, Sanchez J, Gonzalez J, San L. Instruments of depression assessment in schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 2001; 29: 259–268.
224. Reine G, Bernard D, Lancon C. Depression scales in schizophrenia: a critical review. *Encephale* 1998; 24: 530–540.
225. Maggini C, Raballo A. Exploring depression in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 227–232.
226. Gorna K, Jaracz K, Wrzyszczyńska L, Rybakowski F. Quality of life and depression in schizophrenic patients. *Adv Med Sci* 2007; 52 (1): 108–111.
227. Tapp A, Kilzieh N, Wood AE, Raskind M, Tandon R. Depression in patients with schizophrenia during an acute psychotic episode. *Compr Psychiatry* 2001; 42: 314–318.
228. Jager M, Riedel M, Schmauss M et al. Depression during an acute episode of schizophrenia or schizophreniform disorder and its impact on treatment response. *Psychiatry Res* 2008; 158: 297–305.
229. Arranz B, San L, Ramirez N et al. Clinical and serotonergic predictors of non-affective acute remitting psychosis in patients with a first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119: 71–77.
230. Emsley RA, Oosthuizen PP, Joubert AF, et al. Depressive and anxiety symptoms in patients with schizophrenia and schizophreniform disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 747–751.
231. Oosthuizen P, Emsley RA, Roberts MC, et al. Depressive symptoms at baseline predict fewer negative symptoms at follow-up in patients with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2002; 58: 247–252.

232. McGlashan TH, Carpenter WT. Postpsychotic depression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1976; 33: 231–239.
233. Mandel MR, Severe JB, Schooler NR, et al. Development and prediction of postpsychotic depression in neuroleptic-treated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 197–203.
234. Oosthuizen P1, Emsley R, Niehaus D, Koen L, Chiliza B. The relationships between depression and remission in first-episode psychosis. *World Psychiatry* 2006; 5 (3): 172-176.
235. Moller H-J, Von Zerssen D. Depressive symptoms during inpatient treatment in 280 schizophrenia patients. *Pharmacopsychiatria* 1981; 14: 172–179.
236. Moller HJ, Von Zerssen D. Depressive states occurring during the neuroleptic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1982; 8: 109–117.
237. Lançon C, Auquier P, Reine G, Bernard D, Addington D. Relationships between depression and psychotic symptoms of schizophrenia during an acute episode and stable period. *Schizophr Res* 2001; 47: 135-140.
238. Reine G, Lançon C, Di Tucci S, Sapin C, Auquier P. Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108: 297-303.
239. Sarro S, Dueñas RM, Ramírez N, Arranz B, Martínez R, Sánchez JM, et al. Cross cultural adaptation and validation of the Spanish version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 68: 349-356.
240. Fitzgerald PB, Rolfe TJ, Brewer K et al. Depressive, positive, negative and parkinsonian symptoms in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2002; 36: 340–346.

241. Prosser ES, Csernansky JG, Kaplan J, Thiemann S, Becker TJ, Hollister LE. Depression, parkinsonian symptoms, and negative symptoms in schizophrenics treated with neuroleptics. *J Nerv Men Dis* 1987; 175: 100-105.
242. Müller MJ, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O. Depressive factors and their relationships with other symptom domains in schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic depression. *Schizophr Bull* 2001; 27: 19-28.
243. Bottlender R, Strauss A, Möller HJ. Prevalence and background factors of depression in first admitted schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101:153-60.
244. Goldman RS, Tandon R, Liberzon I, Greden JF. Measurement of depression and negative symptoms in schizophrenia. *Psychopathology* 1992; 25: 49-56.
245. Baynes D, Mulholland C, Cooper SJ, Montgomery RC, MacFlynn G, Lynch G, et al. Depressive symptoms in stable chronic schizophrenia: prevalence and relationship to psychopathology and treatment. *Schizophr Res* 2000; 45: 47-56.
246. Rocca P, Bellino S, Calvarese P et al. Depressive and negative symptoms in schizophrenia: different effects on clinical features. *Compr Psychiatry* 2005; 46: 304–310.
247. Sim K, Mahendran R, Siris SG, Heckers S, Chong SA. Subjective quality of life in first episode schizophrenia spectrum disorders with comorbid depression. *Psychiatry Res* 2004; 129: 141-147.
248. El Yazaji M, Battas O, Agoub M, Moussaoui D, Gutknecht C, Dalery J, et al. Validity of the depressive dimension extracted from principal component analysis of the PANSS in drug-free patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 56: 121-127.

249. Cutrona CE, Troutman BR. Social support, infant temperament, and parenting self efficacy: A mediational model of post-partum depression. *Child Development* 1986; 57: 1507-1518.
250. Wahl OF. Mental health consumers experience of stigma. *Schizophrenia Bull* 1999; 25: 467-478.
251. Mintz AR, Dobson KS, Romney DM. Insight in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res* 2003; 61: 75–88.
252. Schwartz-Stav O, Apter A, Zalsman G. Depression, suicidal behavior and insight in adolescents with schizophrenia. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15: 352–359.
253. Staring AB, Van der Gaag M, Van den Berge M, Duivenvoorden HJ, Mulder CL. Stigma moderates the associations of insight with depressed mood, low self-esteem, and low quality of life in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res* 2009; 115: 363–369.
254. Pruß L, Wiedl KH, Waldorf M. Stigma as a predictor of insight in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2012; 198(2): 187-193.
255. Lincoln TM, Lullmann E, Rief W. Correlates and long-term consequences of poor insight in patients with schizophrenia. A systematic review. *Schizophrenia Bulletin* 2007; 33: 1324-1342.
256. Brissos S, Dias VV, Balanza-Martinez V, Carita AI, Figueira ML. Symptomatic remission in schizophrenia patients: relationship with social functioning, quality of life, and neurocognitive performance. *Schizophrenia Research* 2011; 129: 133–136.
257. Erickson M, Jaafari N, Lysaker P. Insight and negative symptoms as predictors of functioning in a work setting in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 2011; 189: 161–165.

258. Ghaemi SN, Rosenquist KJ. Is insight in mania state-dependent? A meta-analysis. *Journal of Nervous and Mental Disorder* 2004; 192: 771–775.
259. Mittal D, Sullivan G, Chekuri L, Allee E, Corrigan PW. Empirical studies of self-stigma reduction strategies: a critical review of the literature. *Psychiatric Services* 2012; 63: 974–981.
260. Lanfredi M, Rossi G, Rossi R, Van Bortel T, Thornicroft G, Quinn N, Zoppei S, Lasalvia A. Depression prevention and mental health promotion interventions: is stigma taken into account? An overview of the Italian initiatives. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 2003; 28: 1–12.
261. Brown GW. In: Leff JP, Vaughn CE (eds) *Expressed Emotion in Families: Its significance for Mental illness*. Guilford, New York, 1985.
262. Doane JA, West KL, Goldstein MJ, Rodnick EH, Jones JE. Parenteral communication deviance and affective style . *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 679-685.
263. Leff JP, Vaughn CE (eds), *Expressed Emotion in Families: Its significance for Mental illness*. Guilford, New York 1985.
264. Goldstein MJ. *Family interaction patterns that antedate the onset of schizophrenia and other related disorders: Understanding major mental Disorder*. Family process Press, New York, 1987.
265. Ventura J, Nuechterlein KH, Lukoff D, Hardesty JP. A prospective study of stressful life events and schizophrenic relapse. *J Abnorm Psychol*. 1989; 98(4): 407-411.
266. Kavanagh DJ. Recent developments in expressed emotion and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;160:601-620.

267. Glynn SM. Token economy approaches for psychiatric patients. Progress and pitfalls over 25 years. *Behav Modif* 1990; 14(4): 383-407.

ПРИЛОГ

8.1 КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број:

РБ

Идентификациони број:

ИБР

Тип документације: монографска публикација

ТД

Тип записа: текстуални штампани

ТЗ

Врста рада: докторска дисертација

ВР

Аутор: др Амир Пељто

АУ

Ментор/коментор: Проф. др Душица Лечић-Тошевски

МН

Наслов рада:

Значај интензитета симптома депресије код пацијената оболелих од шизофреније у односу на фазу болести

НР

Језик публикације: српски
ЈП

Језик извода: српски и енглески
ЈИ

Земља публиковања: Република Србија
ЗП

Уже географско подручје: Шумадија
УГП

Година: 2014.
ГО

Издавач: ауторски репринт
ИЗ

Место и адреса: 34000 Крагујевац; Светозара Марковића 69
МС

Физичи опис рада: 102/14/2/267
ФО

Научна област: медицина

Научна дисциплина: психијатрија
ДИ

Предметна одредница/ кључне речи
Симптоми депресије, шизофренија, преваленца
ПО

УДК

Чува се:

Библиотека Факултета за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

ЧУ**Важна напомена:****МН****Извод:**

Увод. Симптоми депресије јављају се веома често код пацијената који болују од схизофреније (1), а утврђена преваленца у различитим студијама креће се од 7 % (2) до 75 % (3). Варијабилност у студијама потиче од фазе болести у којој су се пацијенти налазили у тренутку опсервације, метода процене, као и различитих дијагностичких критеријума за схизофренију и депресију.

Линија дистинкције између симптома депресије и схизофреног поремећаја је недовољно постављена. Постоје различити разлози за то као што су: феноменолошка сличност са негативним симптомима схизофреније, схизоафективним поремећајем и органским поремећајима; пратеће дејство антипсихотика; психолошка реакција на болест.

Метод. Испитивање представља клиничку проспективну студију утврђивања интензитета депресивне симптоматологије код 100 особа оболелих од схизофреније у односу на фазу болести (фаза акутног погоршања и фаза ремисије). Психометријске процене тежине болести и присутне психопатологије вршиле су се при пријему и на крају хоспиталног лечења коришћењем Структурисаног клиничког интервјуа за менталне поремећаје (SCID), Скале за процену позитивног и негативног синдрома схизофреније (PANSS), Скале за процену недостатка увида у ментални поремећај (SUMD), Калгари скале за процену депресије у схизофренији (CDSS) и Скале за општу процену функционисања (GAF) .

Резултат. Преваленца депресивне симптоматологије код пацијената оболелих од схизофреније у акутној фази болести у студијској групи износи 23%. Преваленца депресивне симптоматологије у фази ремисије је ниска и износи у узорку 13%. Депресивни симптоми у схизофренији израженији су током акутне психотичне фазе у односу на фазу ремисије. Група пацијената оболелих од схизофреније са депресивном симптоматологијом, живе сами и имају мало или уопште немају свакодневне контакте у односу на недепресивну групу. Занимљиво је да у фази ремисије постоји статистички значајна разлика између депресивне и недепресивне групе испитаника, при чему је депресивна група била у већем степену у браку као и то да су у већем степену били родитељи у односу на недепресивну групу, као и да је група депресивних имала мање компликација током рођења. На основу логистичке регресије у нашим налазима клинички

фактори су бољи предиктори депресије у акутној фази од социодемографских фактора, док је у фази ремисије обрнут случај. У акутној фази схизофреног поремећаја повећан увид је важан предикторски фактор појаве депресивних симптома у схизофренији. Успостављање ремисије зависи од квалитета и структуре односа у брачној заједници и родитељства. Израженост симптома депресије није показала повезаност према полу, старости, суицидности, броју претходних хоспитализација, хередитету, као и у односу на трајање нетретираног поремећаја, дужину болести и индекс телесне масе.

Закључак. У овом истраживању смо идентификовали колико се често депресивна симптоматологија јавља код пацијената оболелих од схизофреније у испитаном узорку. Поред тога, идентификовали смо клиничке и епидемиолошке факторе повезане са депресивним симптомима и утврдили модел објашњења за појаву депресивних симптома на основу тих фактора. Препознавање депресивне симптоматологије отвара могућности циљане фармакотерапије, циљаних психотерапијским и социотерапијским интервенцијама као и бољем терапијском исходу.

ИД

Датум прихватања теме од стране ННВ:

ДП

Датум одбране:

ДО

Чланови комисије:

1. Проф. др Славица Ђукић-Дејановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија
2. Проф. др Горан Михајловић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија
3. Проф. др Смиљку Поповић-Деушић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија, у пензији

КО

8.2. KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC FACULTY OF MEDICINE KRAGUJEVAC

Accession number:

ANO

Identification number:

INO

Documentation type: Monographic publication

DT

Type of record: Textual material, printed

TR

Contents code: Ph.D. dissertation

CC

Author: M.D. Amir Peljto

AU

Menthor/co-mentor Prof. Dusica Lecic-Tosevski, MD, PhD

MN

Title:

TI

Language of text: Serbian

LT

Language of abstract: Serbian, English

Country of publication: Serbia

CP

Locality of publication: Sumadia region

LP

Publication year: 2014.

PY

Publisher: Author's reprint

PU

Publication place: 34000 Kragujevac; Svetozara Markovica 69

PP

Physical description 102/14/2/267

PD

Scientific field: Medicine
SF

Scientific discipline: Psychiatry
SD

Subject/key words: depressive symptoms, schizophrenia, prevalence
SKW

UDC

Holding data: Library of Faculty of Medicine; University of Kragujevac, Serbia

Note:
N

Abstract: Introduction. Depressive symptoms often occur in patients who suffer from schizophrenia (1). Moreover, different studies found that the prevalence varies from 7% (2) to 75% (3). The different research results are due to the phase of illness when the patients were observed, assessment method, as well as different diagnostic criteria used for schizophrenia and depression.

Precise distinction between depressive symptoms and schizophrenic disorder has not been completely established yet. The reasons are various and they include: phenomenological similarity with negative symptoms of schizophrenia, schizoaffective disorder and organic disorders; side effects of antidepressants; psychological reaction to the disease.

Method. The present research is a prospective clinical study. Its aim was to establish the intensity of depressive symptomatology in 100 patients with schizophrenia with regard to the phase of the illness (acute impairment phase and remission phase). Psychometric assessments of the severity of illness and existing psychopathological symptoms were made both at the admission and at the end of hospital treatment by using Structured Clinical Interview for Mental Disorders (SCID), Positive and Negative Syndrome Scale for Rating the Symptoms of Schizophrenia (PANSS), Scale to Assess the Unawareness of Mental Disorder (SUMD), the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) and Global Assessment of Functioning Scale (GAF).

Results. Depressive symptomatology prevalence in patients with schizophrenia in the acute phase of the illness was 23% in the study group. The depressive symptoms prevalence in the remission phase was low - 13% of the sample. Symptoms of depression were more intense in

schizophrenic patients in the acute psychotic phase than in remission. The group of schizophrenic patients with depressive symptoms turned out to live alone, and have little or no daily contacts with other people in comparison with the nondepressed group. It is interesting that there is a statistically significant difference between the depressed and the nondepressed group of subjects in remission. Unlike the nondepressed, the depressed patients were mostly married, with children and without any complications at birth. Based on logistic regression, clinical factors in our findings are better predictors of depression in the acute phase than sociodemographic factors, while in remission phase it is the other way round. In the acute phase of the schizophrenic disorder increased awareness is an important predictive factor of the occurrence of depression symptoms in schizophrenia. Reaching remission depends on the quality and structure of marital relations, as well as parenthood. No connection has been found between intensity of depression symptoms and gender, age, suicidal tendencies, number of previous hospitalizations, heredity, duration of untreated disorder, duration of illness, and body mass index.

Conclusion. The present study has identified how often depressive symptomatology occurs in patients who suffer from schizophrenia in the studied sample. Furthermore, we identified clinical and epidemiological factors connected to depressive symptoms and established explanation model for the occurrence of depressive symptomatology based on these factors. Recognizing depressive symptomatology raises the possibility of targeted pharmacotherapy, targeted psychotherapeutic and sociotherapeutic interventions, and consequently better therapeutic outcome.

AB

Accepted by the Scientific Board on: 07.06.2013.

ASB

Defended on:

DE

Thesis defended board

(Degree/name/surname/title/faculty)

DB

1. Prof. Slavica Đukić-Dejanović, MD, PhD, President, Faculty of Medical Science, University of Kragujevac
2. Prof. Goran Mihajlović, MD, PhD, member, Faculty of Medical Science, University of Kragujevac
3. Prof. Smiljku Popović-Deušić, MD, PhD, member, Faculty of Medicine, University of Belgrade

9. БИОГРАФИЈА АУТОРА

Име и презиме: Амир Пељто

Датум и место рођења: 05.05.1982, Бања Лука, Босна и Херцеговина

Садашње запослење: Лекар на специјализацији, Институт за ментално здравље,
Београд

Телефон: +381637001747

Електронска пошта: amirpeljto@hotmail.com

Основне студије: 2008. године, Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу

Докторска дисертација: Значај интензитета симптома депресије код пацијената
оболелих од шизофреније у односу на фазу болести

Ментор: Проф. др Душица Лечић-Тошевски

Познавање страних језика: енглески, немачки

9.1. AUTHOR'S CURICULUM VITAE

Name: Amir Peljto

Born: 05.05.1982, Banja Luka, Bosnia and Hertzegovina

Position: Resident of Psychiatry, institute of Mental Health, Belgrade

Phone: +381637001747

E-mail: amirpeljto@hotmail.com

MD, 2008, School of Medicine, University of Kragujevac

PhD: The importance of the depressive symptoms in patients with schizophrenia through the course of the illness

Mentor: Prof. Dusica Lecic-Tosevski, MD, PhD

Languages: English, German