

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Andrej N. Ilanković

**ELEKTROFIZIOLOŠKI PROFIL SPAVANJA
KOD KLINIČKIH SUBTIPOVA SHIZOFRENIJE
I VELIKOG DEPRESIVNOG POREMEĆAJA**

doktorska disertacija

Beograd, 2014

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Andrej N. Ilanković

**ELECTROPHYSIOLOGICAL PROFILE OF SLEEP
BY SUBTYPES OF SCHIZOPHRENIA AND
MAJOR DEPRESSIVE DISORDER**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2014

Mentor:

Prof.dr Aleksandar Damjanović, specijalista neuropsihijatrije, vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Članovi komisije:

1. Prof. dr Branislav Filipović, neuroanatom i specijalista psihijatrije, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
2. Doc. dr Srđan D. Milovanović, specijalista psihijatrije, docent
Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
3. Prof. dr Dušan Petrović, specijalista neuropsihijatrije, vanredni profesor
Univerzitet u Kragujevcu, Medicinski fakultet

Datum odbrane doktorske disertacije:

Zahvalnica

Doktorsku disertaciju posvećujem svojim roditeljima Veri i Nikoli rečima koje slede :

Hvala vam što ste me vaspitali kao hrišćanina.

Hvala vam što ste mi davali valjane odgovore na teška pitanja.

Hvala vam što ste se uvek s poštovanjem odnosili prema mojoj težnji da budem nezavisan, pomagali mi da stvorim odgovornost i shvatim sopstvenu slobodu.

Hvala vam što ste mi dozvoljavali da stičem iskustvo iz mojih grešaka i što ste se s razumevanjem odnosili prema neophodnosti da ih činim.

Hvala vam što ste mi opraštali moje grube reči i postupke.

Hvala vam što ste bili moji roditelji, a ne „drugari“.

Hvala vam što ste se blagonaklono i učtivo odnosili prema mojim drugovima.

Hvala vam za ljudsko saosećanje i zanimanje za moj život i moju dušu.

Hvala vam što ste me naučili da poštujem autoritet drugih ljudi, da cenim iskrenost, da poštujem međuljudske odnose, da postanem velikodušan čovek koji prašta.

Hvala vam što ste bili strogi prema mojim hirovima, što nikada niste zatvarali oči pred mojim nepravdama.

Hvala vam što ste me naučili da govorim odlučno „Ne“ u slučajevima kada je jednostavnije i lakše odgovoriti „Da“.

Hvala vam što ste u svemu bili za mene primer, dostojan poštovanja i uvažavanja.

Hvala vam za sve, dragi moji roditelji!

- Iguman Evmenije

ELEKTROFIZIOLOŠKI PROFIL SPAVANJA KOD KLINIČKIH SUBTIPOVA SHIZOFRENIJE I VELIKOG DEPRESIVNOG POREMEĆAJA

REZIME:

Uvod: Poremećaji spavanja su veoma česti kod psihijatrijskih bolesnika sa velikim depresivnim poremećajem i shizofrenijom. Ovi pacijenti pokazuju i poremećaje u arhitekturi noćnog spavanja registrovanog metodom polisomnografije.

Cilj: Identifikacija potencijalnih biomarkera u polisomnogramu radi dopune diferencijalne dijagnoze navedenih psihijatrijskih oboljenja.

Metod: Uzorak u istraživanju su činili: 30 pacijenata obolelih od hronične (rezidualne) shizofrenije, 30 sa dijagnozom velikog depresivnog poremećaja (dijagnoze u skladu sa kriterijumima MKB 10) i 30 zdravih ispitanika koji su činili kontrolnu grupu. Svi pacijenti su registrovani metodom polisomnografije (PSG) minimalno 8 sati, a procena stadijuma i parametara spavanja je vršena u skladu sa međunarodnim standardima i kriterijumima Rechtschaffen&Kales-a (1968). Varijable noćnog spavanja su uključene u statističke analize da bi se odredio njihov diskriminativni i prediktivni potencijal u odnosu na klasifikovanje ispitanika u dijagnostičke kategorije shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja.

Rezultati: Pokazane su statistički značajne razlike u varijablama noćnog spavanja između dve grupe psihijatrijskih bolesnika i kontrolne grupe zdravih ispitanika. Najznačajnije razlike se uočavaju kod sledećih varijabli: ukupno vreme spavanja (TST), broj noćnih buđenja (NAW), latenci uspavlivanja (SL), vremenu budnosti nakon uspavlivanja (WTASO), latenci prve REM periode (REM1lat), trajanju prve REM periode (REM1) i indeksu unutrašnjeg periodiciteta (IEP). Linearna diskriminaciona analiza (LDA) je pokazala tačnost predikcije dijagnostičkih grupa u 88% slučajeva.

Zaključak: Ovo istraživanje ukazuje na značajne razlike u elektrofiziološkim profilima noćnog spavanja (polisomnogramima) kod pacijenata sa shizofrenijom i velikim depresivnim poremećajem. Rezultati daju mogućnost da se parametri noćnog spavanja odnosno polisomnograma koriste u olakšavanju diferencijalno dijagnostičkog procesa kod ova dva psihijatrijska oboljenja.

Ključne reči: Spavanje, Polisomnografija, Shizofrenija, Depresija, Biološki markeri

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Psihijatrija

ELECTROPHYSIOLOGICAL PROFILE OF SLEEP BY SUBTYPES OF SCHIZOPHRENIA AND MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

SUMMARY

Introduction: Sleep disorders are frequent symptoms described in psychiatric patients with major depression or schizophrenia. These patients also exhibit changes in sleep architecture as measured by electro-encephalography (EEG) during sleep.

Aim: The aim of the present study was to identify potential biomarkers to facilitate diagnosis based on sleep EEG measurements.

Method: 30 patients with schizophrenia, 30 patients with major depression and 30 healthy control subjects were investigated in the present study. All subjects underwent sleep EEG measurements for a minimum time of 8 hours according to the criteria of Rechtschaffen & Kales (1968). Multiple sleep variables were investigated for differences between diagnostic groups as well as their potential to predict diagnosis by linear discriminant analysis (LDA).

Results: There were significant differences in EEG sleep variables between healthy control subjects and psychiatric patients (total sleep time, sleep latency, number of awakenings, waking time after sleep onset, REM 1 latency, REM 1 and index of endogenous periodicity). Most interestingly LDA was able to predict the correct diagnosis in 88 % of all cases.

Conclusions: The presented analysis showed commonalities and differences in sleep EEG changes in patients with depression and patients with schizophrenia. The results underline the potential of sleep EEG measurements to facilitate diagnostic processes.

Key words: Sleep, Polysomnography, Schizophrenia, Depression, Biological Markers

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Psychiatry

SADRŽAJ

1. UVOD	-----	1
2. TEORIJSKE OSNOVE ISTRAŽIVANJA	-----	3
3. RADNE HIPOTEZE	-----	60
4. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	-----	61
5. METOD ISTRAŽIVANJA	-----	62
6. REZULTATI	-----	66
7. DISKUSIJA	-----	89
8. ZAKLJUČCI	-----	97
LITERATURA	-----	99
Biografija autora	-----	108

1. UVOD

Savremena, humanizovana i vrlo efikasna klinička psihijatrija je rezultat značajnih otkrića u oblasti bazičnih i primenjenih neuronauka koje doprinose boljem razumevanju biopsiholoških mehanizama nastanka mentalnih poremećaja, ali i značajnih inovacija na polju dijagnostike i terapije duševnih bolesti. Funkcionalna neurodijagnostika (EEG, EP., ERP, polisomnografija - PSG), biohemijski, endokrinološki, imunološki i farmakoloski testovi, psiholoska i neuropsiholoska analiza, a posebno tehnike vizuelizacije (neuroimage-tehnike) kao što su CT, NMR, fNMR, SPECT i PET su pružile mogućnost preciznije dijagnoze i terapije psihijatrijskih bolesti. Istraživanja svesti i izmenjenih stanja svesti spadaju među najveće naučne izazove 21. veka. Istraživanje mentalnih poremećaja, psihotičnih stanja i poremećaja spavanja kod shizofrene i depresivne bolesti u tom kontekstu, predstavlja poseban naučni doprinos u pokušaju otkrivanja suštine enigme kvalitativne izmene stanja svesti kod psihoza, a time možda i nekih osnovnih mehanizama regulacije svesti, budnosti i spavanja.

Jedna od najtežih duševnih bolesti, shizofrenija je multikauzalnog porekla, ali je i dalje pretežno fenomenološki definisana. Isto tako depresije spadaju među najraširenije mentalne poremećaje savremenog sveta, bilo da su reaktivnog, endogenog ili simptomatskog porekla. Saznanja na polju biohemije, imunologije i neurofiziologije koja doprinose razjašnjavanju etiopatogeneze ove bolesti predstavljaju napredak na polju preventivnog delovanja, dijagnostike, lečenja i rehabilitacije u kliničkoj praksi, ali se i dalje istražuju biološki markeri koji bi pomogli detekciju faktora rizika i ranih pojava u razvoju shizofrenog i depresivnog poremećaja i diferenciranju pojedinih kliničkih tipova shizofrene i afektivne bolesti, i time preciznijoj i uspešnijoj farmakoterapiji.

Kliničko-neurofiziološka istraživanja spavanja kod shizofrenih i depresivnih bolesnika (Polisomnografija), su jedan od puteva i pokušaja iznalaženja novih kliničkih indikatora za diferencijalnu dijagnozu i precizniju terapiju ovih teških duševnih bolesti

Originalni naučni doprinos ove doktorske disertacije u kliničkom smislu bi se odnosio na mogućnost uvrđivanja (merenja) određenih parametara elektrofiziološkog profila noćnog spavanja, koji bi time postali objektivni (merljivi) indikatori diferencijalne dijagnostike kliničkih tipova i podtipova shizofrene i afektivne bolesti, kao i značajni indikatori praćenja toka i ishoda ovih teških duševnih poremećaja. Konačno, utvrđeni diskriminacioni modeli terapijskog efekta pojedinih psihofarmaka objektivizirani registracijom noćnog spavanja, bili bi važan pokazatelj optimalnog izbora antipsihotičnih i antidepresivnih lekova i time doprineli bržem i boljem oporavku ove velike grupe psihijatrijskih bolesnika.

2. TEORIJSKE OSNOVE ISTRAŽIVANJA

2.1. O spavanju

Spavanje je periodični i privremeni prekid budnosti u kome je motorna inaktivacija skoro potpuna, svest o spoljnoj sredini maksimalno redukovana, a prag reaktivnosti i refleksne razdražljivosti je povišen (Sušić 1977; Ilanković & Ilanković 1999). Periodičnost je najdominantnija karakteristika ljudskih cirkadijalnih ritmova.

Uprkos relativne univerzalnosti stanja mirovanja i spavanja kao oblika ponašanja kod većine viših organizama, studije koje su se zasnivale samo na posmatranju i proučavanju bihevioralnog aspekta spavanja, nisu mogle preciznije odrediti ovaj specifični fenomen u odnosu na druge oblike mirovanja. Sistematsko naučno istraživanje spavanja je omogućeno tek tridesetih godina ovog veka kada su otkrivene objektivne metode registrovanja bioelektričnih pokazatelja karakterističnih za spavanje. Početak ove ere je vezan za otkriće humane elektroencefalografije (EEG) od strane nemačkog psihijatra Hansa Bergera (Berger 1929).

Eksperimentalne studije stimulacije i određivanje hipotetičkih "centara za spavanje" vezano je za ime Hesa (Hess 1929), dok su prvi eksperimenti sa lezijom određenih moždanih struktura i objašnjenjem efekata destrukcije na spavanje, sadržani su u radovima Von Economa (Von Economo 1930).

Epohalno otkriće retikularnog aktivirajućeg sistema moždanog stabla (ARAS), zasluga je Moruzzi-ja i Magoun-a (Moruzzi and Magoun 1949).

Elektroencefalografsko registrovanje spavanja omogućilo je Lumisu (Loomis 1937) da koncipira prvi klasifikacioni sistem stadijuma spavanja koji razlikuje pet stadijuma spavanja i označava ih slovima A, B, C, D i E. Stadijum A je odgovarao uspavlivanju, dok

stadijum E označava duboko spavanje sa sporim talasima u EEG-u. Jedini kriterijum za razlikovanje stadijuma spavanja bila je EEG aktivnost, a drugi fiziološki parametri nisu sistematski registrovani. Lumisova grupa je kasnije koristila i elektrode za registrovanje očnih pokreta, ali nije pridavala značaj povezanosti brzih očnih pokreta sa ubrzanim, aktiviranim EEG-crtežom.

Ovaj klasifikacioni sistem se održao do pedesetih godina, kada je praktično slučajnost omogućila dalje elektrofiziološko diferenciranje spavanja. Prilikom registrovanja spavanja kod jednog novorođenčeta u laboratoriji Kleitmana u Čikagu, student fiziologije Aserinsky (Aserinsky and Kleitman 1952) je ispod tanke kože kapaka zapazio brze pokrete očnih jabučica. Sistematsko registrovanje očnih pokreta (EOG=elektrookulogram), je omogućilo dopunu postojećih EEG-kriterijuma za diferenciranje pojedinih stadijuma spavanja. Pored "sporotalasnog spavanja" koje je praćeno samo retkim sporim očnim pokretima, definiše se i drugi oblik spavanja kada je EEG-aktivnost brza i slična onoj u budnosti (otuda i naziv "paradoksalno spavanje") a u EOG-u (elektrookulogramu) se javljaju "salve" brzih očnih pokreta (otuda "spavanje sa brzim očnim pokretima" - engl. REM Sleep - Rapid Eye Movement Sleep). U eksperimentalnom radu se za REM spavanje koristi i naziv "Fast Wave Sleep" - FWS - "brzotalasno spavanje", a za "Non-REM Sleep" (NREM - spavanje bez brzih očnih pokreta) već navedeni naziv "sporotalasno spavanje" (Slow Wave Sleep - SWS).

Otkriće fenomena REM-spavanja sa njegovim specifičnim fiziološkim aspektima, nametnulo je stvaranje nove koncepcije o "unutrašnjoj strukturi" (arhitektonici) spavanja. Dement i Kleitman (Dement and Kleitman 1957) jasno određuju REM-spavanje i definišu četiri stadijuma "sporotalasnog" ili NREM spavanja - stadijum 1, 2, 3 i 4 NREM. Njihove definicije su poslužile radnoj grupi Američkog društva za psihofiziološko istraživanje spavanja (APSS) za izradu "Priručnika za standardizovanu vizuelnu analizu poligrama spavanja" (Rechtschaffen and Kales 1968) na bazi EEG, EOG i EMG (elektromiografskih) kriterijuma.

Kleitman i Dement (Kleitman & Dement 1957) izveštavaju o povezanosti REM-spavanja sa sanjanjem (ispitanici probuđeni iz REM-a pričaju o snovima) i tako iniciraju uključenje psihofiziologije sanjanja u istraživanje kompleksnih fenomena u toku spavanja.

Noćno spavanje je ciklično organizovano - nakon uspavlivanja sukcesivno slede stadijumi 1, 2, 3 i 4 NREM (sporotalasnog) spavanja, sa mogućnošću "vraćanja" u prethodne stadijume, do pojave aktiviranog REM-spavanja, čime se završava jedan "ciklus" ili "period". Takvih "ciklusa" u toku noći kod odraslih ima prosečno 4-6, a kod dece 6-8. Dok je sporotalasno spavanje (NREM) praćeno progresivnom sinhronizacijom električne aktivnosti i usporavanjem EEG trase i retkim, sporim očnim pokretima; REM-spavanje prati desinhronizacija tj. niskovoltirani, brzi EEG i brzi očni pokreti u EOG-u. Spavanje je relativni kontinuum i nakon jednog ciklusa (perioda) koji traje oko 100 minuta, sledi sledeća sličnih odlika (tz. REM-NREM ultradijalna periodika).

REM-spavanje je kao posebno stanje "mentalne budnosti u telu koje spava" karakterizovano sledećim fenomenima: hipotonija skeletne (naročito posturalne, antigravitacione) muskulature, visok prag za buđenje (oko 3 puta viši od onoga u tz. "dubokom spavanju" tj. u stadijumima 3 i 4 NREM), povećana neuralna aktivnost, pojačana cerebralna cirkulacija, porast moždane temperature, fazične promene arterijskog pritiska, srčane frekvence i disanja; tonična aktivacija seksualnih organa (Jovanović 1972), druge autonomne iregularnosti (mioza, midrijaza), povremeni mioklonizmi.

REM epizoda se obično nadovezuje na drugi stadijum spavanja (2. stadijum NREM), ali može nastupiti i nakon trećeg odnosno prvog stadijuma. Sledeća perioda (ciklus) spavanja nakon REM-a obično počinje 2. ili 3. stadijumom ili, ako se osoba probudila, spavanje prolazi ponovo sled od stadijuma 1 pa nadalje.

REM spavanje je praćeno i specifičnom mentalnom aktivnošću u vidu sanjanja. Trajanje REM-epizoda se menja od prosečnih oko 15 minuta u prvoj periodi noći, do 30 i više minuta u sledećim, da bi pred jutro (buđenje) REM periode bile najduže.

U toku noći menja se i sadržaj i dužina NREM-epizoda. Prva epizoda sadrži pored stadijuma 1 i 2, najveći deo tzv. "dubokog" ili "delta" spavanja - stadijumi 3 i 4 NREM. Poslednje periode se pretežno odvijaju kao stadijum 2.

Alternacija NREM-REM kao osnovna automatska ultradijalna periodika u toku noćnog spavanja se u toku fiziološkog spavanja uvek uspostavlja, ali su ciklusi (NREM-REM) na početku i na kraju noći kraći od ciklusa u drugoj trećini noćnog spavanja.

Ciklična organizacija spavanja i asimetrična distribucija pojedinih stadijuma (arhitektonika spavanja) se precizno grafički prikazuje u tzv. grafičkom profilu spavanja, koji se zasniva na elektrofiziološkim pokazateljima dobijenim pri poligrafskom registrovanju spavanja (polisomnografija - PSG).

Iako se debata o funkciji spavanja i ritma spavanje/budnost vodi već dugo vremena, malo je verovatno da će takav fundamentalan proces moći da bude sveden na jednu jedinu funkciju. Kao što niko nikada ne dovodi u pitanje "funkciju" budnosti, funkcije spavanja, isto tako, mogu da budu toliko integrisane u više biološke sisteme da će ih biti nemoguće ikada definisati jednostavnom definicijom.

Većina istraživača smatra da je spavanje adaptivno ponašanje (adaptacija na prirodnu smenu/ritam dan-noć, svetlo-tama); ili da spavanje ima bioenergetsku/termoenergetsku funkciju u smislu štednje hrane ili energije; ili da spavanje ima restorativnu funkciju.

Sa našeg gledišta, mi pretpostavljamo dve osnovne funkcije spavanja: 1. fiziološka funkcija spavanja kao adaptivnog ponašanja koje štiti mozak od kritičnog rashlađenja (Ilankovic N 1986), i 2. psihološku funkciju spavanja koja održava kontinuitet mentalne aktivnosti tj. kontinuitet psihičkog života kroz proces sanjanja" (Ilanković 1989).

Objašnjenja funkcije snova (sanjanja) su i dalje hipotetična. Neki naučnici kažu: Freud je sve rekao ("put u nesvesno"...); drugi (psihofiziolozi) - u toku sanjanja se odigrava važan proces obrade, selekcije i memorisanja vizuelnih informacija. Hipoteza o funkciji sanjanja

u "brisanju viška informacija" i postizanju "ekvipotencijalnosti informacija", je danas veoma prihvaćena.

Ekološka prednost (ili prednost životne sredine)

Spavanje omogućava adekvatan period biološke inaktivnosti koji može da pomogne usklađivanju životinja sa njihovom idealnom situacijom u sredini u kojoj žive. Na primer, za ljude, koji se oslanjaju na svoj vid, budnost u toku dana ima evolucionarni smisao. Glodari kao što su pacovi ili miševi, koji se retko oslanjaju na bilo koje drugo čulo sem dodira i mirisa, bolje se adaptiraju, ako su budni po mraku, a spavaju po danu. Hipoteza «prednosti životne sredine» je potpomognuta studijom o normalnim šimpanzama koje su bile aktivne tokom dana i imale hirurške lezije biološkog sata. U poređenju sa kontrolnim životinjama, šimpanze sa lezijama su bile aktivnije u toku noći i imale su veći procenat smrtnosti, zbog predacije lasica, kada su vraćeni u svoju normalnu sredinu (De Coursey 2000).

Restitutivna uloga spavanja

Laičko uverenje da spavanje omogućuje psihički i fizički oporavak organizma je polazna osnova za ovu teoriju. Osvald (Osvald 1970) nalazi vezu između anaboličkih procesa koji omogućuju rast, razvoj i regeneraciju ćelija i tkiva, i strukture spavanja. NREM spavanje bi bilo odgovorno za obnavljanje telesnih tkiva, a REM spavanje za regeneraciju moždanih struktura.

Poznato je da lučenje hormona rasta hipofize (STH) vezano za prvu polovinu noćnog spavanja i da se najveći deo ovog hormona luči u toku 3. i 4. stadijuma NREM spavanja.

Deficit "delta-spavanja" tj. stadijuma 3 i 4 NREM je možda u vezi sa predominacijom kataboličkih procesa tj. glikoneogenezom, uslovljenoj hiperkorticizmom, kod endogene depresije. (Ilanković 1995)

Posebnu ulogu REM spavanja u razvoju, maturaciji i regeneraciji moždanih struktura, Oswald vidi u činjenici da u intrauterinom i ranom ekstrauterinom životu REM spavanje upadljivo dominira (hipoteza o maturaciji CNS putem autostimulacije u periodu kada su eksteroreceptivne stimulacije minimalne); a sa starenjem se REM stalno redukuje. U istom smislu se navodi fenomen porasta REM-a (REM-Rebound) u periodu oporavka CNS nakon teških intoksikacija. Većina medikamenata (psihofarmaka i narkotika) suprimira REM –spavanje.

Interesantno je da skraćenje spavanja, naročito stadijuma 3 i 4 NREM i samog REM-a, uz redukciju metabolizma, prati proces starenja u organizmu (potencijalni indikator biološke starosti mozga na pr. u vidu Indeksa Endogenog Periodiciteta spavanja - I.E.P., (Ilanković 1983).

Ranije se smatralo da je metabolizam proteina u većoj meri karakterisan anaboličkim procesima u toku spavanja, nego za vreme budnosti. Međutim, tokom perioda budnosti, u kome se osoba ne kreće i ništa ne radi, javljaju se isti efekti na metabolizam proteina kao i u toku spavanja. Primećeno je da je deprivacija spavanja povezana sa poremećajem metabolizma glukoze i relativne insulinske neosetljivosti (Spiegel 1999). Deprivacija spavanja je, takođe, dovedena u vezu sa promenjenim parametrima imunih funkcija (Vgontzas 1999, Spiegel 2002,), što ukazuje na to da spavanje može da igra značajnu ulogu i u imunološkoj odbrani organizma.

Zaštita mozga od «kritičnog rashlađenja i pregrevavanja

Ilanković i autori su 1989. godine predložili hipotezu o «pasivnim» i «aktivnim» zaštitnim («help») sistemima u toku spavanja čiji je cilj održavanje optimalne moždane temperature. Pasivna štednja se odvija u toku NREM spavanja i podrazumeva isključenje telencefaličkih «potrošača energije» i odvajanje telencefaličkih od rombencefaličkih motornih mehanizama. Aktivni help-sistem podrazumeva neuralne i metaboličke procese u moždanom stablu, koji se uključuju ili oslobađaju REM spavanjem, da bi nizom vegetativno-metaboličkih procesa aktivno štitili život i funkciju cerebralnih neurona u smislu zaštite od kritičnog rashlađenja. Novija razmatranja

(Ilanković & Ilanković 1999) ukazala su na komplementarnu hipotezu o spavanju kao zaštiti mozga od kritičnog pregrevavanja. Spavanje ima termoregulacionu funkciju u cilju održavanja optimalne «radne» temperature mozga i time optimalnog metaboličkog energetskeg «napajanja» i detoksikovanja CNS-a (Ilanković 1986, 1989; Ilanković & Ilanković 1999). Hipoteza je dopunjena i originalnim postavkama o ulozi cerebrospinalne tečnosti u ovim procesima po principu vazdušno-vodenog hlađenja. (Ilanković 1999).

Optimizacija funkcije budnosti

Studije ukazuju na to da je deprivacija spavanja i kod ljudi i kod životinja povezana sa jasnim smanjenjem subjektivnog stanja budnosti, smanjenja pažnje, kao subjektivnih donošenja odluka (Belenky 2003, Harrison & Horne 2000; Van Dongen 2003). Takođe, deprivacija spavanja ima negativan efekat na memorijske performanse (Pilcher & Huffcutt 1996). Prema tome, jedna od značajnih funkcija spavanja može biti očuvanje i optimizacija moždane funkcije budnosti.

Učenje, integracija iskustava i kontinuitet psihičkog života.

Vizuelne i druge forme učenja poboljšane su spavanjem i umanjene gubitkom spavanja (Stickgold 2000). Takođe, REM spavanje je povezano sa aktivacijom struktura limbičkog sistema, što ukazuje na ulogu ovakvog spavanja na obradu emocija (Nofzinger 1997). Ove činjenice dovode do zaključka da spavanje može da utiče ne samo na kognitivne funkcije, već i na sposobnost da se iskustva akumuliraju, da se povezuju i doprinesu učenju, kako u kognitivnom domenu tako i u domenu afektivnog. S tim u vezi je i hipoteza da je suštinski značaj mentalne aktivnosti u spavanju omogućavanje kontinuiranog psihičkog života čoveka (Ilanković & Ilanković 1999).

Opstanak

Studije o pacovima pokazuju da je smrt neminovna posledica prolongirane deprivacije spavanja (Rechtschaffen et al 1989). Kod ljudskih bića, epidemiološke studije su

pokazale vezu između ekstremnih skraćenja i produženja spavanja i smrtnosti. Kratkotrajno spavanje (manje od 5 sati) i duže spavanje (više od 9 sati) povezane su sa većim rizikom smrtnosti (Kripke et al 2002). Poremećaji spavanja takođe imaju jasne negativne posledice na zdravlje. Na primer, insomnija je uočljivo povezana sa povećanim rizikom za razvoj depresije (Reimann and Voderholzer 2003), sindrom obstruktivne apneje je povezan sa povećanim rizikom za javljanje kardiovaskularnih bolesti i hipertenzije (Peppard et al 2000), i sindrom poremećaja REM spavanja je povezan sa povećanim rizikom za razvoj bolesti Lewy-jevih tela (Turner 2002). Isto tako, skoro svaki psihijatrijski poremećaj utiče na spavanje. Zato je spavanje esencijalno za dobro zdravlje, a zdravlje, sa druge strane, utiče na spavanje.

2.1.1. Mehanizmi regulacije spavanja

Regulacija ciklusa spavanje/budnost je rezultat složenih neurobioloških procesa koji su samo delimično rasvetljeni. Međutim, dva primarna procesa koji imaju ulogu u procesu regulacije spavanja su jasno raščlanjeni:

1. Homeostatski proces - Proces S (spavanje-zavisni proces)
2. Cirkadijalni proces - Proces C (spavanje-nezavisni proces)

Prvi, homeostatski proces, balansira vreme provedeno u spavanju sa vremenom provedenim u budnom stanju. Ovaj proces može da bude opisan kao izgradnja homeostatskog pritiska spavanja u toku perioda budnosti, i kao smanjenje ovog pritiska u periodima spavanja. Homeostatski pritisak spavanja je proporcionalan količini «delta EEG» aktivnosti tokom NREM spavanja.

Drugi proces je endogeni cirkadijalni ritam, kojim vlada biološki sat smešten u paru suprahiazmatskih jedara hipotalamusa, na bazi treće komore, odmah iznad optičke hijazme. Ovaj “unutrašnji sat” vodi računa o vremenu u toku dana (termin cirkadijalni se odnosi na skoro 24-časovni ciklus).

S obzirom na to da su ljudi «dnevna» vrsta, cirkadijalni proces je taj koji postavlja budnost u toku dana, a spavanje u toku noći. Cirkadijalni proces se može opisati kao

proces koji obezbeđuje pritisak budnosti (Edgar et al 1993, Easton et al 2004). Najjači je u toku ranih večernjih časova, a najslabiji u ranim jutarnjim časovima.

Tokom dana, homeostatski i cirkadijalni procesi rade suprotno jedan drugom kako bi održavali budnost (Dijk & Czeisler 1994). U jutarnjim časovima, odmah posle buđenja iz sna, homeostatski pritisak spavanja nije u tolikoj meri prisutan, i isto tako, skoro i da nema kompenzatornog cirkadijalnog pritiska budnosti. Kako dan odmiče, homeostatski pritisak spavanja se povećava, a istovremeno, i cirkadijalni pritisak budnosti se povećava. Efekat navednih procesa jeste stabilan pritisak budnosti tokom celog dana, koji kod zdravih osoba rezultira konsolidovanim periodima budnosti.

Noću, homeostatski i cirkadijalni procesi rade zajedno na izazivanju i održavanju spavanja (Dijk & Czeisler 1994). U početku noći, pre nego što se zaspi, cirkadijalni pritisak budnosti se postepeno povlači, dok se homeostatski pritisak spavanja i dalje akumulira. Kao rezultat, je povećanje pritiska spavanja, i pod pravim uslovima (na primer, ležeći položaj), započinje spavanje. U toku spavanja, homeostatski pritisak spavanja postepeno nestaje. Cirkadijalni pritisak za budnost se takođe dalje smanjuje. Dakle, pritisak budnosti je vrlo mali u toku noći, što kod zdravih osoba rezultira konsolidovanim periodima spavanja.

Ujutro se cirkadijalni pritisak budnosti opet postepeno povećava i premašuje homeostatski pritisak spavanja, koji skoro da je i nestao. Iz tog razloga se pojavljuje spontano buđenje, i ciklus započinje opet sa homeostatskim i cirkadijalnim procesima, koji rade suprotno jedan drugome, kako bi izazvali i održali budnost. Ove interakcije homeostatske i cirkadijalne neurobiologije spavanja predmet su intenzivnih studija (Dijk & Lockley 2002) i ilustrovane su modernim teoretskim i matematičkim modelima (Borbely & Achermann 1999, Mallis et al 2004).

Iako je promena spavanja i budnosti vrlo precizno regulisana terminom ciklus budnost/spavanje, ljudska vrsta je vrlo specifična po tome što može da odabere privremeno ignorisanje homeostatskih i cirkadijalnih signala spavanja (Van Dongen et

al 2004). Primer za ovo je to što ljudi ostanu budni u vreme kad bi trebalo da spavaju, iako to nije bez posledica.

2.1.2. Tok i struktura spavanja

Noćno spavanje je ciklično organizovano - nakon uspavlivanja sukcesivno slede stadijumi 1, 2, 3 i 4 NREM (sporotalasnog) spavanja, sa mogućnošću "vraćanja" u prethodne stadijume, do pojave aktiviranog (aktivnog) REM-spavanja, čime se završava jedan "ciklus" ili "period". Takvih "ciklusa" u toku noći kod odraslih ima prosečno 4-6, a kod dece 6-8. Dok je sporotalasno spavanje (NREM) praćeno progresivnom sinhronizacijom električne aktivnosti i usporavanjem EEG trase i retkim, sporim očnim pokretima; REM-spavanje prati desinhronizacija tj. niskovoltirani, brzi EEG i brzi očni pokreti u EOG-u. Spavanje je relativni kontinuum i nakon jednog ciklusa (perioda) koji traje oko 100 minuta, sledi sledeća sličnih odlika (tz. REM-NREM ultradijalna periodika).

2.1.3. Cirkadijalni ritam budnost-spavanje

Spavanje je deo celovitog jednodnevnog (cirkadijalnog) ritma budnosti i spavanja koje traje oko 24,5 časa. Protiče u relativnom kontinuumu, a elektrofiziološki pokazatelji (EEG+EOG+EMG=PSG tj. Elektroencefalogram + Elektrokulogram + Elektromiogram=Polisomnogram) omogućuju uvid u cikličnu organizaciju spavanja koja se kroz nekoliko ponavljanih perioda (ciklusa) automatski odvija kroz stadijume "sporotalasnog spavanja" (NREM) do specifične faze tz. "paradoksalnog - brzotalasnog spavanja" (REM), obično praćenog sanjanjem.

2.1.4. Fizički, biološki i socijalni uvremenjivači spavanja

Osnovni fizički uvremenjivači spavanja su: ritmičko smenjivanje svetla i tame (tj. količina osvetljenosti) i temperatura sredine.

Biološki uvremenjivači spavanja su: neuronalni mehanizmi moždanog stabla i međumozga; neurotransmiteri (acetil-holin, noradrenalin, serotonin); neuropeptidi

(prvenstveno "peptid koji indukuje delta spavanje" - DSIP); kao i druge neuromodulatorne supstance (melatonin - sekrecija zavisna od stepena osvetljenosti tj. ritma svetlo-tama; somatostatin). Hormoni značajno utiču na regulaciju spavanja ili zavise svojim ritmom sekrecije od cirkadijalno ritma (hormon rasta - STH, kortizol).

Socijalni uvremenjivači ritma budnost-spavanja su posebno značajni za život civilizovanog čoveka, pošto životne navike, radni ritam, školske smene, dnevne aktivnosti (obroci, odmor, zabava, televizijske emisije, itd), bitno određuju odnosno remete ovaj ritam.

2.1.5. Interakcija budnosti i spavanja

Taub i Berger (Taub & Berger 1976) tvrde da pojedini stadijumi u infrastrukturi spavanja ne mogu biti prediktori efikasnosti u budnom stanju, a uklopljenost ili neuklopljenost vremena spavanja u uobičajeni ritam individue rezultuje promenama u efikasnosti.

Naime, produženje ili skraćanje uobičajenog vremena spavanja za 3 sata, ili pomeranje vremena spavanja za 3 sata (unapred ili unazad) ima negativno dejstvo na raspoloženje i efikasnost sledećeg jutra. Rezultati ovog istraživanja nesumnjivo ukazuju da je važniji odlazak na spavanje u uobičajeno vreme i buđenje po uhodanom ritmu, nego apsolutno vreme provedeno u spavanju.

Sa psihološko-psihijatrijskog stanovišta značajna je međutim i tz. unutrašnja mentalna aktivnost u toku sanjanja, koja po svemu sudeći, pored ostalog, omogućuje i kontinuitet psihičkog života. (Ilanković 1989.)

2.1.6. Poremećaji cirkadijalnog ritma budnost-spavanje

Poremećaji spavanja ili bolesti spavanja ili tačnije rečeno poremećaji cirkadijalnog ritma budnost-spavanje, spadaju u najraširenije zdravstvene probleme savremenog čoveka izloženog permanentnom pritisku zahuktalog progresa tehničke civilizacije. Prilagođavanje životnog i radnog ritma su osnov čovekovog materijalnog prosperiteta, ali i uzrok poremećaja iskonske, biološke organizacije ljudskog bića.

Cirkadijalni ritam budnosti i spavanja, a posebno unutrašnja organizacija i struktura noćnog spavanja, predstavljaju izuzetno osetljive psihobiološke indikatore ugroženosti vegetativne i psihičke (emocionalne) homeostaze. Praktično ne postoji adaptivna / maladaptivna situacija koja se ne odražava, barem privremeno, na harmonino ustrojstvo bazičnih regulatornih mehanizama spavanja.

"Zdrav san" ili "dobro spavanje" je za većinu ljudi sinonim dobrog zdravlja. U medicinskom smislu sigurno važi obrnuta teza: nema stresne situacije ili bolesti koja spavanje ostavlja netaknutim. Hronična nesanica pogađa oko 15-20 % odraslih pacijenata, u opštoj populaciji 20-30 % ispitivanih osoba ima neke teškoće sa spavanjem. U psihijatrijskoj populaciji prevalenca je veća - oko 32 % psihijatrijskih bolesnika ima poremećeno spavanje (do 90 % kod depresivnih bolesnika). Uzimanje hipnotika je vezano za 1.7 % odraslih Amerikanaca, dok 0.8 % kupuje "lekove koji pomažu spavanje". Stariji od 60 godina uzimaju 35 % svih recepata za hipnotike, ali od nesaničice (uglavnom prolazne) u 98 % slučajeva pate mlade osobe.

2.1.7. Klasifikacija poremećaja spavanja

Jedna od najčešće primenjivanih klasifikacija poremećaja spavanja u kliničkom radu je klasifikacija "Udruženja američkih centara za poremećaje spavanja":

1. Oboljenja iniciranja i održavanja spavanja (Insomnije),
2. Oboljenja sa izrazitom pospanošću (Hipersomnije),
3. Poremećaje ritma budnost-spavanje, i
4. Poremećaje udružene sa spavanjem, stadijumima spavanja ili sa nepotpunom budnošću (Parasomnije)

Na ovom mestu izdvajamo iz klasifikacije i poremećaje spavanja vezane za zloupotrebu psihoaktivnih supstanci, pošto je zloupotreba droga sve češće vezana za egzacerbaciju psihotičnih epizoda (shizofreniformnih, afektivnih, paranoidnih, halucinatornih):

1. Oboljenja iniciranja i održavanja spavanja (DIMS - Disorders of Initiating and Maintaining Sleep) - Insomnije udružene sa upotrebom lekova i alkohola:
 - a) navika ili prekid uzimanja centralnih depresora

- b) dugotrajno uzimanje centralnih stimulansa
 - c) dugotrajno uzimanje ili prekid drugih lekova
 - d) hronični alkoholizam
2. Oboljenja sa izrazitom pospanošću (DOES - Disorders of Excessive Somnolence) - Hipersomnije udružene sa upotrebom lekova i alkohola:
 - a) navika uzimanja ili prekid uzimanja centralnih stimulansa
 - b) dugotrajna (prekomerna) upotreba centralnih depresora
 3. Poremećaji ritma budnost - spavanja (Disorders of Sleep - Wake Schedule) - veoma često izazvani zloupotrebom psihoaktivnih supstanci (ili u apstinencijalnom sindromu).
 4. Poremećaji udruženi sa spavanjem, stadijumima spavanja ili sa nepotpunom budnošću - Parasomnije - često precipitirani ili deklanširani, ali i direktno uzrokovani uzimanjem psihoaktivnih supstanci ili u apstinencijalnom sindromu (noćni strah, noćni teror, mesečarstvo).

Važno je napomenuti da kod dece i omladine produženo dnevno spavanje, veoma kasni odlazak na spavanja (poremećaj cirkadijalnog ritma budnost-spavanje), jutarnji i dnevni mamurluk (pospanost) treba da upozore roditelje i nastavnike i školske lekare na eventualni razvoj emocionalnog poremećaja (depresije), telesne bolesti ili/i zloupotrebu psihoaktivnih supstanci. (Ilanković & Ilanković 1999)

2.2. O shizofreniji

2.2.1. Definicija

Shizofrenija je jedan od najtežih psihijatrijskih poremećaja i spada u grupu tzv. endogenih psihoza. Nasleđuje se poligenski, a pojavi bolesti u izvesnoj meri doprinose i različiti spoljašnji faktori. Simptomi i klinička slika posledica su poremećaja biohemijskih procesa u mozgu. Tipično, počinje u mladosti (adolescenciji), i u velikoj

meri ometa privatni i profesionalni život obolelog, jer zbog psihotičnih epizoda i kognitivnih oštećenja osujećuje ostvarivanje ciljeva mladalačkog i odraslog doba. Osim što shizofrenija pogađa samu osobu zbog poremećaja mišljenja, opažanja, afekta i ponašanja, ona pogađa i porodicu i društvo, jer su dugotrajno lečenje, česte hospitalizacije, odsustvovanje sa posla i invalidnost problemi od opšteg znacaja.

2.2.2. Istorijski osvrt

Nekoliko psihijatara sa kraja XIX i početka XX veka je dalo prve stručne opise kliničkih manifestacija shizofrenije i tako fundiralo razvoj savremene kliničke psihijatrije.

Prvo je nemački psihijatar Emil Kraepelin (1856-1926) podelio sve duševne bolesnike u tri grupe: Dementio praecox, manično-depresivna psihoza i paranoja. Krepelin ukazuje na rani početak ove bolesti u mladosti (Dementia praecox), hronični deteriorajući tok, do propadanja ličnosti (shizofrena demencija). Po njemu glavni klinički fenomeni pored deterioracije, su halucinacije i sumanute ideje.

Francuz Benedict Morel (1809-1873) je koristio termin "démence précoce" za mentalno deteriorisane pacijente čija je bolest počela u adolescenciji.

Nemački psihijatar Karl Kahlbaum (1828-1899) je opisao simptome katatonije.

Eugen Bleuer švajcarski psihijatar (1857-1939) uvodi pojam Schizophrenia u psihijatrijsku nozologiju pri čemu se misli na "duševni rascep" (rascep duše) odnosno na nesklad između mišljenja, emocija i ponašanja.

Na dijagnostičkim kriterijuma E. Bleulera, poznatih kao "4 A" (asocijativni poremećaj, afektivni poremećaj, autizam, ambivalencija/ambitendencija), i konceptima drugih velikana kliničke psihijatrije (Adolf Meyer, Harry Stack Sullivan, Gabriel Langfeldt i posebno Kurt-a Schneifer-a), ćemo se posebno zadržati u sledećem odeljku.

2.2.2.1. Dijagnostička koncepcija Eugena Bleulera

Naziv schizophrenia je potekao od Eugena Bleulera i uveden je u kliničku praksu 1911. godine kao naziv za sva psihička stanja/poremećaje gde je disocijacija - rascep različitih psihičkih funkcija je najbitnija morbogena karakteristika, a poremećaj asocijativnih procesa je zajednički imenitelj grupe shizofrenih poremećaja.

Eugen Bleuler navodi dve grupe simptoma: Osnovne (glavne, kardinalne, primarne) tzv. "4 A" : Asocijativni poremećaj, Autizam, Afektivni nesklad, Ambivalencija /Ambitendencija; i Pomoćne (akcesorne, sekundarne) : Sumanute ideje uticaja, Halucinacije, Katatoni fenomeni, itd. Doprinosom drugih autora bi se danas listi kardinalnih simptoma "4 A" mogao dodati još jedan sindrom "4A" - Anhornmija (nagonsko-voljni deficit), Atimija (afektivni deficit), Apragmatizam (u životnom stilu) i Ataksija (intrapsihička - neusklađene psihičke funkcije).

Asocijativni poremećaj podrazumeva prvenstveno poremećaj mišljenja po formi i odnosi se na: disocijaciju mišljenja različitog stepena, gubljenje determinante ("ideje vodilje"), gubljenje smisla za bitno, nesposobnost rasuđivanja, regresiju mišljenja na infantilni, konkretni, magijski nivo.

Autizam je suštinski fenomen shizofrene psihoze i predstavlja otuđenje od spoljašnjeg sveta i život u unutrašnjem svetu sazdanom iz primarnih strahova, magijskog mišljenja, anankazama i ritualne (zaštitne) pseudokomunikacije (specifičan odnos prema ljudima i predmetima). Bleuler kaže da bolesnik "vodi dvostruko knjigovodstvo" i zato je za nas bolesnikovo ponašanje neobično, čudno, ćudljivo, nerazumljivo, neočekivano.

Afektivni nesklad je u osnovi neusklađenost ili razmimoilaženje sadržaja mišljenja i afektivne rezonance tzv. ideo-afektivna disocijacija .

Ambivalencija / ambitendencija predstavlja poremećaj volje u smislu nemogućnosti donošenja odluke u mislima (ambivalencija), odnosno u radnjama, delovanju (ambitendencija).

Halucinacije i katatoni fenomeni koji su u rutinskoj kliničkoj praksi korišćeni kao "identifikacioni kodovi" za shizofrenu psihozu, za E. Bleulera već tada predstavljaju samo akcesorne simptome, a za savremene kliničare simptomatske pojave odnosno znake lezije ili disfunkcije CNS (Ilanković 1987).

Disocijativni poremećaji (i shizofrena psihoza), po našem mišljenju, u osnovi imaju kvalitativni poremećaj svesti, iako tz. "funktionalne psihoze" stariji autori (A. Ey) označavaju kao "psihoze bistre svesti", a simptomatske (organske) kao psihoze sa pomućenom svešću.

2.2.2.2. Dijagnostički kriterijumi Kurta Schneidera

Kurt Schneider je opisao simptome *I reda* kao što su: halucinatorna ozvučenost sopstvenih misli, slušne halucinacije dijaloškog karaktera, slušne halucinacije koje komentarišu postupke pacijenta, cenestetske halucinacije spoljnih uticaja na telo (cenestopatije), fenomen oduzimanja misli, nametanja misli, čitanja misli, sumanuto opažanje, nametnuta ili kontrolisana osećanja, nametnuti nagoni, nametnuta ili kontrolisana volja. Pri tome je naglasio da simptomi ni u kom slučaju nisu strogo specifični i da su pragmatičnog karaktera u cilju olakšanja kliničkog rada. Upozoravao je da i tz. simptomi *II reda* mogu biti dovoljni za dijagnozu shizofrenije (halucinatorni doživljaji, sumanuto mišljenje, afektivna praznina), ali i da odsustvo simptoma I ili II reda u toku jednog pregleda ne isključuje dijagnozu shizofrene bolesti

2.2.3. Klinička slika shizofrenije

Dijagnoza shizofrenije fenomenološka je i bazira se na dužem posmatranju i pažljivom opisu obolele osobe. Značajno pitanje je da li postoji onaj simptom koji sa sigurnošću upućuje na postojanje shizofrenije.

U bolesti postoji poremećaj većine psihičkih funkcija, ali nema specifičnog kliničkog znaka ili simptoma koji je patognomoničan za ovo oboljenje, i svaki od znakova i simptoma ponaosob mogu se videti i u drugim psihijatrijskim ili neurološkim

poremećajima. Međutim, nakon pažljive analize širokog spectra psihopatologije koji je uočen kod obolelih od shizofrenije, pokazano je da postoje tri glavne dimenzije psihopatologije:

- Pozitivni sindrom (produkcija psihopatoloških fenomena - sumanute ideje, halucinacije, dobar odgovor na terapiju),
- Dezorganizacija (formalno oštećenje mišljenja i kontrole ponašanja), i
- Negativni sindrom (gašenje pojedinih psihičkih funkcija, loš terapijski odgovor).

2.2.4. Epidemiologija shizofrenije

Shizofrenija se javlja sa podjednakom stopom učestalosti i kod žena kod muškaraca. Najviša stopa javljanja je između 15 i 24 godine kod muškaraca, a kod žena nešto kasnije. Rizik od pojave shizofrenije u toku 1 godine iznosi 1:2000, a u toku celog života 1:100 . U SAD broj novih slučajeva se kreće svake godine od 100000 do 200000. Procenjuje se da je oko 2 miliona stanovnika SAD u jednom periodu života / bolesti dobilo dijagnozu shizofrenije, a da se više od 1 milion ljudi zbog toga psihijatrijski leči (danas na sreću kraće u bolnicama, a više se leče dispanzerski). Iako su specifične manifestacije bolesti različite u različitim sredinama, procenjuje se da u svetu 3 do 6 % ljudi boluje od ove duševne bolesti. (McGrath 2009)

Shizofrenija se podjednako često javlja u svim delovima sveta i u svim kulturama. U proseku ce jedna osoba od 100 novorođenih oboleti od shizofrenije. Zavisno od terapije, razvoju zdravstvene službe i brizi o bolesnicima, različite su stope prevalencije shizofrenije u različitim sredinama. Shizofreni bolesnici umiru ranije od proseka određene populacije. Razlog tome je u relativno velikom broju suicida u shizofrenoj populaciji, ali i čestom oboljevanju od drugih bolesti i lošijem lečenju komorbiditetnih stanja. Poznato je da 10-20% shizofrenih bolesnika život završe samoubistvom.

Shizofrenija se javlja diskretno češće kod muškaraca (1, 1:1), kod kojih počinje 3-4 godine ranije. Tipičan početak poremećaja je kraj druge decenije i treća decenija života. Kod polovine obolelih bolest počinje pre 25. godine. Danas se smatra da urbano

okruženje i industrijalizacija nose viši rizik za poremećaj, pa su prevalence, morbiditet i težina bolesti nešto viši u poređenju sa ruralnom i neindustrijalizovanom sredinom.

2.2.5. Etiologija shizofrenije

Prema savremenom multidimenzionalnom pristupu tz. endogene ("funktionalne") psihoze su patološka rezultanta - konstitucionalne predispozicije (genetska - morfološka ili/i biohemijska), specifične porodične konstelacije i kulturne sredine.

Najznačajniji predisponirajući faktori za prvu pojavu ili recidiv shizofrene bolesti su :

1. *Genetska predispozicija*

Rizik od javljanja shizofrenije u opštoj populaciji ukoliko ne postoji oboleli rođak iznosi 1 % . Ukoliko postoji oboljenje u rođaka drugog kolena 2,5 % , a 4 % ako je bolestan roditelj, brat, sestra, dete. Kod dvojajnih blizanaca je rizik 10 -14 % , a kod jednojajnih 40- 50% . Činjenica da je konkordantna stopa za jednojajne blizance ispod 50 % , dokazuje veliki ili barem jednaki uticaj faktora sredine na pojavu bolesti.

2. *Porodična sredina*

Patološke komunikacije u porodici u toku razvoja deteta i formiranja njegovog identiteta (naročito tz. dvostruke poruke tipa "volim te -ne volim te"), kao i izražena emotivnost u odnosima (velika emotivna angažovanost ili neprijateljstvo), mogu uticati kao precipitirajući / deklanširajući faktori za izbijanje bolesti ili pojavu recidiva. Ovi činioci sa drugim elementima kulturne sredine i nasleđa značajno modifikuju način manifestacije bolesti (patoplastika).

3. *Premorbidna ličnost*

Takozvane shizotipalne ličnosti se često opisuju kao osobe leptosomne konstitucije sa sledećim psihološkim karakteristikama: povučенost, stidljivost, sumnjičavost, ekscentričnost, povodljivost. Tek u poslednje vreme neki autori navode i druge medicinski značajne pojave kod ovih ličnosti - porođajnu traumu, ranu infekciju ili drugo oštećenje CNS, kranocerebralnu traumu, abuzus psihoaktivnih supstanci. Ovi podaci bitno menjaju dijagnostički plan i terapijski program za bolesnika .

4. *Biološki faktori*

Savremena biohemijska i neurofiziološka istraživanja su ukazala na značajne poremećaje cerebralnog metabolizma ("indol-aminska" i "dopaminska" teorija o patogenezi shizofrenije), i priliva i obrade kognitivnih informacija. Imunološka istraživanja su postulirala imunološki osnov nekih oblika shizofrene bolesti, ali i detektovala lezije krvno-moždane i moždano-likvorne barijere kao disponirajućeg faktora za dalje oštećenje CNS. "Neuro-image" tehnike su uvećale broj tzv. "organske shizofrenije" (shizofreniformne, simptomatske psihoze), ukazavši na urođene malformacije, vaskulne, zapaljive i ekspanzivne lezije CNS, demijelizaciona žarišta, i značajne atrofične promene kod hroničnih oblika bolesti (tz. *negativni* tip shizofrenije po T. Crow-u ili *rezidualni* tip shizofrenije prema DSM-III-R i DSM-IV).

5. *Socioekonomski i kulturelni faktori*

Prevalenca shizofrenije je značajno veća u nižim socio-ekonomskim slojevima i u dece imigranata prve generacije. Da li su posredi samo socijalne nepovoljnosti ili i nedovoljna zdravstvena zaštita, neadekvatna ishrana, učestalije stresne situacije ili čak i diskvalifikativniji odnos društva prema siromašnima, teško je odgovoriti.

2.2.6. Dijagnostičke kontroverze

Uprkos velikog progressa na polju neurohemije, neuroanatomije i genetike, sindrom shizofrenije se i dalje dijagnostikuje prvenstveno na osnovu kliničkih ispoljavanja bolesti (fenomenološki) odnosno na osnovu poremećenog kognitivnog, emocionalno-nagonskog i socijalnog funkcionisanja / ponašanja individue.

Interaktivni - razvojni model shizofrenije u smislu integrativnog pristupa etiologiji (multikauzalitet - genetski, razvojni, biološki i socio-psihološki faktori) i terapiji (bio-psiho-socijalni tretman), predstavlja koordinatni sistem za obradu svih podataka koji se odnose na naslednu/personalnu dispoziciju, klinička ispoljavanja, tok i lečenje ovog ozbiljnog duševnog poremećaja. Analiza svih ovih podataka odmah postavlja najmanje tri krupne dileme:

1. *Dijagnostička* - fenomenološka dijagnoza koja je vodeća u svim savremenim klasifikacijama mentalnih bolesti (DSM-III-R odnosno DSM-IV, MKB-10) se bazira

na izmenjenom ponašanju pacijenta koje može biti izmenjeno: svesno ili nesvesno, reaktivno ili endogeno, psihogeno ili organski, na socijalno prihvatljiv ili socijalno neprihvatljiv način u određenoj kulturnoj sredini, istorijskom trenutku, itd. Bez obzira što "najuniverzalniji" i "statistički najčešće prisutni" fenomeni "poremećenog ponašanja" čine okosnicu dijagnostičkih modela, već je uočljivo da je shizofrenija veoma heterogena nozološka kategorija različitog porekla i uzroka.

2. *Sociološka* - fenomenološka procena poremećenog ponašanja je u osnovi subjektivna i u velikoj zavisnosti od normi ponašanja pojedinca i društvene sredine. Pojam bolesnog ponašanja pojedinca se na taj način veoma relativizuje kao i pitanje procene njegovog oporavka odnosno povratka u društvenu zajednicu. Vrlo različiti interesi pojedinaca i društvene organizacije određuju u datom trenutku razloge isključenja pojedinca (bolesnika) iz zajednice, odnosno motive za veći ili manji stepen reintegracije oporavljenog u socijalnu sredinu.
3. *Terapijska* - fenomenološka dijagnoza je vrlo slab osnov za biološki tretman shizofrenije, jer se psihofarmakoterapija prvenstveno bazira na regulaciji disfunkcije bioloških sistema. Uprkos tome razvoj neuronauka, posebno neurogenetike, neurohemije, neurofiziologije, kao i fascinantne mogućnosti novih dijagnostičkih tehnika vizuelizacije CNS ("neuro-image" -SPECT, PET, CT, NMR) i kliničko-neurofiziološke i neuropsihološke obrade pacijenata, daju veliku mogućnost za detekciju ranih i stečenih oštećenja CNS i diferencirano lečenje bolesnih stanja. Fizičke anomalije tj. urođena i rana oštećenja su prisutna kod 30-70 % shizofrenih bolesnika prema 0-13 % u tz. normalnoj populaciji! Interesantno je da novi autori referišu o sniženoj / oštećenoj inteligenciji već na početku shizofrene bolesti. (Kaplan et al. 1994)

2.2.6.1. *Savremeni dijagnostički koncepti : DSM-III-R, DSM-IV i MKB-10*

Fenomenološka dijagnoza shizofrenije je značajno unapređena razvojem klasifikacionog koncepta mentalnih bolesti (DSM) izrađenih od strane timova stručnjaka Američkog udruženja psihijatara (APA).

DSM klasifikacija je već doživela nekoliko revizija i za sada je u najširoj kliničkoj upotrebi revizija treće verzije (DSM-III-R), koja je u delu koji se odnosi na shizofreniju praktično identična sa novijom DSM-IV klasifikacijom (1994), a promene očekuju tek u DSM-V (2013) i MKB-11 klasifikacijama (2014).

Prema klasifikaciji *DSM-III-R*, dijagnostički kriterijumi za shizofreniju su rangirani u pet kategorija: A, B, C, D, E i F. Kriterijumi pod A se odnose na: 1. Sumanute ideje uticaja; 2. i 3. Druge sumanutosti; 4. i 5. Slušne halucinacije; i 6. Inkoherentnost misli. Grupa B označava pad u socijalnom i profesionalnom funkcionisanju i u procesu samozbrinjavanja. Kriterijum C ističe da aktivni znaci bolesti pod A moraju biti stalno prisutni najmanje 6 meseci. Početak bolesti je pre 45 godine starosti - kriterijum pod E. Psihičke promene nisu izazvane organskim mentalnim poremećajem ili mentalnom retardacijom - kriterijum F.

Najnovija X revizija *međunarodne klasifikacije bolesti MKB-10* za dijagnozu shizofrenije koristi slične fenomenološke kriterijume kao i DSM-III-R odnosno DSM-IV. Pod brojem 1 se navode: eho misli, oduzimanje misli, nametanje misli; pod 2 - halucinirani glasovi koji komentarišu pacijentovo ponašanje ili "između sebe" diskutuju o njemu; pod 3 - sumanute ideje bilo kakvog sadržaja praćene halucinacijama; pod 4 - neadekvatni emocionalni odgovor, i pod 5 - poremećaj toka misli ili kontaminacija mišljenja. Za dijagnozu je neophodan jedan simptom iz grupe 1 2 ili 3 ili dva simptoma iz grupe 4 i 5 koji traju duže od mesec dana.

Klinički *tipovi shizofrenije* (prema DSM-III-R) su:

- Paranoidni tip
- Katatoni tip
- Dezorganizovani tip
- Nediferencirani tip i
- Rezidualni tip

2.2.6.2. Tipovi i subtipovi shizofrenije

Od Bleuler-ove tipologije shizofrene bolesti 1911. godine sa 4 osnovna tipa - shizofrenija simplex, katatona shizofrenija, paranoidna shizofrenija i hebefrenija, je proteklo više od 80 godina, a jedina suštinska novina se odnosi na formalno priznavanje najveće grupe hroničnih shizofrenih bolesnika pod nazivom - *shizofrenija rezidualni tip* (DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV).

Ostali tipovi shizofrenije su uglavnom samo nazivima "inovirani" Bleuler-ovi tipovi :

- Paranoidni tip - bolesnik je preokupiran sa jednom ili više sumanutosti, često praćenim slušnim halucinacijama. Nema inkohherentne misli, gubitak asocijacija, nedekvatan afekat, katatono ili dezorganizovano ponašanje.
- Katatoni tip - sa pojavom katatonog stupora ili mutizma, katatonog negativizma, katatone rigidnosti, katatone ekscitacije i katatone posture.
- Dezorganizovani tip - se odlikuje : inkoherencijom i gubitkom asocijacija, veoma dezorganizovanim ponašanjem, zaravnjenim afektom, ali bez katatonih fenomena. Odgovara ranije opisivanoj hebefreniji.
- Nediferencirani tip - sa dominantno prisutnim sumanutostima, halucinacijama, inkoherencijom i upadljivo dezorganizovanim ponašanjem (ranije označavan kao shizophrenia simplex).
- Rezidualni tip - bez upadljivih sumanutih ideja, halucinacija i izrazito dezorganizovanog ponašanja.

Značajno je uključenje (prema DSM-IV I MKB-10) celokupnog "spektra" shizofrenih i shizofreniformnih poremećaja, tako da se u grupu F20-F29 (Shizofrenija, shizotipalni i sumanuti poremećaji), uvode i sledeće kategorije : F20.4 Postshizofrena depresija, F21 Shizotipalni poremećaj, F23.2 Akutni shizofreniji slični poremećaj, F25 Shizoafektivni poremećaj; kao i F06.2 Organski shizofreniji sličan poremećaj i F1x.5 Psihoaktivnim supstancama izazvan shizofreniji sličan poremećaj.

2.2.7. Klasifikacija shizofrenih poremećaja

Prema MKB-10 razlikuje se više oblika shizofrenije:

- Paranoidna shizofrenija (Shizophrenia paraniodes) – F 20.0
- Hebefrena shizofrenija (Hebephrenia) – F 20.1
- Katatona Shizofrenija (Shizophrenia catatonica) – F20.2
- Nediferencirana shizofrenija – F 20.3
- Postshizofrena depresija – F 20.4
- Rezidualna shizofrenija – F 20.5
- Jednostavna shizofrenija (Shizophrenia simplex) – F 20.6
- Ostala shizofrenija – F 20.8
- Shizofrenija, nespecifična – F 20.9

2.2.7.1. Paranoidna shizofrenija

Paranoidna forma shizofrenije je danas najčešći tip shizofrenije širom sveta. Ovaj oblik se javlja u srednjem životnom dobu, obično posle tridesete godine. Osnovna karakteristika je postojanje polimorfni sumanutih ideja, koje su paranoidne po strukturi sumanutosti. U pogledu teme sumanutosti – najčešće su ideje odnosa i proganjanja, zatim sumanute ideje uticaja, upravljanja spolja ili pasivnosti, ređe ideje veličine (uzvišenog porekla, mesijanstva), te sumanutosti telesnih promena i ljubomore. Ideje proganjanja su često udružene sa mirisnim ili gustativnim halucinacijama. Akustične halucinacije su obično neprijatnog sadržaja. Za ovaj oblik shizofrenije je karakteristično da spoljni utisak – „fasada bolesnika“ može da ostane dugo neupadljiva i da gotovo nikada ne nastaje potpuna dezintegracija ličnosti (nema dezorganizovanog govora i upadljivo dezorganizovanog ponašanja, nema upadljivo neadekvatnih ili ugašenih emocija).

2.2.7.2. Hebefrena shizofrenija

Hebefreni oblik shizofrenije se odvija pod najpolimorfnijom kliničkom slikom. Samim ovaj oblik vrlo je težak za dijagnostiku. S obzirom na to da se viđa najčešće kod dečaka,

nešto posle pubertete, oboljenje je i dobilo odgovarajući način (Hebephrenia, hebeos – dečak, phreno – duša). Suština hebefrenije se sastoji u atimohormiji odnosno slabljenju ili odsustvu instiktivnog i afektivnog životnog funkcionisanja, što se ogleda u nezainteresovanosti inertnosti, emocionalnoj indiferentnosti, sa čestim periodima burnih uzbuđenja koji se smenjuju sa periodima plašljivosti i depresije. Početak hebefrenije gotovo uvek je nekarakterističan. Hebefrenija može početi u vidu naglašenih neurasteničkih ili u vidu histeriformnih reakcija naročito kod mladih devojka. Pri tome često konvulzione histeričke krize bivaju udružene sa nemotivisanom tugom ili besom. Ponekad se kod mladih osoba javljaju specijalni prohtevi za vrlo upadljivim kontrastima, na primer u oblačenju. Nose se odela sasvim kontrastnih i neusklađenih boja, neuobičajenog kroja, bizarni nakit, što je sve praćeno bizarnošću u ponašanju, govoru i hodu. Emocije prelaze brzo jedna u drugu, od grohotnog smeha u ridanje i jecanje.

Bez obzira na način početka bolesti, hebefrenija se odlikuje sa nekoliko osnovnih simptoma: gubitak svakog interesovanja za događaje u spoljašnjem svetu, odsustvo svakog dodira sa realnošću i povlačenje u pravi autizam, inertnost, koja često dovodi bolesnika u stanje psihičke i fizičke imobilnosti, sniženje vitalnih nagonskih potreba, pojave ambivalencije i neodlučnosti, dezintegracija ličnosti praćena strahom od svega što potiče iz spoljašnjeg sveta, bezvoljnost i bezosećajnost, poremećaj afektivnog dodira sa svojoj najbližom okolinom, česti nastupi gneva, straha ili bezrazložnog smeha, poremećaji ideja i obilje akustičkih halucinacija. Moguće su sumanute ideje da okolina bolesnika prati, ismejava, da mu se ruga, da na njega druge osobe vrše određene uticaje, da mu se misli krađu, da mu neko koči misaoni tok. Svi ti poremećaju postepeno dovode do potpune dezintegracije ličnosti, do prave molekularne dezintegracije.

Telesne promene se ogledaju u poremećajima neurovegetativne i metaboličke ravnoteže: javlja se upadljiva gojaznost, varijacija telesne težine, vrlo upadljive oscilacije telesne temeperature, česta cijanoza ekstremiteta ili asfiksija, postoji hipersekrecija, naročito lojnih žlezda, zbog čega redovno postoji facies oleosa, javljaju se neki znaci parkinsonovog sindroma, ali uvek bez tremora, sa ekstra piramidnom rigidnošću, mnogi endokrini poremećaji, naročito ovarijalnog i gestikulnog porekla.

Međutim, činjenica je da gotovo kod svih varijacija hebefrenije ne postoje faze remisije (izuzetak je redak) i oboljenje sa vremenom dobija svoj završni oblik: apsolutna psihička praznina, potpuna dezinteresovanost, maksimalna inkohherentnost mišljenja i govora, obilje akustičkih halucinacija i na kraju dezintegracija ličnosti.

2.2.7.3. Katatona shizofrenija

Ovaj oblik shizofrenije dosta je lako prepoznati, jer postoji mnoštvo kliničkih simptoma ispoljenih u oblasti psihomotiliteta, u vidu takozvanog katatonog sindroma (katatonija, cateteino – zategnuti). Osnovna karakteristika ove vrste shizofrenije je alternacija stanja depresije, uzbuđenja i stupora, praćena uvek simptomima katatonog sindroma. Oboljenje u najvećem broju slučajeva počinje akutno, i to u 41% slučajeva, u 31% postepeno, u 28% subakutno (E. Krepelin), i u svim slučajevima se vrlo brzo razvijaju polimorfni psihomotorni poremećaji. Motorni fenomeni koji postoje kod ovog oblika shizofrenije nisu primarni simptomi. Oni nastaju tek na podlozi promenjenog psihičkog stanja i predstavljaju stvarni primer jedinstva psihičkih i telesnih funkcija kod čoveka, jedinstva stava i ponašanja.

Sa nepostojanjem ikakvih prodromnih znakova, i bez određenih premorbidnih svojstava ličnosti razvija se dosta naglo stanje teškog stupora, s potpunim prekidom dodira sa realnim svetom, s mutizmom, smanjenjem hrane i zauzimanjem apsolutne pasivnosti. Bolesnik se povlači od sredine, zauzima često stereotipan telesni položaj, časovima nepomično stoji bez ikakvih manifestacija životnih ciljeva i želja, ili nepomično danima leži u krevetu u naročitom položaju, ne obraćajući ninašta pažnju. Nikakav zvuk, nikakva pojava, ništa što prekida tišinu prostorije u kojoj se nalazi ne može u njemu da podstakne bili kakav pokret ili uzbuđenje, čak i najjače bolne nadražaje ne reaguje, tako da nije retko da se dogodi da zadobije i teže povrede a da pritom ne pokuša da se spasi opasnosti koja mu preti. U teškim slučajevima nije moguće uspostaviti nikakav kontakt; bolesnici uporno ćute na sva pitanja i zagledani u jednu određenu tačku, pasivno stoje, odbijajući bilo kakav dodir. Međutim, i u najtežim stanjima, njihova sposobnost primanja spoljašnjih utisaka nije poremećena. Iako izgleda da promene bolesnici ne registruju, oni su sposobni da posle prestanka te faze oboljenja

ekforišu sve događaje i do najsitnijih detalja. U takvom stanju stupora, u kome su lišeni sposobnosti svake voljne aktivnosti, bolesnici se moraju na silu hraniti, umivati, oblačiti, pri čemu se često događa da daju vrlo intenzivan fizički otpor. Bolesnici imaju karakterističan izraz lica: prazno, bez mimike, često sa ustima napućenim u vidi gubice (tapirska usta). Postoji *flexibilitas cerea*, koja se ispoljava u naročitom stanju mišićne napetosti, koja dopušta da se njihovo telo i ekstremiteti stavljaju u najrazličitije položaje.

Zbog postojeće kataliptičke promene bolesnici mogu veoma dugo zadržati svoje telo ili ekstremitete u bizarnim položajima. Bolesnici ponavljaju jedno te isto pitanje, perseveriraju misli, ponavljaju jednu te istu reč (*verbigereacija*). Često ponavljaju reči prisutnih osoba (*eholalija*) ili ponavljaju pokrete i postupke drugih osoba (*ehopraksija*). Svi pokreti koje izvode često imaju karakter manirizma, nameštenosti i neobičajnosti. Kod mnogih od njih postoje znaci negativizma, aktivnog ili pasivnog, pri čemu odbijaju da izvrše svaki nalog ili čine sasvim suprotno od onoga što se od njih zahteva. Događa se da sasvim iznenada, bez ikakvog predznaka, iz takvog stanja katatonog stupora bolesnik upade u izvanredan psihomotorni nemir, u katatonu pomamu, izražavajući pritom krajni bes i agresivnost. Agresivnost se obično usmerava prema prisutnim osobama, najčešće drugim bolesnicima iz njegove sredine, ali i prema stvarima, koje demoliraju, lome i razbijaju. Onako kako ove impulsije iznenadno nastaju tako sasvim iznenadno i prestaju.

Somatske promene kod katatonih shizofrenija dešavaju se u smislu vegetativnih i vazomotornih poremećaja i najače su izražene. Najupadljivije su akrosfiktičke promene na nogama i rukama, ekstremiteti su hladni, vlažni, cijanotični, edematozni. Telesna temperatura je vrlo kolebljiva.

Katatonu shizofrenija ima relativno dobru prognozu, moguće su potpune remisije ali i recidivi. Dosta dobro reaguju na elektrošok terapiju. Kao kod ostalih oblika shizofreniji, tako i kod katatonije, pitanje geneze još uvek ostaje otvoreno.

2.2.7.4. Shizofrenija - rezidualni tip

Shizofrenija je duševna bolest koja počinje u ranoj adolescenciji - kod mladića između 15 i 25, a kod devojaka se najčešće javlja između 25 i 35 godina. Bolest je različitog je toka i ishoda. Početak bolesti je obično akutan (čak perakutan, fulminantan i već tada se teško diferencira od akutnog "egzogenog reaktivnog tipa"), ali može biti i subakutan (šunjajući). Tok bolesti je remitentan (ili intermitentan kod shizo-afektivne psihoze) i nakon egzacerbacije ("šuba") dolazi do kompletne (na pr: kod shizo-afektivne forme) ili inkompletne remisije sa tz. defekt-simptomima na planu mišljenja, percepcije, afektivnog života, i socijalnog i profesionalnog funkcionisanja.

Egzacerbacija i remisija može biti više u toku života, a taloženje defekt-simptoma stvara sliku hronične shizofrenije (shizofrenija rezidualni tip) odnosno bolesnika sa ozbiljnim stepenom invalidnosti .

Defekti ("ožiljci") ove teške duševne (i organske, neuropsihijatrijske) bolesti su donedavno razmatrani samo u psihološkoj (emocionalno-nagonska i asocijativna deterioracija) i u socijalnoj ravni (socijalna izolacija, apragmatizam), međutim novija istraživanja ukazuju na znatna oštećenja kognitivnih funkcija, govora, i naročito motorike - čija su procena i tretman predmet istraživanja (Ilanković et al. 1986). U ovakvom konceptu tz. rezidualni tip shizofrene bolesti se "približava" (ili je veoma sličan) hroničnoj organskoj mentalnoj bolesti, i zahteva specifičan dijagnostički i terapijski pristup koji se bazira na defektološkim principima. (Ilankovic & Ilanković 1986, 1989, 1991, 1992, 2001)

Na sreću, suprotno nekadašnjim shvatanjima, samo relativno mali procenat shizofrenija teče hronično-kontinuirano sa progresivnom deterioracijom ličnosti (do tz. "shizofrene demencije"). Pretpostavlja se da je u tim slučajevima posredi hronična encefalopatija, subakutni encefalitis ili heredo-degenerativno oboljenje CNS sa shizofreniformnim ispoljavanjima (termin "shizofreniformna psihoza" potiče od Gabriela Langfeldt-a). (Jaeger M et al. 2004)

Rezidualna shizofrenija - dijagnoza

Pojam hronične (procesne, rezidualne) shizofrene psihoze je prisutan u IX reviziji MKB pod šifrom 295.6, ali je prva operacionalizacija dijagnostičkih kriterijuma izvršena u III reviziji Klasifikacije mentalnih bolesti Američkog udruženja psihijatara (DSM-III).

Kriterijumi za tzv. prodromalnu fazu (uvod u bolest) i rezidualnu fazu (posledice bolesti) su prema DSM-III sledeći:

- socijalna izolacija
- socijalna i profesionalna neefikasnost
- neobično (bizarno) ponašanje
- zanemarivanje lične higijene
- zaravnjen ili neadekvatan afekat
- digresivan govor
- bizarne ideje i magijsko mišljenje
- poremećaj percepcije

Prema reviziji ove klasifikacije, DSM-III-R, dijagnoza "shizofrenije - rezidualni tip" se postavlja kada je bolesnik imao najmanje jednu akutnu shizofrenu epizodu ali je tokom evolucije bolesti (ili na prijemu) pacijent bez upadljivih psihotičnih simptoma mada neki znaci bolesti perzistiraju :

- emocionalno siromaštvo (emocionalna tupost)
- socijalno povlačenje
- ekscentrično ponašanje
- nelogično mišljenje
- umereni poremećaj (gubitak) asocijacija.

Ukoliko su prisutne i sumanute ideje i/ili halucinacije one nisu upadljive i nisu praćene jakim afektom. Tok rezidualnog tipa shizofrenije je hroničan ili subhroničan.

DSM-IV klasifikacija (1994) navodi sledeće kriterijume za dijagnozu rezidualnog tipa shizofrenije:

- A. Nedostatak izraženih sumanutosti, halucinacija, dezorganizovanog govora, i upadljivo dezorganizovanog ili katatonog ponašanja;
- B. Postoje kontinuirani dokazi o poremećaju u vidu prisustva negativnih simptoma, ili 2 i više simptoma, navedenih u A grupi simptoma za shizofreniju, ali u atenuiranom obliku (kao što su praznoverje, neobična perceptivna iskustva).

U X reviziji međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) je posebno izdvojen rezidualni tip shizofrenije F20.5, a kao tz. "negativni simptomi" se navode:

- neodgovarajući emocionalni odgovor (apatija...)
- poremećaji misaonog toka (prekidi, blokovi, kontaminacije)

Većina navedenih rezidualnih simptoma shizofrene bolesti se odnose na psihološke i socijalne defekte. Velikani kliničke psihijatrije Kraepelin, Bleuler, Schneider, govore o shizofreniji kao o "funkcionalnoj bolesti", bez pomena o znacima psihomotornog deficita. Ni jedan noviji klasifikacioni sistem (DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, MKB-10) u dijagnostičkim kriterijuma za rezidualnu shizofreniju, ne navodi ozbiljne defekte psihomotorike, niti kognitivne i druge neurološke posledice bolesti (tz. Soft neurological signs), koje su čest uzrok "socijalne neefikasnosti pacijenta", njegovog profesionalnog hendikepa, njegovih problema u samozbrinjavanju ("zapušten" u najmanju ruku zvuči kao diskvalifikacija onesposobljenog čoveka - ništa bolje od "kužan" u "mračnom srednjem veku") (Ilanković & Ilanković 1999).

2.2.7.5. *Shizofrenija simplex – obična shizofrenija*

Osnovne karakteristike ovog oblika shizofrenije su postepenost u nastanku, lagani tok, progresivnost u propadanju i osiromašenje ličnosti.

Ovaj oblik se javlja rano u životu, obično u adolescenciji (poslednji razred srednje škole i prve godine studiranja). Klinička slika uključuje postojanje takozvanih negativnih (ranije nazivanih primarnih) simptoma shizofrenije – gubitak asocijacija, afektivni poremećaji (atimija), abulija, autizam, ambivalencija i anormija. Pozitivni – produktivni (ranije nazivani – sekundarni) simptomi se ređe pojavljuju (sumanute ideje i

halucinacije), ali u stresnim situacijama njihova pojava je moguća. Bolest obično prekida njihovu edukaciju ili profesionalnu delatnost. Na podlozi atimohormije razvija se karakteristično povlačenje iz svakodnevnog života. Za okolinu oni su često ekscentrični i čudni. Dolazi do osiromašenja interpersonalnih relacija i opšte nezainteresovanosti (atimohormija je najznačajniji sindrom).¹⁷ Postepeno napredovanje bolesti može da vodi u afektivnu demenciju sa potpunim osiromašenjem i opustošenjem ličnosti.

2.2.8. Dihotomija "pozitivno" - "negativno" (T. Crow)

Uočivši značajne razlike u toku, prognozi i terapijskoj senzitivnosti nekih oblika shizofrene bolesti, T. Crow je u psihijatrijsku nomenklaturu uveo dva subtipa shizofrenije koje je označio kao: *Tip I* sa *pozitivnim* simptomima i *Tip II* sa *negativnim* simptomima .

Tip I (po Crow) se odlikuje produktivnom (pozitivnom) simptomatologijom kao što su: halucinacije, sumanute ideje, poremećaj mišljenja (po formi). Ovaj tip shizofrenije obično ima akutan tok, dobro odgovara na antipsihotičnu terapiju, ishod je uglavnom reverzibilan, a pretpostavljeni patogenetski mehanizam je biohemijska disfunkcija tj. dopaminska hiperaktivnost u CNS.

Nasuprot ovome *Tip II* (po Crow) ima tzv. "negativne" (neproduktivne) simptome kao što su: afektivna zaravnjenost (tupost), siromaštvo govora, gubitak nagona. Tok bolesti je obično hroničan, odgovor na "antipsihotike" loš, ishod ireverzibilan. Pretpostavljeni patološki substrat su morfološke, strukturne promene CNS (atrofije - prošireni sulkusi, široke komore na CT-u).

Naša istraživanja (CT i NMR studije) su pokazala značajne reduktivne promene u CNS kod hronične (rezidualne) shizofrenije, a posebno atrofiju *vermisa cerebelluma* (vestibulocerebellum), što bi mogao biti jedan od uzroka posturalnih i drugih psihomotornih (i kognitivnih) inkoordinacija kod rezidualnih psihoza (shizofrenije). (Ilanković et al 1988)

2.2.9. "Negativni simptomi" shizofrenije

Kliničke studije Andreasen-ove su ukazale na vrlo visoki procenat učestalosti tzv. negativnih simptoma kod pacijenata koji se primaju na bolničko lečenje, što potvrđuje tezu o organskim promenama CNS kod hroničnih i rezidualnih oblika shizofrene bolesti i približava ih hroničnim organskim psihosindromima (MOPS) druge geneze.

U ovoj studiji Andreasenove (Andreasen 1987) od 111 primljenih shizofrenih bolesnika ima:

- *Afektivnu zaravnjenost i hipomimiju:* 53% umerenu, 33% tešku
 - siromaštvo gestikulacije: 34% umereno, 24% teško
 - slab "očni kontakt": umeren 39% , 16% težak
- *Redukciju spontane motorike:* 37% umerenu, 14% tešku
- *Alogiju:*
 - siromaštvo govora: 20% umereno, 20% teško
 - siromaštvo sadržaja: 33% umereno, 6% teško
- *Abuliju i apatiju:*
 - zapuštenost: 33% umerena, 41% teška
 - energetski deficit: 36% umeren, 31% težak
 - neistrajnost u školi/poslu: 13% umerena, 74% teška
- *Anhedoniju i asocijalnost:*
 - gubitak kontakta sa roditeljima i prijateljima: 25% umerena, 63% teška
 - gubitak osećanja bliskosti: umeren 24%, težak 35%

Upadljiva je učestalost - afektivne zaravnjenosti 87 % , zapuštenosti 74 % , neistrajnosti u školi/poslu 87 % , gubitak socijalnih kontakata u 88 % slučajeva (depresivna retardacija).

2.2.10. Neurološki i neuropsihološki poremećaji kod shizofrenije

Klasični klinički opisi shizofrenije ubrajajući ovu mentalnu bolest u grupu tzv. "funkcionalnih psihoza", praktično su isključivali prisustvo kognitivnih deficita i

intelektualne deterioracije, stavljajući akcenat na specifičnu shizofrenu deterioraciju (shizofreni rascep ličnosti, autizam, ideo-afektivnu disocijaciju, atimo-anhormiju...).

Međutim psihološke studije su ukazivale na kognitivni deficit kod hroničnih oblika ove bolesti, a savremena neuropsihološka i neurofiziološka istraživanja su nedvosmisleno utvrdila čitavu paletu poremećaja viših nervnih delatnosti, kako u akutnim, tako i u hroničnim fazama ove bolesti. Diferencirani ispadi kortikalnih funkcija su češći u akutnoj dekompenzaciji, dok globalni kognitivni deficit sa neurološkim (senzornim i psihomotornim) ispadima dominira kod rezidualnog tipa shizofrenije (Ilanković & Kažić 1993.).

Najčešći *neuropsihološki poremećaji* kod shizofrenije su:

- Dis-a-fazija (disfunkcija/lezija dom. Frontalno i/ili Temporalno);
- Dis-a-praksija (Front., Parijetalno);
- Astereognozija (Par.);
- L-D dezorijentacija (Par.);
- Autotopagnozija (Par.);
- Anozognozija (Par.);
- Dis-a-grafija (T-P-O);
- Dis-a-kalkulija (Par.);
- Prozopagnozija (P-O subdom. hemisfera).

Pažljivom analizom semiologije akutne psihoze i rezidualnih psihotičnih stanja se može indentifikovati većina ovih poremećaja - često je fenomen samo označen drugim terminom. (Ilanković 1999)

Globalni *kognitivni deficit* se kod shizofrene bolesti najviše zapaža u četiri sfere:

- poremećaj pažnje
- poremećaj pamćenja
- poremećaj u rasuđivanju
- intelektualna deterioracija.

Ponovo ističemo da u najsavremenijim dijagnostičkim konceptima (DSM-III-R, DSM-IV i MKB-10) među kriterijumima za dijagnozu *rezidualnog tipa shizofrenije* nema ni pomena o neuropsihološkim poremećajima i kognitivnom deficitu, odnosno navode se njegove posledice uopšteno: kao radna i socijalna neefikasnost, nemogućnost samozbrinjavanja, "zapuštenost" - koja je pored psihoaptoloških poremećaja, često i posledica motornog i kognitivnog deficita (dispraksije, itd.). U DSM-V kalsifikaciji se očekuje navođenje kognitivnog deficita kao posledice shizofrene bolesti, iako taj deficit može biti i sržni fenomen poremećaja.

Savremeni udžbenici iz psihijatrije navode tzv. Meke neurološke znake ("Soft Neurological Signs") kao epi-fenomene, dijagnostičku kontaminaciju, ili čak kao "zanimljive pojave" koje "su tu zalutale"...

Među tim znacima („Soft Neurological Signs“) se navodi:

- Agrafestezija,
- Glabelarni refleks,
- Refleks hvatanja,
- Hipo-a-dijadohokineza.

U novije vreme postoji tendencija da se shizofrenija deli na samo dva oblika: oblik sa predominacijom negativnih simptoma (napred opisanih) i oblik sa predominacijom pozitivnih simptoma, u koje se naročito uključuju: sumanute ideje, halucinacije, bizarno ponašanje, dezorganizovan govor, gubitak asocijacija. U manjem broju slučajeva „negativni“ simptomi nisu nužno ireverzibilni takvi pacijenti pokazuju relativno zadovoljavajuće socijalno prilagođavanje i, više ili manje uspešno, mogu da obavljaju neke poslove (pod uticajem tretmana ili uz dalje spontane remisije).

2.2.11. Prognoza i tok shizofrenije

Nekoliko faktora utiče na prognozu shizofrenije i zahtevaju posebnu analizu. Smatra se da je neophodno posmatranje bolesnika u vremenskom periodu od tri do pet godina da bi se dala odgovarajuća prognoza.

1. *Početak bolesti, primarni atak*

Što se shizofrenija brže razvija to je prognoza bolja. Šunjajući (podmukao) početak oboljenja, koji traje duže od šest meseci, je loš prognostički znak.

2. *Trajanje bolesti*

Što pre počne terapija to je bolja prognoza. Bolji rezultati se postižu ako je terapija započeta u prvih šest meseci. Ako je lečenje počelo posle dve godine od početka bolesti, prognoza je lošija.

3. *Percipitirajući stres*

Prognoza shizofrenije je bolja ako je postojala spoljna stresna situacija. Što je veći stres, to je bolja prognoza.

4. *Premorbidna ličnost i nivo obrazovnog dostignuća*

Prognoza je lošija ako ima više shizoidnih premorbidnih crta ličnosti. Prognoza je bolja ako je osoba bila uspešna u školi, na poslu, socijalnom i seksualnom životu.

5. *Subjektivne teškoće*

Postojanje subjektivnih teškoća poboljšava prognozu. Motivacija je takođe povoljan znak. Bolesnik koji traži pomoć ima bolje šanse za izlečenje nego bolesnik koji prekida lečenje.

6. *Vrsta oboljenja*

Otvorena anksioznost je obično povoljan prognostički znak. Postojanje depresivnih elemenata takođe. Sindrom autizma je loš prognostički znak. Od podtipova – katatoni, shizoafektivni i naglašeni akutni paranoidni tip imaju bolju, dok shizofrenija simplex i hebefrenija imaju najlošiju prognozu.

7. *Porodična situacija*

Ako je porodica manje neprijatna i stresogena, prognoza je bolja. Dom u kome pacijent ne doživljava neprijateljstvo, nerviranje i frustraciju i „duple poruke“ je dobar za lečenje. Prihvatanje i razumevanje bolesnika je važno. Isto tako, bolesnici će pre pokazati dobru remisiju ako nisu prezaštićeni i ako se tretiraju kao osobe koje treba da ponesu deo odgovornosti za svoje ponašanje, aktivnosti i obrasce, a ne da se tretiraju kao invalidi. Ako je osoba u braku to je povoljan prognostički znak.

8. *Karakteristike kliničke slike*

Neki klinički znaci nemaju povoljnu prognostičku karakteristiku, npr. tzv. „filozofske intoksikacije“ (besmislene fiziološke ideje i preokupacije) kao i neurološki znaci, dok ostali predstavljaju povoljan prognostički znak, na primer manična obojenost.

9. *Trajanje prve remisije*

Ako je prva remisija trajala više od pet godina, to sugeriše jako dobru prognozu (što je duža prva remisija prognoza je bolja). Loš znak je ako nema remisije tri godine. Više egzacerbacija je loš prognostički znak.

10. *Hereditet*

Hereditet u vezi sa poremećajima raspoloženja je dobar prognostički znak. Perinatalna trauma je loš prognostički znak. Porodična istorija stvara lošiju prognozu, iako ima i drugačijih istraživanja.

2.2.11.1. *Tok shizofrenije*

Uočene su razlike između toka produktivnih i neproduktivnih formi shizofrenije. Produktivni oblici shizofrenije bi ispoljavali poremećaje u smislu postojanja sumanutih ideja, halucinacija, bizarnog i dezorganizovanog ponašanja, pozitivni poremećaji govora (poremećaj mišljenja po formi naprimer nepovezan govor, rasulo misli, tangencijalan govor) i psihomotorne ekscitacije, imaju povoljniji terapijski odgovor na jake neuroleptike.

Neproduktivni ili deficitarni oblici shizofrenije se karakterišu gašenjem odgovarajućih funkcija, pre svega emocija (atimija), volje (abulija) i vitalnih dinamizama (anhormija), kao i pojavom socijalne izolacije, inaktivnosti (apragmatizam), alogije (siromaštvo govora i oskudnost misaonih sadržaja), anergije (gubitak energije i upornosti za učenje i rad) i autizma. Bolje odgovaraju na nove tzv atipične neuroleptike,

Da bi se sa sigurnošću odredila karakteristika toka shizofrenije potrebno je praćenje bolesnika od oko tri godine. Sugeriše se period posmatranja od minimum jedne godine.

Može se reći da postoje tri grupe shizofrenog toka:

1. Epizodično – periodični (remitirajući),
2. Šubovno – sekvelarni, i
3. Procesni (kontinuirani)

1. Epizodično – periodični (remitirajući) tok podrazumeva pojavu shizofrene kliničke slike koja posle povlačenja ne ostavlja nikakve ili beznačajne znake bolesti. Moguća je pojava više ataka bolesti pri čemu između ataka dolazi do kompletnog povlačenja simptomatologije.
2. Šubovno sekularni tok podrazumeva pojavu egzacerbacija (šub = pogoršanje kliničke slike) koje zahtevaju intenzivnije lečenje, najčešće hospitalizaciju. Kod ovog oblika remisije nikada nisu kompletne, što znači da ostaju sekvele, rezidue. Klinička (medicinska) remisija je često potpunija dok je socijalna remisija delimična (često nije više sposoban da se vrati na svoje radno mesto, ali relativno dobro funkcioniše u porodičnoj sredini).
3. Procesni (kontinuirani) tok je nepovoljan i , više ili manje, kontinuirano vodi u opustošenje ličnosti, bez zadovoljavajućih remisija. Smatra se da je jedna trećina svih bolesnika iz kategorije shizofrenije u ovoj podgrupi. Ni socijalna ni klinička remisija nisu zadovoljavajuće.

Deseta revizija Međunarodnog klasifikacionog sistema razvrstava tok shizofrenije na sledeći način: kontinuirani; epizodični sa progredijentnim oštećenjem; epizodični sa postojanim oštećenjem; epizodični remitirajući; nepotpuna remisija; potpuna ili kompletna remisija; drugo; period opservacije kraći od godinu dana.

Predlaže se minimum opservacije od godinu dana, a tok klasifikuje na sledeći način:

1. Epizodični (a. sa interepizodičnim rezidualnim simptomima i b. sa uočljivim negativnim simptomima).
2. Epizodični bez interepizodičnih rezidualnih simptoma.
3. Kontinuirani (a. sa uočljivim negativnim simptomima).
4. Pojedinačna (single) epizoda u parcijalnoj remisiji (a. sa uočljivim negativnim simptomima).

Ispitivanja toka shizofrenije su pokazala da u početku bolesti predominiraju produktivni fenomeni (sumanute ideje halucinacije), a posle desetak godina trajanja oboljenja izraženiji su negativni znaci kao što su socijalno povlačenje, abulija, afektivna hladnoća.

2.3. O depresiji

Pojam depresivnosti se u našem istraživanju koristi kao oznaka afektivnog poremećaja koji se nalazi u dijapazonu od blage, preko umereno jake, do teške depresije odnosno depresivne epizode (prema MKB-10), ali i kao izraz stepena depresivnosti procenjenog specifičnim mernim skalama za afektivne poremećaje (tipa Hamiltonove skale HAMD, i drugih). Hamilton-ovoj skali za procenu depresivnosti dajemo prednost u odnosu na druge merne skale za depresivnost (Newcastle skala, Zungova i Bekova skala, Montgomeri-Asbergova skala, MMPI, itd), koje su takođe validne, ali je HAMD u prethodnim istraživanjima na našoj populaciji pokazao najveću osetljivost za afektivne poremećaje mladih i visoku korelaciju sa zavisničkim ponašanjem.

U kliničkom radu za postavljanje dijagnoze afektivnih (i drugih mentalnih) poremećaja se veoma često koriste dijagnostički kriterijumi Američkog udruženja psihijatara (APA) poznati kao DSM-III-R i najnoviji DSM-IV.

Primeru radi, da se postavi dijagnoza tz. velikog depresivnog poremećaja, neophodno je prisustvo pet ili više simptoma koji perzistiraju najmanje već dve nedelje:

- Depresivno ili iritabilno raspoloženje (koje se ispoljava tokom većeg dela dana)
- Izraziti pad interesovanja,
- Promene u telesnoj težini (više od 5% za mesec dana),
- Insomnija ili hipersomnija,
- Psihomotorna agitacija ili retardacija.

Uz ove simptome se mogu javiti i: osećanje bezvrednosti, osećanje krivice, pad koncentracije, suicidalne ideje, pokušaji suicida i dr.

Sa druge strane pod distimičnim poremećajem u adolescenciji se podrazumeva produženo rđavo raspoloženje u kome adolescent poslednjih godinu dana ispoljava iritabilnost, a simptomatski period ne traje duže od dva meseca. Dijagnoza se može postaviti ako su prisutna najmanje dva od sledećih šest simptoma:

1. Problemi sa ishranom (do anoreksije ili bulimije),
2. Insomnija ili hipersomnija
3. Konstantan umor ili iscrpljenje
4. Pad koncentracije
5. Osećanje beznadežnosti
6. Nedostatak samopoštovanja

Rezultati velikog broja studija, nedvosmisleno su pokazali da deca, adolescenti i mladi ljudi uopšte, ispoljavaju veoma često razne modalitete afektivnih poremećaja, naročito depresije. Istraživanja depresivnosti u adolescenciji ukazuje da je zastupljenost ovog afektivnog sindroma i kliničkih formi ovog poremećaja u rasponu od 3-33%. (Petrovic et al 2001)

U našoj sredini istraživanje Ristićeve (Ristić et al 2001) ukazuje na frapantno visoku zastupljenost velikog depresivnog poremećaja (prema DSM-IV i MKB-10) među našim adolescentima. Procenat zastupljenosti je u toj studiji bio 12.84% kod mladih u opštoj populaciji, a čak 63.3 do 93.3% ispitanika ima ozbiljne depresivne smetnje u populaciji opijatskih zavisnika.

Veći broj istraživanja ukazuje da su depresivni poremećaji zastupljeniji kod adolescenata ženskog u odnosu na muški pol, da su crkinje u tom smislu osetljivija od belih žena. Depresivnim poremećajima su podložniji adolescenti u urbanim sredinama, nego oni koji žive u seoskom ambijentu (Crowell et al 1989.)

Značajni su podaci i o komorbiditetu depresije i anksioznih poremećaja, zbog mogućeg udela anksioznosti (posebno separacione i socijalne anksioznosti) u etiopatogenezi bolesti zavisnosti. Komorbiditet anksioznih i depresivnih poremećaja se prema različitim autorima kreće u rasponu od 30-75% (Angold & Colstelo 2003).

2.3.1. Klasifikacija poremećaja raspoloženja

U međunarodnoj klasifikaciji mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja (MKB-10), klasifikacija poremećaja raspoloženja izvršena je na sledeći način:

- *F 30 Manična epizoda*
- F 30.0 Hipomanija
- F 30.1 Manija bez psihotičnih simptoma
- F 30.2 Manija sa psihotičnim simptomima
- F 30.8 Druge manične epizode
- F 30.9 Manična epizoda nespecificovana
- *F 31 Bipolarni afektivni poremećaj*
- F 31.0 Bipolarni afektivni poremećaj, sadašnja epizoda hipomanična
- F 31.1 Bipolarni afektivni poremećaj, sadašnja epizoda manična bez psihotičnih simptoma
- F 31.2 Bipolarni poremećaj, sadašnja epizoda manična sa psihotičnim simptomima
- F 31.3 Bipolarni afektivni poremećaj, sadašnja epizoda blaga ili umereno jaka depresija
- F 31.30 Bez somatskih simptoma
- F 31.31 Sa somatskim simptomima
- F 31.4 Bipolarni afektivni poremećaj, sadašnja epizoda teška depresija, bez psihotičnih simptoma
- F 31.5 Bipolarni afektivni poremećaj, sadašnja epizoda teška depresija sa psihotičnim simptomima
- F 31.6 Bipolarni afektivni poremećaj, sadašnja epizoda mešovita
- F 31.7 Bipolarni afektivni poremećaj, sada u remisiji
- F 31.8 Drugi bipolarni afektivni poremećaj
- F 31.9 Afektivni poremećaj nespecificovan
- *F 32 Depresivna epizoda*
- F 32.0 Blaga depresivna epizoda
- F 32.00 Bez somatskih simptoma
- F 32.01 Sa somatskim simptomima

- F 32.1 Umereno jaka depresivna epizoda
- F 32.10 Bez somatskih simptoma
- F 32.11 Sa somatskim simptomima
- F 32.2 Teška depresivna epizoda bez psihotičnih simptoma
- F 32.3 Teška depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima
- F 32.8 Druge depresivne epizode
- F 32.9 Depresivna epizoda, nespecificovana
- *F 33 Rekurentni depresivni poremećaj*
- F 33.0 Rekurentni depresivni poremećaj, sadašnja epizoda blage jačine
- F 33.00 Bez somatskih simptoma
- F 33.01 Sa somatskim simptomima
- F 33.1 Rekurentni depresivni poremećaj, sadašnja epizoda umerene jačine
- F 33.10 Bez somatskih simptoma
- F 33.11 Sa somatskim simptomima
- F 33.2 Rekurentni depresivni poremećaj, sadašnja epizoda teška bez psihotičnih simptoma
- F 33.3 Rekurentni depresivni poremećaj, sadašnja epizoda teška sa psihotičnim simptomima
- F 33.4 Rekurentni depresivni poremećaj, sada u remisiji
- F 33.8 Drugi rekurentni depresivni poremećaj
- F 33.9 Rekurentni depresivni poremećaj, nespecificovan
- *F 34 Perzistentni poremećaji raspoloženja (afektivni poremećaji)*
- F 34.0 Ciklotimija
- F 34.1 Distimija
- F 34.8 Drugi perzistentni poremećaji raspoloženja (afektivni poremećaji)
- F 34.9 Perzistentni poremećaj raspoloženja (afektivni poremećaj) nespecificovan
- *F 38 Drugi poremećaji raspoloženja*
- F 38.0 Drugi pojedinačni poremećaji raspoloženja (afektivni poremećaj)
- F 38.00 Mešovita afektivna epizoda
- F 38.1 Drugi rekurentni poremećaji raspoloženja (afektivni poremećaji)
- F 38.10 Rekurentni kratki depresivni poremećaj
- F 38.8 Drugi specificovani poremećaj raspoloženja (afektivni poremećaj)

- *F 39 Nespecificovan poremećaj raspoloženja (afektivni poremećaj)*

- F 90 - F 98 Za adolescentnu populaciju su značajne i kategorije mentalnih poremećaja klasifikovane od F 90 do F 98 (*Poremećaji ponašanja i emocija sa početkom obično u detinjstvu i adolescenciji*), a posebno kategorije pod F91 i F92:
 - *F 91 Poremećaji ponašanja*
 - F 91.0 Poremećaj ponašanja ograničen na porodičnu sredinu
 - F 91.1 Nesocijalizovani poremećaj ponašanja
 - F 91.2 Socijalizovani poremećaj ponašanja
 - F 91.3 Poremećaj u vidu protivljenja i prkosa
 - F 91.8 Drugi poremećaji ponašanja
 - F 91.9 Poremećaj ponašanja, nespecificovan
 - *F 92 Mešoviti poremećaji ponašanja i emocija*
 - F 92.0 Depresivni poremećaj ponašanja
 - F 92.8 Drugi mešoviti poremećaj ponašanja i emocija
 - F 92.9 Poremećaj ponašanja, nespecificovan

“Sezonska” ili “zimski depresija”, a ponekad i unipolarna depresija, se odlikuju povećanom količinom spavanja tj. hipersomnijom. Sezonsku depresiju (sezonski afektivni poremećaj) prati i porast apetita za ugljene hidrate i značajan porast telesne težine (i do 30 kg!).

2.4. Poremećaji spavanja kod shizofrenija

Uvidom u literaturu koja se bavila problemima spavanja u shizofreniji, tokom 70-ih i 80-ih godina, mogu se izdvojiti nalazi koji se kod obolelih od shizofrenije javljaju značajno češće nego kod kontrolnih subjekata. To su (Keshavan et al. 1990):

1. Fragmentacija spavanja i sniženje ukupnog vremena spavanja;
2. Umanjen procenat sporotalasnog spavanja (SWS) i sniženo oslobađanje hormona rasta koji je u vezi sa spavanjem;
3. Smanjena REM-latencija;

4. Nakon REM deprivacije, REM kompenzacija je redukovana.

Keshavan, Reynolds i Kupfer (1990) su zaključili da ni jedan od ovih nalaza nije specifičan za shizofreniju i da se samo kod manjeg dela shizofrenih pacijenata sreću opisani poremećaji. Njihova hipoteza je da je redukovani SWS u vezi sa neurorazvojnim poremećajem, koji korelira sa deficitarnim stanjem, odnosno negativnim sindromom u shizofreniji.

Keshavan i Tandon (1993) su u kontekstu postavljene hipoteze poredili redukciju REM latence kod shizofrenih i afektivnih poremećaja, pa su pretpostavili da su ove promene kod oba poremećaja u stvari posledica alteracija u holinergičkoj funkciji. Drugo ponuđeno objašnjenje je da EEG izmene odražavaju neurorazvojni poremećaj, nastao usled ekscesivne kortikalne sinaptičke stimulacije tokom adolescencije i to prvenstveno u području prefrontalnog korteksa.

Ono što bi studije ubuduće trebalo da diferenciraju jeste da li se radi o „state” ili „trait” fenomenima i osnovno pitanje je da li je poremećaj prisutan i na početku bolesti.

Keshavan sa saradnicima (1995) je u pokušao da poveže izvesne grupe simptoma karakteristične za shizofreniju sa poremećajima spavanja i zaključio:

1. Ukupna količina delta talasa negativno korelira sa negativnom simptomatologijom u shizofreniji, a u manjoj meri sa psihomotornim sindromom.
2. Takođe, ukupna količina delta spavanja negativno korelira sa dezorganizovanim oblikom bolesti.
3. U vezi testiranja realnosti, pozitivnih simptoma merenih BPRS i SWS nije nađena veza koja bi bila statistički značajna.

U vezi (ne)specifičnosti profila spavanja kod shizofrenih bolesnika, Hudson i saradnici (1993) su objavili komparaciju polisomnografskih karakteristika shizofrenije, manije i depresije. Tokom 4 noći praćeno je 8 shizofrenih, 19 maničnih, 19 depresivnih i 19 zdravih kontrolnih subjekata. Kod sve tri grupe pacijenata rezultati su bili slični, ali različiti u odnosu na kontrolnu grupu zdravih. Poremećaji spavanja kod ispitivanih

pacijenata odnose se na kontinuitet spavanja i karakteristike REM spavanja, dok redukcija SWS nije statistički značajna ni u jednoj od ispitivanih grupa, tako da opisani poremećaji spavanja nemaju dijagnostičku specifičnost.

U istraživanju Benson-a i Zarcone-a (1993) poređeno je spavanje kod 21 bolesnika sa shizofrenijom, 24 bolesnika sa bipolarnim afektivnim poremećajem i 13 zdravih ispitanika. U poređenju sa zdravom populacijom kod obe grupe bolesnika je narušen kontinuitet spavanja, produžen stadijum 1 SWS, skraćeni stadijum 4 SWS i skraćena dužina prvog non-REM perioda. Sa izuzetkom dužih *sleep*-latenci kod bolesnika sa shizofrenijom, ovi autori su konstatovali da nema poremećaja spavanja koji se specifično odnose bilo na shizofreniju, bilo na bipolarni afektivni poremećaj.

Izvestan broj studija ispitivao je efekte neuroleptičke terapije na spavanje shizofrenih bolesnika. Ilanković i saradnici (1995) navode da antipsihotik klopazin podstiče REM, dok fenotijazini suprimiraju REM, ali da se definitivno radi o psihofarmacima čiji su terapijski efekti na shizofrenu epizodu povoljni.

Taylor i saradnici (1991) su konstatovali da je posle 3 nedelje lečenja neurolepticima grupe bolesnika koju su oni ispitivali poboljšani kontinuitet spavanja, umanjena sleep latenca i poboljšana efikasnost spavanja. Iako je REM latenca globalno produžena, ali kod više od polovine ispitanika ona iznosi manje od 60 minuta. Autori su istakli da je na samom ulasku u studiju nađeno da REM latenca značajno negativno korelira sa skorovima dobijenim na BPRS i skalama za procenu negativnog sindroma u shizofreniji, ali nakon 3 nedelje neuroleptičkog tretmana, ova korelacija nije više značajna.

Poslednjih godina primenom tehnika vizuelizacije mozga dobijeni su podaci koji su potvrdili veze poremećaja spavanja i morfoloških defekata mozga.

Benson i saradnici (1996) su utvrdili da volumen komora značajno negativno korelira sa skorovima dobijenim merenjem stadijuma 3 i 4 SWS. Etiologija deficita u SWS kod

shizofrenih bolesnika svakako može da bude objašnjena bilo direktno ili indirektno postojećom dismorfologijom mozga.

U tom smislu, nalaz Keshavan-a i saradnika (1995) fokusiran na funkcionalnost dorzalnog prefrontalnog korteksa, potvrdio je negativnu korelaciju između negativnog sindroma u shizofreniji i SWS. Ilanković i sar. (1999) i kod shizofrenije i kod velikog depresivnog poremećaja nalazi redukciju sporotalasnog (NREM) spavanja.

Keshavan i saradnici (2004) tvrde da je arhitektura spavanja kod shizofrenih bolesnika značajno poremećena i ukazuju na pravi kaos u prvoj epizodi shizofrene bolesti. Ističu da su zbog toga informacijski (kognitivni) procesi kod ovih bolesnika oštećeni.

Tekell i saradnici (2005) su utvrdili da bolesnici oboleli od shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja (bez lekova) pokazuju u EEG-u spavanja (hipnopoligramu) znatno veću snagu visokofrekventnog spektra, nego zdravi ispitanici.

Yang i saradnici (2006) su upoređivali odnos težine kliničkih simptoma i parametara polisomnograma u relativno homogenoj grupi pacijenata sa shizofrenijom. Utvrdili su da hronični shizofreni bolesnici imaju ozbiljan poremećaj toka i arhitekture spavanja, kao i deficit delta spavanja.

Tandon i saradnici (2001) ukazuju na redukciju sporotalasnog spavanja (NREM) kod negativnog podtipa shizofrenije.

2.5. Poremećaji spavanja kod depresija

Kod depresivnih poremećaja pored tužnog raspoloženja (patološke tuge) kao aksijalnog simptoma, jedan od dominantnih simptoma je poremećaj spavanja (čak do 90% slučajeva).

Smetnje uspavljivanja (inicijalna insomnija), smetnje “prespavljivanja” tj. učestala buđenja u toku noći (tranzitna insomnija), kao i rano jutarnje buđenje (terminalna insomnija), bitno narušavaju biološku i psihološku homeostazu pacijenta i uzrokuju njegovu trpnju i na objektivnom (pogoršanje depresivnosti) i na subjektivnom planu (negativna procena kvaliteta spavanja, negativna anticipacija predstojećeg dana).

Reaktivna depresivna stanja (F 43.20) i distimični poremećaji (F 34.1, “depresivna neuroza”) se odlikuju fragmentacijom noćnog spavanja tj. učestalim noćnim buđenjima (tz. “model egzogene perturbacije spavanja”.) (Ilanković 1983.), izraženom negativnom subjektivnom ocenom kvaliteta spavanja, ali i produženom latencom uspavljivanja i sniženom opštom efikasnošću spavanja.

U kriznim situacijama koje se u određenom vremenu razrešavaju, poremećaj spavanja je kratkotrajan i prolazan i ima sve karakteristike napred opisanog reaktivnog poremećaja spavanja. Produženo krizno reagovanje koje se strukturise u psihopatološkom smislu je praćeno i produbljenjem poremećaja spavanja i u biološkom smislu. Loše prospavane noći rezultuju jutarnjom nevoljnošću, umorom, neraspoloženjem, sniženom frustracionom tolerancijom. Spavanje iz sfere automatskog, vegetativnog funkcionisanja, dospeva u žižu svesne kontrole i time se stvara neurotični odnos prema spavanju. Učestala ali kratka noćna buđenja su višestruko predimenzionirana u negativnoj subjektivnoj proceni spavanja. Česte su žalopojke na niz neprospavanih noći, uz sve veće teškoće u uklapanja i orijentacije u dnevnim aktivnostima. “Nasilno spavanje” u toku dana, da se nadoknadi “izgubljeno”, da se preduhitri “noć koja donosi mučenje”, dalje remeti harmoničnost cirkadijalnog ritma budnost-spavanje. Uveče ponovo nema spavanja, suprotno ili tačnije rečeno srazmerno svesnoj želji da se spava po svaku cenu, što rezultuje povišenom napetošću i nesanicom. Spava se samo po sebi, a ne svojom voljom! Spavanje je automatska, vegetativna funkcija. (Ilanković 1995.).

Reaktivna (akutna) perturbacija spavanja se može kompenzovati, duže perzistirati, ali i evoukirati u tz. “endogenu perturbaciju spavanja” (Ilanković 1983.), sa poremećajem unutrašnje strukture spavanja. Psihobiološki mehanizmi i neuroendokrina regulacija (nadražaj i preoseljivost temporo-limbičkih struktura-kindling i HPA osovine, uz

posledični hiperkorticizam), su slični kod hroničnog psihogenog stresa, endomorfne (endogene, biološke) depresije, hroničnih telesnih bolesti, bolesti zavisnosti, itd. Sva ova stanja prati “endogena perturbacija spavanja”, koja se odlikuje skraćenom REM-latencom (psihobiološki marker endogenosti) i povišenjem “indeksa endogene perturbacije” spavanja – IEP (Ilanković 1983.) Navode se i drugi poremećaji naročito REM spavanja kod depresivnih bolesnika (povećanje REM aktivnosti, povećanje REM “Sezonska” ili “zimski depresija”, a ponekad i unipolarna depresija, se odlikuju povećanom količinom spavanja tj. hipersomnijom. Sezonsku depresiju (sezonski afektivni poremećaj) prati i porast apetita za ugljene hidrate i značajan porast telesne težine (i do 30 kg!).

2.5.1. Poremećaji spavanja u unipolarnom depresivnom poremećaju

Poremećaji spavanja u depresiji su poslednjih decenija potvrđeni poligrafskim EEG snimanjima (Kupfer & Reynolds 1992).

Utvrđeno je da gotovo svi bolesnici sa depresivnim poremećajem imaju teškoća sa spavanjem. Njihove subjektivne tegobe uglavnom se odnose na teškoće uspavlivanja, česta buđenja tokom noći i rano jutarnje buđenje, što rezultuje smanjenjem ukupnog vremena spavanja.

To je potvrđeno i EEG snimanjima, koja pokazuju skraćen interval između početka spavanja, odnosno uspavlivanja (“sleep onset”) i prvog REM perioda (skraćenoje REM latence). Skraćenoje REM latence je prihvaćen psihobiološki marker “endogenosti” kod depresije. Pored toga, smatra se da je redukcija inicijalnog perioda non-REM spavanja udružena sa genetskom predispozicijom za razvoj unipolarnog depresivnog poremećaja. Tako je na primer utvrđeno da je skraćena REM latenca u korelaciji sa pojavom depresije u dve sukcesivne generacije (braća i sestre i roditelji bolesnika), dok kod depresivnih pacijenata sa normalnom REM latencom nema ove korelacije. Ovakav nalaz upućuje na odsustvo učešća genetskih faktora u poslednjoj grupi. (Perlis et al 1997).

Studije su pokazale da, pored skraćenja REM latence, postoje poremećaji i drugih parametara spavanja (Buysse & Kupfer 1990). Sporotalasno spavanje (SWS), (stadijum 3 i 4), koje se normalno javlja tokom prvog non-REM perioda, kod depresivnih bolesnika prelazi u drugi non-REM period tako da je ukupna količina SWS tokom noći redukovana. Pored toga, REM spavanje se različito distribuira tokom noći, sa češćom pojavom u prvim časovima spavanja, nego što je to uobičajeno. Istovremeno, učestalost očnih pokreta za vreme REM-spavanja je veća, što upućuje na povećanu REM gustinu (“REM density”) (Riemann 1994).

Parametri noćnog spavanja imaju prediktivni značaj za razvoj “endogene perturbacije spavanja” kod depresije, procenu terapijske senzitivnosti/rezistentnosti na primenjeni antidepressiv, praćenje toka i prognozu afektivne bolesti (Ilankovic et al. 1986, Ilankovic et al. 1995).

Iako su poremećaji spavanja, verifikovani EEG-om, predloženi kao dijagnostički markeri depresije, oni se sreću i u drugim psihijatrijskim i nepsihijatrijskim poremećajima. S obzirom na tu činjenicu, Wehr i Sack (Wehr & Sack 1988) su u svom istraživanju napravili zanimljivu paralelu specifičnosti profila spavanja u depresiji sa deksametazonskim testom supresije kortizola. Utvrdili su da nalazi dobijeni polisomnografskim ispitivanjima svakako odražavaju poremećaj funkcionisanja u procesima vezanim za spavanje, ali kao i pomenuti test supresije nemaju dijagnostičku specifičnost.

Uprkos tome, Reynolds i saradnici (Reynolds & Kupfer 1987) su u svom revijalnom radu istakli da je moguće izdvojiti klaster poremećaja u EEG-u koji bi mogao da bude specifičan za depresivni poremećaj u smislu da se češće javlja u ovoj bolesti nego u shizofreniji, anksioznom poremećaju ili demenciji Alchajmerovog tipa. On uključuje skraćen prvi non-REM period, redistribuciju EEG delta aktivnosti iz prvog u drugi non-REM period i povećanu učestalost očnih pokreta tokom REM spavanja.

Posebnu pažnju zaslužuje pitanje koje se odnosi na stabilnost poremećaja spavanja u depresiji. Nije pouzdano utvrđeno da li je prisustvo promena u spavanju vezano za

aktuelno stanje (*state* karakteristika) ili se one javljaju nezavisno od aktivne epizode bolesti (*trait* karakteristika). Rezultati istraživanja govore u prilog i jedne i druge pretpostavke. Naime, Rush i saradnici (Rush et al. 1986)) nisu uočili značajne promene u varijablama spavanja 6 meseci nakon kliničkog oporavka (i to u periodu od 2 do 5 nedelja nakon prekida terapije antidepresivima). S druge strane, Reynolds i saradnici su našli da skraćenje REM latence postoji i nakon uspostavljanja remisije. Međutim, definisanje stanja remisije je poseban metodološki problem u istraživanjima psihijatrijskih bolesnika, tako da i pomenute rezultate treba prihvatiti sa oprezom.

2.5.2. Poremećaji spavanja u bipolarnom afektivnom poremećaju

Spavanje u bipolarnih bolesnika varira u zavisnosti od kliničkog stanja i težine bolesti. Subjektivne žalbe bolesnika tokom manične epizode odnose se na smanjenu količinu spavanja. Suprotno, tokom depresivne epizode one se odnose na povećanu količinu spavanja. Hipersomnija pozitivno koreliše sa težinom bolesti, pa je izraženija u onim depresivnim fazama bipolarnog poremećaja koje imaju endogene karakteristike.

Moguće je da postoje razlike i u profilu spavanja bipolarnih I i bipolarnih II bolesnika, ali ova pretpostavka nije potvrđena u studijama spavanja bipolarnih bolesnika, jer nije pravljen distinkcija između ova dva podtipa..

U literaturi vezanoj za poremećaje spavanja depresivnih bipolarnih bolesnika, prisustvo hipersomnije je na izvestan način potcenjeno, s obzirom na određena pravila koja važe u laboratorijskim ispitivanjima (buđenje bolesnika u određeno vreme, buđenje bolesnika radi uzimanja terapije za osnovnu bolest i slično). U grupi ovih bolesnika čije spavanje nije poremećeno pomenutim pravilima, dnevni periodi spavanja iznosili su i do 12 sati i obuhvatali i do 9 ciklusa REM i non-REM spavanja (Wehr et al. 1985).

Rezultati nekih studija pokazuju da nema značajne razlike u profilu spavanja unipolarnih i bipolarnih depresivnih bolesnika kao i da se oba profila značajno razlikuju od profila zdrave populacije. Međutim, u drugim studijama je pokazano da nema razlike u profilu spavanja bipolarnih bolesnika i zdravih kontrolnih subjekata u smislu prisustva normalne

REM latence i distribucije REM spavanja tokom noći u bipolarnih bolesnika (Thase et al. 1989). S druge strane, isti autori našli su fragmentaciju REM perioda u bipolarnih bolesnika, u poređenju sa unipolarnim i zdravim, što ukazuje na smanjenu efikasnost REM spavanja.

Nekonzistentnost rezultata u literaturi koja se bavi spavanjem depresivnih bipolarnih bolesnika rezultat je procene parametara spavanja na različitim nivoima težine bolesti, nerazdvajanjem bipolarnih I i II bolesnika u posebne podgrupe, razlika u starosnoj dobi ispitivanih grupa.

Kao i za spavanje unipolarnih depresivnih bolesnika, i za spavanje bipolarnih bolesnika vezano je kritično pitanje da li su promene zavisne od aktivne faze bolesti (*state* karakteristika) ili one predstavljaju markere vulnerabilnosti (*trait* karakteristika).

Procena parametara spavanja u maničnoj fazi bipolarnog poremećaja je otežana zbog nesaradljivosti ovih bolesnika ili zbog tako kratkog ukupnog vremena spavanja da ga je gotovo nemoguće poligrafski pratiti. Međutim, na osnovu dosadašnjih istraživanja mogu se izvesti opšti zaključci koji ukazuju na poremećaje kontinuiteta spavanja, skraćanje vremena svih stadijuma spavanja, pri čemu je najznačajnije skraćeno vreme provedeno u stadijumima 3 i 4, skraćanje REM latence i povećanje REM denziteta. Dakle, profil spavanja u maničnoj fazi liči na profil spavanja unipolarnih depresivnih bolesnika, sa endogenom perturbacijom spavanja, koja podrazumeva deficit “delta spavanja”, skraćanje REM latence i povišen “indeks endogene eprturbacije” (Ilankovic et al. 1995).

Činjenica je da su poremećaji spavanja, utvrđeni EEG-om, prisutni u depresiji, ali njihova priroda još uvek nije razjašnjena. Jedna od prihvaćenih hipoteza je da biološki (verovatno genetski) faktori dovode do specifične izmene mehanizama koji regulišu REM i sporotalasno spavanje što rezultuje poremećajima u fiziologiji spavanja, kao što je na primer skraćanje REM latence. Poremećaji mehanizama koji regulišu SWS i REM spavanje deluju na dva načina (Kupfer 1991):

- REM latenca se skraćuje zbog “slabljenja” non-REM spavanja, posebno SWS, što uzrokuje prerani završetak prvog non-REM perioda u toku noći.

- REM spavanje se pojavljuje ranije zbog tzv. “REM-pritiska”, tj. zbog “aktivne dominacije” mehanizama koji regulišu REM.

Jasna distinkcija ova dva mehanizma nastanka skraćenja REM-latence je izuzetno značajna, zbog toga što ukazuje na postojanje dva nezavisna faktora koja su odgovorna za pojavu ovog poremećaja: faktor vezan za SWS i faktor vezan za REM spavanje.

Grupisanje poremećaja varijabli spavanja ne javlja se uvek na isti način, a klinička faza bolesti značajno utiče na stabilnost poremećaja. Tako, kod depresivnih bolesnika istovremeno mogu da se jave i poremećaji vezani za aktivnu fazu bolesti i trajni poremećaji (dakle, nezavisni od aktivne faze bolesti).

Značajno je napomenuti da i dugotrajni poremećaj cirkadijalnog ritma budnost-spavanje (što je danas čest slučaj kod mladih kod nas i u svetu), može izazvati ozbiljan hronobiološki poremećaj i poremećaj raspoloženja tj. depresiju.

Konačno, navodimo i pojavu nesanice kao depresivnog ekvivalenta kod tzv. maskirane ili somatizovane depresije. U nekim slučajevima psihogenog stresa i psihofizioloških reakcija na stres, zbog afektivne blokada (“uklještenja afekta”), izostaje dinamična obrada konflikta i poremećaj spavanja (nesanica) se javlja naknadno, odloženo i izolovano kao depresivna somatizacija, bez evidentne anksioznosti i depresivnosti (tj. emocionalne reakcije). U tom slučaju nesanicu treba shvatiti kao psihosomatski sindrom i znak dubljeg emocionalno-vegetativnog poremećaja, koji može evoluirati ka endomorfnoj depresiji ili somatskoj leziji. Pacijent više ne prepoznaje psihogenezu poremećaja (konflikt), a nesanica se javlja na biološkom nivou kao i druge posledice produžene stresne reakcije odnosno neuroendokrine perturbacije tipa hiperkorticizma (pored nesanice, česta je: hipertenzija, hiperglikemija, mobilizacija masti tj. hiperholesterolemija i hipetrigliceridemija, pad apetita i telesne težine, menstrualni poremećaji, pad libida, spazmi glatke muskulature, gastrointestinalne ulceracije, hiperkoagulabilnost, imunosupresija, itd.).

Smanjenje REM gustine, porast broja REM perioda, porast procentualne zastupljenosti REM-a u toku spavanja navode nasi autori Vukić, Ilanković i saradnici. (Vukić et al 1995)

2.6. Principi i metode kliničko-neurofizioloških merenja cirkadijalnog ritma budnost-spavanje

Važeći međunarodni standardi (nalažu pri registrovanju spavanja - *polisomnografiji* (PSG) - paralelno i kontinuirano registrovanje tri grupe elektrofizioloških pokazatelja: elektroencefalogram (EEG), elektrookulogram (EOG), i elektromiogram (EMG). Kriterijumi za procenu pojedinih stadijuma NREM spavanja (1,2,3 i 4) i REM-perioda, izvedeni su na bazi vizuelne (ili automatske, kompjuterizovane) analize elektrografskih izraza ova tri neurofiziološka merenja tj. analizom *polisomnograma* (hipnograma). Definišu se: budnost (stadijum W), vreme pokreta (MT), te stadijumi 1,2,3 i 4 NREM, i REM. (Rechtschaffen & Kales 1968)

Budno stanje (stadijum W, Wakefulness, engl.) se odlikuje alfa-aktivnošću (8-13 Hz) ili niskovoltiranim, mešovitim frekvencama u EEG-u. Praćeno je obično visoko voltiranim, toničkim EMG-om (nije apsolutan kriterijum), dok EOG može beležiti brze očne pokrete i artefakte od treptaja.

Vreme pokreta (MT, Moving Time, engl.) označava delove polisomnograma (hipnograma) u kojima više od 50 % intervala/epohe (epoha=1 minut) koja se analizuje, čine mišićni artefakti koji maskiraju osnovni crtež. MT obično prethodi ili sledi promenu stadijuma spavanja ili prati buđenje. Vreme MT se ne dodaje ni vremenu spavanja, ni vremenu budnosti, sem kada sledi neposredno potpuno buđenje. Vrlo je teško razlikovati MT u smislu pokreta tela spavača (okretanje u spavanju) od pokreta buđenja. Pokreti buđenja su praćeni, pored porasta EMG aktivnosti, i pojavom mišićne aktivnosti i artefakta od treptaja u EOG-u, te porastom alfa-aktivnosti u EEG-u.

Stadijum 1 NREM spavanja se definiše kao relativno niskovoltirana EEG aktivnost mešovite frekvence, predominantnog raspona od 2-7 Hz, maksimalne voltaže oko 50-75 mikrovolta. Ovaj stadijum se najčešće javlja pri prelazu od budnosti ka drugim stadijumima spavanja ili posle telesnih pokreta u toku spavanja. Za vreme noćnog spavanja traje relativno kratko, od jedan do sedam minuta. Definisane "stadijuma 1" podrazumeva odsustvo jasno definisanih K-kompleksa i vretena spavanja. Brzi očni pokreti su odsutni, ali u stadijumu 1 nakon budnosti postoje spori očni pokreti. Tonični EMG nivoi su nešto niži nego u stanju relaksirane budnosti.

Stadijum 2 NREM spavanja određuje prisustvo tzv. "vretena spavanja" (spindels, engl.) i/ili "K-kompleksa", te odsustvo spore EEG aktivnosti visoke amplitude karakteristične za stadijume 3 i 4. *Vretena spavanja* (sigma ritmovi) predstavljaju intervale ritmičke EEG aktivnosti frekvence između 12 i 14 Hz, sa minimalnim trajanjem od 0.5 sekundi. *K-kompleksi* koji su najizraženiji iznad verteksnih regiona, predstavljaju elektrografsku promenu u vidu negativne, oštre defleksije posle koje odmah sledi pozitivna komponenta. K-kompleksi se obično javljaju kao reakcija na iznenadne draži, ali se mogu javiti i u odsustvu bilo kakve primetne draži. U toku "stadijuma 2" se mogu javiti i drugi polifazični, viševoltirani spori talasi i to obično paroksizmalno. Pošto su K-kompleksi i vretena spavanja tranzitorni fenomeni, između njih mogu egzistirati relativno dugi intervali EEG trase bez znakova za promenu stadijuma (arbitrerno se uzima granica do 3 minuta).

Stadijum 3 NREM spavanja se definiše kao deo polisomnograma (PSG) u kome minimalno 20 % a maksimalno 50 % epohe čine talasi frekvence 2 Hz ili sporiji, čija amplituda nije veća od 75 mikrovolta. Razlikovanje K-kompleksa od delta-talasa nije uvek jednostavno. U stadijumu 3 se mogu pojaviti i "vretena spavanja".

Stadijum 4 NREM spavanja je prisutan kad na EEG trasi egzistira viševoltirana sporotalasna aktivnost frekvence 2 Hz ili manje koja zauzima više od 50 % jedne epohe. Amplituda se kreće od 75 mikrovolta pa naviše (od vrha do vrha). Kriterijum amplitude je vrlo važan za određivanje stadijuma 3 odnosno stadijuma 4 NREM.

"REM stadijum" je definisan konkomitantnom pojavom relativno niskovoltirane EEG aktivnosti mešovutih, uglavnom brzih frekvenci i epizodičnih, brzih očnih pokreta. EEG crtež podseća na "stadijum 1", ali bez oštih talasa na verteksu. Relativno je karakteristična pojava tzv. "zupčastih" (testerastih) talasa (saw-tooth waves, engl.) koji prethode REM "bufeu" (Berger 1962). Alfa-aktivnost je nešto izraženija nego u stadijumu 1, a frekvencija je nešto niža nego u budnom stanju (Johnson 1967). "Stadijum REM" se isključuje kad je relativno povišena tonična mentalno-submentalna EMG-aktivnost, što je razumljivo kad je poznato da EMG aktivnost teži minimumu u toku REM epizode. Za vreme REM aktivnosti u EEG-u su potpuno odsutni K-kompleksi i vretena spavanja. Problem precizne ocene početka i završetka REM-a je veliki problem za "čitača" polisomnograma (PSG) i pored teorijskog znanja traži i veliko praktično iskustvo.

Pomoću navedenih kriterijuma za analizu polisomnograma (hipnograma), bilo vizuelno bilo automatski (kompjuterski tzv. "sleep-stager"-om), se određuju pojedine vrste i stadijumi spavanja i to je polazna osnova za dalje kvalitativne i kvantitativne analize toka i strukture spavanja.

Definisanje stadijuma i njihovo vremensko trajanje omogućuje izradu tzv. *vremenske matrice* na bazi koji se izračunavaju *opšti* (veliki, glavni), *izvedeni* i *specifični parametri spavanja* (za REM spavanje, NREM, arhitekturu spavanja, indeksi, kvocijenti) - u našim istraživanjima tzv. *elektrofiziološki profil spavanja* (EPS) čini oko 130 parametara. (Ilankovic 1983)

Opšti (veliki ili glavni) parametri spavanja su:

- Ukupno vreme registrovanja (TRP),
- Latenca uspavljivanja (SL),
- Budnost (W, A),
- Vreme provedeno u spavanju (TSA),
- Broj noćnih perioda/ciklusa (NP),
- Broj noćnih buđenja (NAW),
- Broj promena stadijuma (NSS),
- Ukupno NREM spavanje (NRT),

- Ukupno REM spavanje (RST),
- Rano jutarnje buđenje (EMA).

Najvažniji "izvedeni" parametri elektrofiziološkog profila spavanja (EPS) su:

- Efikasnost spavanja ($SE=TSA/TRP$),
- REM-NREM odnos (REM/NREM ratio), itd.
- Indeks Endogenog Periodiciteta/Perturbacije* (IEP) - REM/NREM odnos po periodama/ciklusima noćnog spavanja (Ilankovic 1986), posebno IEP-P1=REM-1/NREM-1 (Ilankovic and Ilankovic 1999, 2006).

Ukupno Elektrofizioloski Profil Spavanja (EPS) ima oko 130 paramatera.

Dijagnostika poremećaja spavanja se u svojoj objektivnijoj dimenziji zasniva na celonoćnom registrovanju spavanja (polisomnografija) ili čak na 24-časovnom praćenju cirkadijalnog ritma budnost-spavanja (Ambulatorna Kasetna Polisomnografija - ACPSG, tz. "Holter-EEG"), i na kvantitativno-kvalitativnoj analizi tako dobijenih parametara spavanja. Sa druge strane tako dobijen "elektrofiziološki profil spavanja" (EPS) je značajna dopuna diferencijalno-dijagnostičkih bioloških markera u distinkciji mentalnih bolesti (na pr.: egzogena-endogena depresija). (Ilankovic 1986)

Kliničko-neurofiziološka dijagnostika se zasniva na standardizovanom poligrafskom registrovanju noćnog spavanja - *polisomnografiji* (PSG= EEG+ +EOG+EMG), ili na 24-časovnom praćenju cirkadijalne i ultradijalne ritmike ciklusa budnost - spavanje u slobodnom pokretu metodom "Ambulatorne Kasetne Polisomnografije" - ACPSG (poznate kao "Holter-EEG"). Vizuelnom ili automatskom (kompjuterizovanom) analizom *polisomnograma* se dobijaju parametri spavanja (i budnosti) koje čine tz. "Elektrofiziološki Profil Spavanja" (EPS) (Ilankovic 1983).

Karakteristične alteracije profila spavanja, posebni fenomeni u toku spavanja (učestala buđenja, nepotpuna buđenja, specifična pražnjenja, itd.), kao i matematički izvedeni dijagnostički modeli, značajno doprinose dijagnostici (objektiviziranju) poremećaja spavanja, ali i drugih psihičkih i organskih oboljenja (Ilankovic 1986).

Elektrofiziološki modeli poremećenog spavanja su nastali na bazi kliničko-neurofizioloških istraživanja poremećaja spavanja i egzaktne statističke obrade. Njihov je značaj u mogućnosti egzaktnije procene (razlikovanja) stanja "psihogene" (reaktivne) i biološke (endogene) dekompenzacije (perturbacije) spavanja, sa važnim implikacijama na dijagnozu i terapiju osnovnog mentalnog poremećaja.

Model egzogene/reaktivne perturbacije spavanja ukazuje na patofiziološki značaj *učestalih noćnih buđenja* odnosno *fragmentacije* noćnog spavanja i regresije cirkadijalnog ritma budnost-spavanje na polifazni, infantilni nivo, u stanjima akutnog psihogenog stresa ili u slučaju reakcije na promenu uslova spavanja. (Ilankovic 1983)

Model endogene/biološke perturbacije spavanja se bazira na značajnim promenama unutrašnje strukture noćnog spavanja i karakteriše se : skraćenjem REM-latence i redukcijom "delta-spavanja" (stadijumi 3 i 4 NREM), kao i porastom *indeksa endogene perturbacije* ($IEP = \frac{REM}{NREM}$, po ciklusima. Skraćena REM-latenca (vreme od uspjavanja do pojave prve REM-periode) je prihvaćeni biološki marker za endogenu depresiju (Kupffer and Foster 1972). Matematički model - diskriminaciona funkcija koja se bazira samo na parametrima prve periode noćnog spavanja je prezican i ekonomičan kliničko-neurofiziološki test, koji sa velikom verovatnoćom razvrstava pacijente (ili stanja) u grupu sa egzogenom odnosno endogenom perturbacijom spavanja (Ilankovic 1983,1986).

Većina kliničko-neurofizioloških istraživanja spavanja od početka ere hipnopoligrafije pedesetih godina prošlog veka do poslednih pet godina (od 2001. do 2006.), pokušavala je da otkrije neke karakteristike i specifičnosti poremećaja spavanja kod shizofrenih bolesnika. Nalazi su bili i ostali veoma polimorfni, praktično i dalje bez specifičnih indikatora kako za strukturu poremećenog spavanja, tako i indikatora iz spavanja za precizniju diferencijalnu dijagnostiku različitih formi i ispoljavanja shizofrene bolesti.

2.7. Skale za procenu psihičkog funkcionisanja korišćene u istraživanju

2.7.1. Skala za procenu pozitivnog i negativnog sindroma shizofrenije (PANSS)

Za ocenu i kliničko praćenje toka shizofrenije i farmakoterapijskog odgovora najčešće se koristi PANSS skala (Kay et al 1987)

PANSS skala se sastoji od tri podskale:

- a. *Pozitivna skala* sadrži 7 tvrdnji (sumanutosti, pojmovna dezorganizacija, halucinatorno ponašanje, uznemirenost, grandioznost, sumnjičavost i hostilnost) koji se ocenjuju vrednostima od 1 (odsustvo) do 7 (ekstremno).
- b. *Negativna skala* sadrži takođe 7 tvrdnji (zaravnjen afekat, emocionalno povlačenje, defekt emocionalne rezonance, pasivno/apatično socijalno povlačenje, teškoće u apstraktnom mišljenju, nedostatak spontanosti i fluentnosti konverzacije i stereotipno mišljenje) koji se ocenjuju vrednostima od 1 (odsustvo) do 7 (ekstremno). Maksimalni skor na ovim skalama je 49.
- c. *Skala opšte psihopatologije* sadrži 16 tvrdnji (briga za telesno zdravlje, anksioznost, osećanje krivice, napetost, manirizmi i drhanje, depresija, motorna usporenost, nekooperativnost, neobični misaoni sadržaji, dezorijentacija, slabost pažnje, nedostatak rasuđivanja i uvida, poremećaj volje, slabost kontrole impulsa, preokupacija sobom, aktivno izbegavanje socijalnih kontakata) i prezentuje strukturu kliničke slike.

Poređenje vrednosti dobijenih na pojedinim subskalama, uz izdvajanje simptoma ocenjenih sa većim brojem poena na pozitivnoj i negativnoj skali daje uvid u osnovnu strukturu podtipa shizofrenije i omogućava praćenje terapijskih efekata antipsihotika.

2.7.2. Hamiltonova skala za procenu depresivnosti (HAMD)

Hamiltonova skala za procenu depresivnosti je široko rasprostranjena u kliničkom radu. (Hamilton 1960)

Navedenom skalom se ne postavlja dijagnoza depresivnosti, već se primenjuje kod već dijagnostikovanih bolesnika čiji je intezitet simptoma potrebno kvantifikovati. Ukupni skor Hamiltonove skale (21 tvrdnja) određuje na sledeći način težinu depresivnosti: 0-7 bez depresivnosti; 17-24 umerena depresivnost; manje od 8 depresivnost nije prisutna. Skala je individualna i popunjava je ispitivač.

3. RADNE HIPOTEZE

Radne hipoteze za ovo istraživanje bile su:

- Elektrofiziološki profil noćnog spavanja se značajno razlikuje kod shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja.
- Elektrofiziološki profil noćnog spavanja se značajno razlikuje kod pozitivnog i negativnog podtipa shizofrenije.
- Odnos REM i NREM spavanja u prvoj periodi noćnog spavanja ima funkciju “state markera” kod shizofrene i depresivne bolesti.

4. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj istraživanja je iznalaženje parametara elektrofiziološkog profila spavanja (EPS) koji bi doprineli boljoj diferencijalnoj dijagnostici shizofrene i afektivne bolesti i time ciljanijoj i efikasnijoj farmakoterapiji obolelih.

Ostali ali ne i manje bitni ciljevi istraživanja su:

- Određivanje parametara spavanja koji bi mogli imati funkciju „state markera” kod bolesti shizofrenog spektra u odnosu na afektivne poremećaje (veliku depresiju)
- Utvrđivanje korelacija pojedinih varijabla noćnog spavanja odnosno polisomnografske strukture spavanja sa skorom na PANNS skali odnosno sa negativnim i pozitivnim podtipom shizofrene bolesti
- Utvrđivanje korelacije varijabli noćnog spavanja sa stepenom afektivne tj. depresivne bolesti merene HAMD skalom
- Utvrđivanje korelacije sa polom, starošću i dužinom trajanja bolesti kod ispitanika obolelih od shizofrene versus afektivne bolesti
- Utvrđivanje statistički najznačajnih prediktora diskriminacije grupa zdravih, shizofrenih i depresivnih ispitanika

5. METOD ISTRAŽIVANJA

5.1. Uzorak

Uzorak su činile :

- *Eksperimentalna grupa S* od 30 ispitanika oba pola obolelih od shizofrenije (prema kriterijumima MKB-10).
- *Eksperimentalna grupa D* od 30 ispitanika oba pola obolelih od velikog depresivnog poremećaja (prema kriterijumima MKB-10).
- *Kontrolna grupa K* sačinjena od 30 zdravih isšitanika, bez podatak o psihijatrijskom ili ozbiljnijem somatskom morbiditetu, usklađenih prema polu i godinama starosti prema eksperimentalnim grupama.

Kriterijumi isključenja za obe eksperimentalne grupe su: povrede glave i druge neurološke bolesti, sistemske bolesti, bolesti zavisnosti.

5.2. Etička dimenzija istraživanja

Etička ispravnost istraživanja obezbeđena je uz:

- Izjavu istraživača o neškodljivosti metode
- Detaljno objašnjenje procedure ispitivanja svakom ispitaniku
- Pisanu saglasnost svakog ispitanika-pacijenta (informativni pristanak)
- Dozvolu Etičke komisije Medicinskog fakulteta u Beogradu

5.3. Mesto i vreme istraživanja

Istraživanje je obavljeno na Klinici za psihijatriju KCS u Beogradu, na III kliničkom odeljenju i u Kabinetu za psihofiziologiju i poremećaje spavanja, u periodu od 2010. do 2013. godine.

5.4. Instrumenti procene

Instrumenti procene su bili:

1. Klinički psihijatrijski intervju
2. Upitnik za pacijente o kvalitetu spavanja i navikama vezanim za spavanje
3. Standardizovane kliničke dijagnostičke skale: PANS skala (skala negativnih i pozitivnih simptoma shizofrenije) i Hamiltonova skala depresivnosti (HAMD)
4. Kliničko-neurofiziološka metoda registrovanja noćnog spavanja polisomnografija (PSG=EEG+EOG+EMG) pomocu "holter" marke "Oxford Medilog";
5. Vizuelno skorovanje stadijuma i epoha noćnog spavanja prema međunarodnim kriterijumima po Rechtschaffen i Kaleu (1968) i formiranje elektrofiziološkog profila noćnog spavanja (hipnograma).

5.5. Dizajn istraživanja

Svi pacijenti primljeni na hospitalno lečenje u Institut za psihijatriju KCS prema kliničkim kriterijumima MKB-10 i dijagnostičkim skalama se razvrstavaju u grupu shizofrenih i afektivnih poremećaja. Svi ispitanici popunjavaju sociodemografski upitnik (pol, starost, dužina trajanja bolesti) i upitnik o vrsti medikacije koju su dobijali. Primenom specijalnih kliničkih skala (posebno PANNS skale) se dele na pretežno pozitivni i negativni podtip shizofrene bolesti. Depresivni pacijenti se skoruju pomoću Hamiltonove skale depresiju (HAMD). Skorovanje su vršila dvojica lekara specijalista: neuropsihijatar i psihijatar sa višegodišnjim kliničkim iskustvom.

Holter EEG registrovanje je vršeno u vremenu od oko 24 sata, a za procenu parametara noćnog spavanja je uzimano vreme od 22 sata uveče do 6 časova izjutra. Prvo probno neurofiziološko registrovanje noćnog spavanja holter PSG metodom se kod većine pacijenata vršilo nakon 24-48 časova obustave terapije psihofarmacima– tz. ”adaptaciona noć” i ti rezultati merenja se ne uključuju u statističku obradu.

Sledećeg dana odnosno noći se vrši eksperimentalno registrovanje i svi parametri noćnog spavanja od 22 h do 6 h se nakon vizuelnog skorovanja (dva stručnjaka), uključuju u dalju statističku obradu. Porede se i statistički analiziraju svi podaci elektrofiziološkog profila spavanja (EPS) dobijenti unutar grupe shizofrenih bolesnika pozitivnog i negativnog podtipa i sa grupom bolesnika obolelih od afektivnog (velikog depresivnog) poremećaja. Utvrđuju se potencijalni parametri noćnog spavanja kao potencijalni indikatori za diferencijalno dijagnozu shizofrene i afektivne bolesti, korelacije varijabli spavanja i kliničkih podtipova shizofrenog oboljenja, kao i afektivnog poremećaja.

Kontrolna grupa (K) zdravih ispitanika se registruje u 24-casovnom periodu i skoruje se vreme spavanja takođe od 22 sata uveče do 6 sati ujutro. Ispitanici kontrolne grupe nemaju istoriju neuropsihijatrijskih bolesti, povreda glave, epilepsije, težih telesnih bolesti, zloupotrebe psihoaktivnih supstanci i neposrednog korišćenja psihofarmaka

5.6. Statistička analiza

Deskriptivna statistika i multivarijacione statističke analiza tipa: serijskih t-testova, ANOVA, Kruskal-Valis, Post-Hoc testovi, McPerson-ovi testovi linearne korelacije, faktorska analiza, logistične regresije i multivarijacione diskriminacione analize “korak po korak” i LDA iz paketa SPSS i pomoću takozvanog R-statističkog programskog jezika za kompjutersku statističku obradu podataka. Ciljevi statističke analize su bili: ustanovljenje diferencijalno dijagnostičkih indikatora (“state markera”) za pojedine subtipove shizofrene bolesti i afektivnog poremećaja, kao i korelacija sa kliničkim subtipovima bolesti, uzrastom, polom, trajanjem bolesti, itd.

5.7. Ispitivane varijabile spavanja

U našem istražvanju smo koristili sledeće varijabile noćnog spavanja odnosno polisomnograma (PSG):

Tabela 5.7.-1 Varijabile spavanja

Varijabile spavanja	Skraćenica	Definicija
Latenca spavanja (Sleep latency)	SL	Vreme od gasenja svetla do ulaska u 2., 3. ili 4. stadijum spavanja kontinuirano 10 minuta (u minutima)
Ukupno vreme spavanja (Total sleep time)	TST	Vreme u kome je registrovana slika spavanja(u minutima)
Budnost nakon uspavljivanja (Waking Time after Sleep Onset)	WTASO or TAT	Vreme budnosti nakon uspavljivanja (u minutima)
Broj noćnih buđenja (Number of Awakening)	NAW	Broj buđenja u toku noći
Sporotalasno spavanje (Slow-wave-sleep)	SWS	Trajanje sporotalasnog spavanja u toku ukupnog vremena spavanja (u minutima)
Spavanje sa brzim očnim pokretima (Rapid-eye-movement sleep)	REM	Trajanje spavanja sa brzim očnim pokretima u toku ukupnog vremena spavanja (u minutima)
REM latenca (Rapid-eye-movement sleep latency)	REML	Minuti od uspavljivanja do pojave prve REM periode
Prva REM perioda (First REM period)	REM 1	Trajanje prve REM periode (u minutima)
Prva NREM perioda (First NREM period)	NREM 1	Trajanje prve NREM periode (u minutima)
Indeks endogenog periodiciteta (Index of Endogenous Periodicity)	IEP	Odnos između REM 1 i NREM 1 periode

6. REZULTATI

6.1. Opšte karakteristike uzorka

Tabela 6.1.-1 Distribucija ispitanika po polu

		Shizophreni	Depresivni	Kontrolni	Ukupno
Pol	Muski	18	11	16	45
	Ženski	12	19	14	45
Total		30	30	90	90
Značajnost	$\chi^2 = 3.467, 0.177$				

Uzorak je ujednačen po polnoj strukturi. Nema statistički značajne razlike među ispitivanim grupama u odnosu na pol.

Tabela 6.1.-2 Distribucija ispitanika po starosnoj dobi

Grupe	Starost					
	N	AS	SD	medijana	min	max
Shizophreni	30	36.37	6.43	36.00	27	47
Depresivni	30	40.07	7.66	41.00	27	52
Kontrolni	30	34.40	5.70	33.50	27	50
Total	90	36.94	6.98	37.00	27	52
Značajnost	F = 5.629, p= 0.005					
Značajnost razlike između grupa						
	Shizophreni	Depresivni	Kontrolni			
Shizophreni		*				
Depresivni	*		**			
Kontrolni		**				

$F=5.629, df=2, p=0.005$

U grupi shizofrenih ispitanika prosečna starost je bila 36.37 godina (minimum 27, maksimum 47 godine).

U grupi depresivnih bolesnika prosečna starost je bila nešto veća 40.07 godina (minimum 27, maksimum 52 godine).

Kontrolna grupa zdravih ispitanika je imala prosečnu starost od 34.40 godina (minimum 27, maksimum 52 godine).

Uzorak nije potpuno homogenizovan u odnosu na starost ispitanika. Postoji statistički značajna razlika ($p=0.005$) između grupe shizofrenih i depresivnih ispitanika, a između depresivnih bolesnika i zdravih ispitanika iz treće kontrolne grupe visoko statistički značajna razlika (post hoc analize).(Tabela 6.1.-2)

Tabela 6.1.-3 Distribucija ispitanika po trajanju bolesti

Grupe	Trajanje bolesti					
	N	AS	SD	medijana	min	max
Shizofreni	30	12.60	6.53	12.50	2	26
Depresivni	30	12.93	6.13	12.50	3	24
Total	60	12.77	6.28	12.50	2	26
Značajnost	Mann-Whitney Test 434.500, $z= -0.229$, $p = 0,81$					

Prosečno trajanje bolesti kod ispitanika obolelih od hronične shizofrenije rezidualnog tipa je bilo 12.60 godina (minimum 2, maksimum 26 godina).

Prosečno trajanje bolesti kod obolelih od hronične tj. recidivantne afektivne bolesti (veliki recidivantni depresivni poremećaj) je bilo 12.93 godine (minimum 3, maksimum 24 godine).

U odnosu na trajanje bolesti uzorak je ujednačen i nema statistički značajne razlike među ispitivanim grupama obolelih od psihijatrijskih poremećaja ($p=0.81$)

6.1.1. Primenjena terapija kod ispitanika

Na ovom mest ćemo prikazati tipove tj. grupe psihofarmaka koje su nasi pacijenti/ispitanici koristili u toku svog dugogodišnjeg psihijatrijskog lečenja sa akcentom na aktuelnu terapiju u vremenu našeg istraživanja. Dajemo samo deskriptivne podatke o primenjenim psihofarmacima, kao i statističe razlike u primeni istih kod shizofrenih i depresivnih bolesnika, obzirom da su svi lekovi bili isključeni pre registrovanja noćnog spavanja minimum 48 sati, da bi se izbegao direktan uticaj na strukturu spavanja. Duže isključenje lekova bi bilo povoljnije u odnosu na rezultate spavanja, ali to nismo mogli učiniti iz stručnih i etčkih razloga (rizik je pogoršanje bolesti).

Tabela 6.1.1.-1 Distribucija ispitanika po primenjenoj terapiji u dosadašnjem lečenju

Terapija	Dijagnoza		Značajnost
ThNtip	Sh	Dp	p
Da	18	12	ns
Ne	14	16	
ThNatip			
ThNatip	Sh	Dp	p
Da	23	7	*
Ne	14	16	
ThADssri			
ThADssri	Sh	Dp	p
Da	13	17	ns
Ne	14	16	
ThADtetrac			
ThADtetrac	Sh	Dp	p
Da	4	26	**
Ne	19	11	

Tabela 6.1.1.-1 Distribucija ispitanika po primenjenoj terapiji (*nastavak*)

Terapija	Dijagnoza		Značajnost
ThADtric	Sh	Dp	p
Da	0	30	**
Ne	7	23	
Psihostab			
	Sh	Dp	p
Da	6	24	ns
Ne	12	18	
ThADnassa			
	Sh	Dp	p
Da	0	30	**
Ne	1	29	
BZ			
	Sh	Dp	p
Da	18	12	ns
Ne	24	6	

Tipični neuroleptici – (*ThNtip*) (antipsihotici I generacije) su više korišteni kod shizofrenih ispitanika, ali razlika nije statistički značajna. Atipični neuroleptici – (*ThAtip*) (antipsihotici II generacije) su više korišteni takođe kod shizofrenih nego kod depresivnih bolesnika, ali je ta razlika statistički značajna. Antidepresivi iz grupe SSRI-a – (*ThADssri*) su više korišteni kod depresivnih, ali i kod shizofrenih bolesnika. Razlika nije statistički značajna. Antidepresivni iz grupe tetracikličkih antidepresiva – (*ThADtetrac*) su daleko više korišteni kod depresivnih ispitanika i ta razlika u odnosu na shizofrene je statistički visoko značajna. Antidepresivi iz grupe tricikličkih antidepresiva – (*ThADtric*) su neuporedivo češće korišćeni kod depresivnih bolesnika i ta razlika u odnosu na shizofrene ispitanike je statistički visoko značajna. Psihostabilizatori – (*Psihostab*) su više davani kod afektivnih poremećaja odnosno depresije, ali razlika nije statistički značajna. Antidepresivi iz grupe NASSA – (*ThADnassa*) su neuporedivo više korišćeni kod depresivnih bolesnika i ta razlika je

statistički visoko značajna. Benzodiazepini – (BZ) su korišćeni kod obe grupe bolesnika, ali razlika nije statistički značajna.

6.2. Rezultati dobijeni analizom varijabli spavanja

Tabela 6.2.-1 Varijable spavanja (*I deo tabele*)

Grupe	Varijable spavanja					
		TST	SL	W	NAW	WTASO
Shizophreni	N	30	30	30	30	30
	as	413.1	37.6	884.1	4.4	34.9
	sd	57.2	21.1	87.7	1.3	13.6
	Median	410.0	32.5	880.0	4.0	34.6
	min	294.0	15.0	720.0	2.0	12.0
	max	550.0	126.0	1070.0	8.0	66.0
Depresivni	N	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
	as	482.3	36.0	757.2	4.4	31.4
	sd	61.9	8.3	107.9	1.0	11.9
	Median	480.0	35.0	777.5	4.0	30.0
	min	370.0	21.0	490.0	3.0	12.0
	max	650.0	55.0	910.0	7.0	62.0
Kontrolni	N	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
	as	457.1	20.5	784.2	2.6	8.5
	sd	50.9	8.0	85.9	1.1	4.8
	Median	455.0	20.0	790.0	2.0	8.0
	min	360.0	8.0	570.0	1.0	2.0
	max	560.0	45.0	950.0	5.0	20.0
Ukupno	N	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	as	450.8	31.4	808.5	3.8	24.9
	sd	63.1	15.7	108.3	1.4	15.9
	Median	447.5	30.0	800.0	4.0	24.0
	min	294.0	8.0	490.0	1.0	2.0
	max	650.0	126.0	1070.0	8.0	66.0

Tabela 6.2.-1 Varijable spavanja (*II deo tabele*)

	Varijable spavanja						
Grupe		REM1lat	SWS	REM	REM1	NREM1	IEP
Shizophreni	N	30	30	30	30	30	30
	as	41.6	281.5	128.0	25.5	41.6	0.6
	sd	8.5	44.7	37.5	6.8	8.5	0.2
	Median	40.0	280.0	130.0	27.3	40.0	0.6
	min	27.0	195.0	62.0	9.0	27.0	0.2
	max	62.0	390.0	205.0	35.0	62.0	1.2
Depresivni	N	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
	as	25.3	335.3	151.0	33.2	25.3	1.4
	sd	5.3	49.5	32.1	5.7	5.3	0.4
	Median	24.5	330.0	150.0	33.5	24.5	1.3
	min	16.0	250.0	90.0	22.0	16.0	0.7
	max	38.0	450.0	210.0	42.0	38.0	2.2
Kontrolni	N	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
	as	38.2	310.9	144.7	32.5	38.2	0.9
	sd	6.7	34.3	35.4	5.0	6.7	0.2
	Median	39.0	310.0	135.0	32.0	39.0	0.9
	min	23.0	220.0	100.0	24.0	23.0	0.6
	max	51.0	380.0	210.0	42.0	51.0	1.5
Ukupno	N	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	as	35.0	309.2	141.2	30.4	35.0	1.0
	sd	9.8	48.2	36.0	6.8	9.8	0.4
	Median	34.0	303.5	140.0	31.0	34.0	0.9
	min	16.0	195.0	62.0	9.0	16.0	0.2
	max	62.0	450.0	210.0	42.0	62.0	2.2

Legenda varijabli spavanja:

SL Latenca spavanja (Sleep latency)

TST Ukupno vreme spavanja (Total sleep time)

WTASO Budnost nakon uspavljivanja (Waking Time after Sleep Onset)

NAW Broj noćnih buđenja (Number of Awakening)

SWS Sporotalasno spavanje (Slow-wave-sleep)

Legenda varijabli spavanja (nastavak):

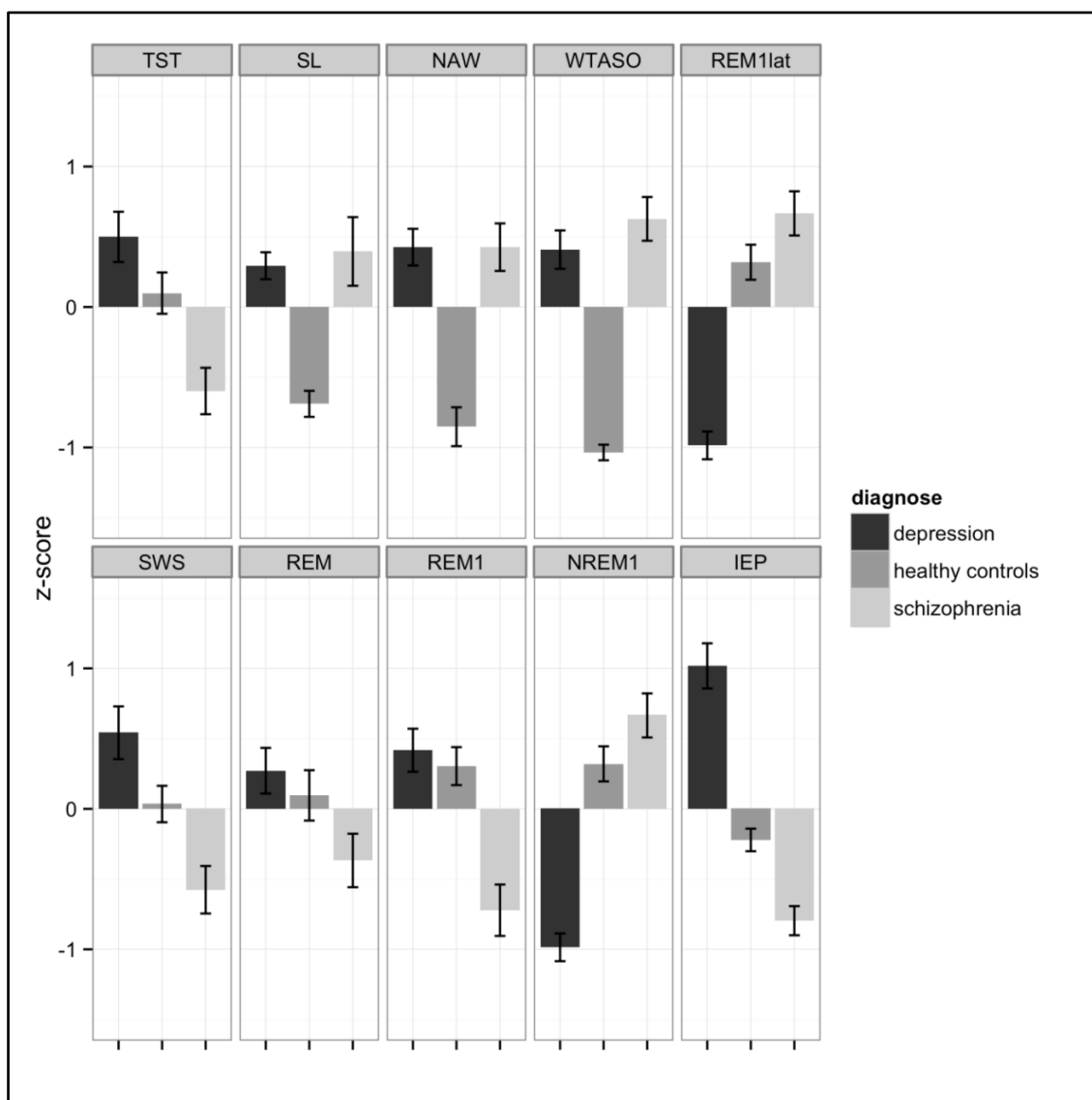
<i>REM</i>	<i>Spavanje sa brzim očnim pokretima (Rapid-eye-movement sleep)</i>
<i>REML</i>	<i>REM latenca (Rapid-eye-movement sleep latency)</i>
<i>REM-1</i>	<i>Prva REM perioda (First REM period)</i>
<i>NREM-1</i>	<i>Prva NREM perioda (First NREM period)</i>
<i>IEP</i>	<i>Indeks endogenog periodiciteta (Index of Endogenous Periodicity)</i>

Tabela 6.2.-2 ANOVA rezultati o efektima različitih parametara spavanja ukupno na ispitivane grupe (zdravi, shizofreni, depresivni)

Varijable spavanja	F-vrednost	p-vrednost
Ukupno vreme spavanja (TST)	78.455	0.0063
Latenca spavanja (SL)	217.759	<0.0001
Broj buđenja (NAW)	334.386	<0.0001
Budnost nakon uspavljanja (WTASO)	768.521	<0.0001
Sporotalasno spavanje (SWS)	18.292	0.1797
REM 1 latenca (REM 1 Lat)	58.972	0.0172
REM spavanje (REM)	33.024	0.0726
Prva REM perioda (REM 1)	189.857	<0.0001
Prva NREM perioda (NonREM 1)	17.977	0.1834
Indeks endogenog periodiciteta (IEP)	51.884	0.0252

U odnosu na celokupni uzorak od 90 ispitanika (30 shizofrenih, 30 depresivnih i 30 zdravih) latenca spavanja (SL), broj noćnih buđenja (NAW), vreme budnosti nakon uspavljanja (WTASO) i prva REM perioda (REM 1), se statistički visoko značajno razlikuju od ostalih ispitivanih varijabla spavanja i imaju najizraženiji efekat na razvrstavanje ispitanika u navedene 3 grupe.

Grafik 6.2.-1 Srednji z-skorovi različitih varijabli spavanja za shizofrene, depresivne i zdrave ispitanike



Legenda:

Ukupno vreme spavanja (TST total sleep time),

Latenca spavanja (SL sleep latency),

Broj noćnih buđenja (NAW number of awakenings),

Vreme budnosti nakon uspavlivanja (WTASO waking time after sleep onset),

REM 1 latenca (REM 1 latency),

Sporotalano spavanje NREM (SWS slow wave sleep),

Prva NREM 1 perioda noć (Non-REM 1),

Indeks endogenog periodiciteta (IEP index of endogenous periodicity).

Bar plot pokazuje srednje z-skorove različitih varijabli spavanja za shizofrene, depresivne i zdrave ispitanike. Interval poverenja je 95 % . Iako je na bar plotu naznačena većina varijabli noćnog spavanja, već se mogu nazreti potencijalne diskriminativne varijabile za pojedine grupe ispitanika.

Tabela 6.2.-3 Varijable spavanja – razlika među grupama (post hoc analiza)

Varijable spavanja	Varijabile spavanja po grupama (post hoc analiza)				
	F	P	Gr1 vs Gr2	Gr1 vs Gr3	Gr2 vs Gr3
TST	11.41	0.00	**	**	ns
SL	13.89	0.00	ns	**	**
W	15.07	0.00	**	**	ns
NAW	25.24	0.00	ns	**	**
WTASO	53.27	0.00	ns	**	**
REM1lat	45.52	0.00	**	ns	**
SWS	11.64	0.00	**	**	**
REM	3.45	0.04	**	ns	ns
REM1	15.73	0.00	**	**	ns
NREM1	45.48	0.00	**	ns	**
IEP	54.52	0.00	**	**	**

Legenda: Gr 1 – Shizofreni, Gr 2 – Depresivni, Gr 3 - Kontrolni

ANOVA pokazuje da sledeće varijabile spavanja: TST, SL, NAW, WTASO, REM1lat, REM1 i IEP, imaju dominantni uticaj na razlike između grupe shizofrenih i grupe depresivnih, kao i grupe shizofrenih i zdravih ispitanika. (p je manje 0.001)

Post hoc analize ukazuju da su varijabile koje najznacajnije razlikuju grupu shizofrenih i zdravih: TST, SL, NAW, WTASO, SWS, IEP i REM 1.

Depresivne od zdravih najviše razlikuju sledeći parametri noćnog spavanja: SL, NAW, WTASO, SWS, REM1lat, IEP i NREM1.

Ispitanike sa hroničnom shizofrenom psihozom od grupe ispitanika sa afektivnim poremećajem (velika depresija), u post hoc analizama najznačajnije diferenciraju sledeće varijable izvedene iz polisomnograma odnosno rezultata registrovanja celonoćnog spavanja: TST, W, SWS, REM1lat, REM, REM1, IEP i NREM1.

6.3. Rezultati dobijeni analizom kliničkih skala i varijabli spavanja

Tabela 6.3.-1 Regresiona analiza sa HAM-D skorovima i predikcija varijabli spavanja kod depresivnih ispitanika

Varijable spavanja	b	t	p
Ukupno vreme spavanja (TST)	0,397	0,714	0,481
Latenca spavanja (SL)	1,221	1,196	0,242
Broj buđenja (NAW)	-0,217	-0,283	0,779
Budnost nakon uspavljanja (WTASO)	0,385	0,526	0,603
Sporotalasno spavanje (SWS)	1,342	1,360	0,185
REM 1 latenca (REM 1 Lat)	1,032	2,069	0,048
REM spavanje (REM)	-0,232	-0,376	0,710
Prva REM perioda (REM 1)	2,166	4,217	<0.001
Prva NREM perioda (NonREM 1)	1,340	1,360	0,185
Indeks endogenog periodičnosti (IEP)	1,049	0,676	0,505

Kod subjekata sa velikom depresijom REM 1 latenca ($p=0.048$) i prva REM perioda (REM 1) (p manje od 0.001) pokazuju značajnu relaciju sa kliničkom simptomatologijom merenom Hamiltonovom skalom za depresiju (HAMD).

Tabela 6.3.-2 Regresiona analiza sa PANNS pozitivnim i negativnim skorovima i predikcija varijabli spavanja kod shizofrenih ispitanika

Varijable spavanja	PANSS Pozitivni skor			PANSS Negativni skor		
	b	t	p	b	t	p
Ukupno vreme spavanja (TST)	0,178	0,272	0,787	0,814	0,949	0,351
Latenca spavanja (SL)	0,200	0,454	0,653	-0,318	-0,542	0,592
Broj buđenja (NAW)	-0,348	-0,547	0,589	-0,143	-0,167	0,868
Budnost nakon uspavlivanja (WTASO)	-0,591	-0,862	0,396	-0,837	-0,918	0,366
Sporotalasno spavanje (SWS)	-0,671	-0,992	0,330	-0,279	-0,305	0,763
REM 1 latenca (REM 1 Lat)	-0,220	-0,346	0,732	0,746	0,889	0,382
REM spavanje (REM)	0,877	1,612	0,118	-0,153	-0,203	0,841
Prva REM perioda (REM 1)	-0,035	-0,059	0,953	-0,328	-0,418	0,679
Prva NREM perioda (Non-REM 1)	-0,652	-0,962	0,344	-0,280	-0,305	0,762
Indeks endogenog peiodiciteta (IEP)	1,213	0,467	0,644	-1,651	-0,477	0,637

Zanimljivo je da kod shizofrenih ispitanika ni jedna varijabla spavanja nema značajnu relaciju sa kliničkom simptomatologijom merenom PANS negativnom i PANS pozitivnom skalom, što je u skladu sa nalazima i drugih autora. Ovo bi moglo da znači da nađeni poremećaji u parametrima noćnog spavanja kod shizofrenije, predstavljaju verovatno generalni „trait marker“ ili faktor vulnerabilnost, koji nije u relaciji sa neposrednom kliničkom fazom odnosno stadijumom bolesti.

6.4. Korelacije varijabli spavanja i kliničkih skala (PANSS, HAMD)

6.4.1. Grupa shizofrenije

Tabela 6.4.1-1 Korelacija varijabli spavanja i PANS skale (I deo)

	TTR	TST	SL	W	NAW	WTASO	REM1lat
TTR	1	0.151	-0.154	.764**	-0.163	-0.099	0.149
TST	0.151	1	-.591**	-.518**	-0.334	-.431*	0.112
SL	-0.154	-.591**	1	0.26	.368*	0.285	0.07
W	.764**	-.518**	0.26	1	0.09	0.216	0.069
NAW	-0.163	-0.334	.368*	0.09	1	.669**	0.05
WTASO	-0.099	-.431*	0.285	0.216	.669**	1	-0.018
REM1lat	0.149	0.112	0.07	0.069	0.05	-0.018	1
SWS	0.237	.655**	-.444*	-0.218	-0.067	-0.118	-0.023
REM	-0.177	.619**	-0.352	-.560**	-0.334	-.474**	0.067
REM1	-0.256	0.082	-0.23	-0.301	0.055	0.123	-0.013
NREM1	0.144	0.111	0.072	0.065	0.051	-0.015	1.000**
IEP	-0.247	-0.027	-0.165	-0.224	0.079	0.168	-.575**
HAMD	0.194	-0.217	0.284	0.268	-0.064	-0.048	0.086
PANSSPoz	-.403*	0.051	0.086	-.399*	-0.103	-0.161	-0.184
PANSSNeg	-0.179	0.176	-0.102	-0.243	-0.032	-0.171	-0.057

Legenda: ** Korelacija signifikantna na nivou p manje od 0.01

* Korelacija signifikantna na nivou p manje od 0.05

U grupi shizofrenih ispitanika postoji visoko statistički značajna korelacija (p manje od 0.01) između sledećih varijabli spavanja: TTR i W; TST i SL, W i WTASO; SL i TST; W i TTR i TST; SL i TST; W i TTR i TST; NAW i WTASO; WTASO i NAW; SWS i TST, REM i TST, W i WTASO; NREM1 i REM1lat; IEP i REM1lat.

Statistički značajna korelacija (p manje 0.05) je između sledećih varijabli spavanja i kliničke skale: TST i WTASO; NAW i SL; WTASO i TST; SWS i SL; PANSSPoz i TTR i W.

Tabela 6.4.1-1 Korelacija varijabli spavanja i PANS skale (II deo)

	SWS	REM	REM1	NREM1	IEP	HAMD	PANSS Poz	PANSS Neg
TTR	0.237	-0.177	-0.256	0.144	-0.247	0.194	-.403*	-0.179
TST	.655**	.619**	0.082	0.111	-0.027	-0.217	0.051	0.176
SL	-.444*	-0.352	-0.23	0.072	-0.165	0.284	0.086	-0.102
W	-0.218	-.560**	-0.301	0.065	-0.224	0.268	-.399*	-0.243
NAW	-0.067	-0.334	0.055	0.051	0.079	-0.064	-0.103	-0.032
WTASO	-0.118	-.474**	0.123	-0.015	0.168	-0.048	-0.161	-0.171
REM1lat	-0.023	0.067	-0.013	1.000**	-.575**	0.086	-0.184	-0.057
SWS	1	-0.101	-0.104	-0.024	-0.082	-0.081	-0.065	0.166
REM	-0.101	1	0.254	0.066	0.12	-0.203	0.291	-0.038
REM1	-0.104	0.254	1	-0.011	.803**	-0.123	-0.011	-0.079
NREM1	-0.024	0.066	-0.011	1	-.574**	0.089	-0.179	-0.058
IEP	-0.082	0.12	.803**	-.574**	1	-0.102	0.088	-0.09
HAMD	-0.081	-0.203	-0.123	0.089	-0.102	1	.451*	-.717**
PANSS Poz	-0.065	0.291	-0.011	-0.179	0.088	.451*	1	-.484**
PANSS Neg	0.166	-0.038	-0.079	-0.058	-0.09	-.717**	-.484**	1

Legenda: ** Korelacija signifikantna na nivou p manje od 0.01

* Korelacija signifikantna na nivou p manje od 0.05

Ostale varijable spavanja i kliničke skale kod shizofrenih ispitanika koje statistički visoko značajno korelišu su: TST i SWS i REM; W i REM; WTASO i REM; REM1lat i NREM i IEP; REM1 i IEP; NREM1 i IEP; IEP i NREM1 i REM1; HAMD i PANSSNeg; PANSSPoz i PANSSNeg; PANSSNeg i PANSSPoz i HAMD.

Varijable spavanja i kliničke skale kod shizofrenih koje takođe statistički značajno korelišu su: TTR i PANSSPoz; W i PANSSPoz, PANSSPoz i HAMD.

6.4.2. Grupa depresije

Tabela 6.4.2-1 Korelacija varijabli spavanja i HAMD skale (I deo)

	TTR	TST	SL	W	NAW	WTASO	REM1lat
TTR	1	0.355	-0.159	.844**	0.287	0.224	0.109
TST	0.355	1	-0.134	-0.202	0.063	-0.083	0.132
SL	-0.159	-0.134	1	-0.09	0.344	.516**	0.02
W	.844**	-0.202	-0.09	1	0.264	0.282	0.038
NAW	0.287	0.063	0.344	0.264	1	.802**	0.282
WTASO	0.224	-0.083	.516**	0.282	.802**	1	-0.084
REM1lat	0.109	0.132	0.02	0.038	0.282	-0.084	1
SWS	0.14	.764**	0.072	-0.291	0.208	0.079	0.297
REM	.510**	.554**	-0.085	0.216	0.28	0.126	0.157
REM1	-0.052	0.149	.396*	-0.14	0.163	0.31	0.113
NREM1	0.109	0.132	0.02	0.038	0.282	-0.084	1.000**
IEP	-0.098	-0.063	0.274	-0.066	-0.053	0.338	-.738**
HAMD	-0.249	0.134	0.22	-0.338	-0.053	0.099	0.249

Legenda: ** Korelacija signifikantna na nivou p manje od 0.01

* Korelacija signifikantna na nivou p manje od 0.05

U grupu depresivnih ispitanika statistički visoko značajno korelišu sledeće varijable spavanja i kliničke skale: TTR i W; SL i WTASO; W i TTR; NAW i WTASO; WTASO i SL i NAW; SWS i TST; REM i TTR i TST, NREM1 i REM1lat; IEP i REM1lat.

Tabela 6.4.2-2 Korelacija varijabli spavanja i PANS skale (II deo)

	SWS	REM	REM1	NREM1	IEP	HAMD
TTR	0.14	.510**	-0.052	0.109	-0.098	-0.249
TST	.764**	.554**	0.149	0.132	-0.063	0.134
SL	0.072	-0.085	.396*	0.02	0.274	0.22
W	-0.291	0.216	-0.14	0.038	-0.066	-0.338
NAW	0.208	0.28	0.163	0.282	-0.053	-0.053
WTASO	0.079	0.126	0.31	-0.084	0.338	0.099
REM1lat	0.297	0.157	0.113	1.000**	-.738**	0.249
SWS	1	0.147	0.248	0.297	-0.157	.364*
REM	0.147	1	0.04	0.157	-0.102	-0.071
REM1	0.248	0.04	1	0.113	.551**	.623**
NREM1	0.297	0.157	0.113	1	-.738**	0.249
IEP	-0.157	-0.102	.551**	-.738**	1	0.127
HAMD	.364*	-0.071	.623**	0.249	0.127	1

Legenda: ** Korelacija signifikantna na nivou p manje od 0.01

* Korelacija signifikantna na nivou p manje od 0.05

Visoko statistički značajno korelišu i: TTR i REM; TST i SWS i REM; REM1lat i NREM1 i IEP; REM1 i IEP i HAMD; NREM1 i IEP; IEP i REM1 i NREM1; HAMD i REM1.

Statistički značajno korelišu: SL i REM1; SWS i HAMD; HAMD i SWS.

6.4.3. Kontrolna grupa

Tabela 6.4.3-1 Korelacija varijabli spavanja u kontrolnoj grupi (I deo)

	TTR	TST	SL	W	NAW	WTASO	REM1lat
TTR	1	0.256	0.246	.779**	0.026	0.072	0.193
TST	0.256	1	-0.286	-.368*	0.124	-0.267	0.06
SL	0.246	-0.286	1	.443*	-0.163	-0.06	-0.106
W	.779**	-.368*	.443*	1	0.019	0.273	0.092
NAW	0.026	0.124	-0.163	0.019	1	.676**	0.014
WTASO	0.072	-0.267	-0.06	0.273	.676**	1	0.11
REM1lat	0.193	0.06	-0.106	0.092	0.014	0.11	1
SWS	0.181	.635**	-0.207	-0.225	0.229	0.012	0.097
REM	0.174	.768**	-0.168	-0.272	0.001	-0.305	-0.207
REM1	0.316	0.081	0.022	0.26	.433*	.444*	.454*
NREM1	0.193	0.06	-0.106	0.092	0.014	0.11	1.000**
IEP	0.15	-0.001	0.205	0.192	0.336	0.286	-.620**

Legenda: ** Korelacija signifikantna na nivou p manje od 0.01

* Korelacija signifikantna na nivou p manje od 0.05

U kontrolnoj grupi zdravih statistički visoko značajno korelišu TTR i W; W i TTR; SL i W; W i TTR; NAW i WTASO; WTASO i NAW; SWS i TST; REM i TST; NREM1 i REM1lat; IEP i REM1lat.

Statistički značajno korelišu: TST i W; SL i W; W i TST i SL; REM1 i NAW i WTASO i REM1lat.

Tabela 6.4.3-2 Korelacija varijabli spavanja u kontrolnoj grupi (II deo)

	SWS	REM	REM1	NREM1	IEP
TTR	0.181	0.174	0.316	0.193	0.15
TST	.635**	.768**	0.081	0.06	-0.001
SL	-0.207	-0.168	0.022	-0.106	0.205
W	-0.225	-0.272	0.26	0.092	0.192
NAW	0.229	0.001	.433*	0.014	0.336
WTASO	0.012	-0.305	.444*	0.11	0.286
REM1lat	0.097	-0.207	.454*	1.000**	-.620**
SWS	1	0.334	0.248	0.097	0.074
REM	0.334	1	-0.169	-0.207	0.09
REM1	0.248	-0.169	1	.454*	.381*
NREM1	0.097	-0.207	.454*	1	-.620**
IEP	0.074	0.09	.381*	-.620**	1

Legenda: ** Korelacija signifikantna na nivou p manje od 0.01

* Korelacija signifikantna na nivou p manje od 0.05

Visoko statistički značajna korelacija je i između TST i SWS i REM; REM1lat i NREM1 i IEP; REM1lat i NREM1 i IEP; NREM1 i IEP, IEP i NREM1.

Statistički značajno korelišu NAW i REM1, WTASO i REM1; REM1lat REM1; REM1 i NREM1; IEP i REM1.

6.5. Faktorska analiza

U prvom koraku urađena je faktorska analiza prema inicijalnoj soluciji i prema prvim značajnim komponentama, koja je ukazala na činjenicu da se izdvaja pet faktora:

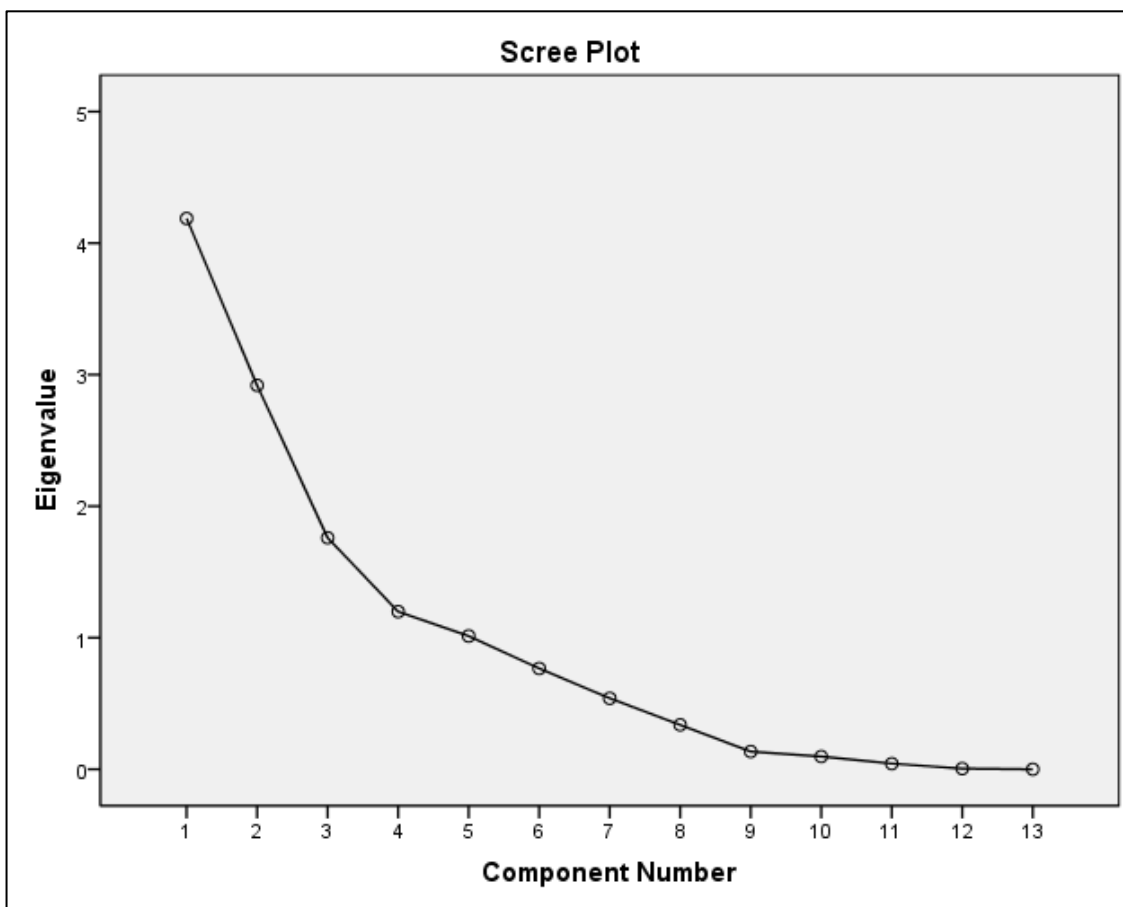
- *prvi faktor* čine varijable **REM1lat, NREM1 i IEP**
- *drugi faktor* čine varijable **SL, NAW, WTASO i Dijagnoza**
- *treći faktor* čine varijable **TST, SWS, REM i REM1**
- *četvrti faktor* čine varijable **TTR i W**
- *peti faktor* su kumulativno ova četiri faktora

Tabela 6.5.-1 Faktorska analiza varijanse

Faktor	Inicijalne pojedinačne vrednosti			Ekstrakcija sume kvadrata zasićenja		
	Ukupno	% Varijanse	Kumulativni%	Ukupno	% Varijanse	Kumulativni %
1	4.188	32.217	32.217	4.188	32.217	32.217
2	2.919	22.452	54.669	2.919	22.452	54.669
3	1.760	13.537	68.206	1.760	13.537	68.206
4	1.198	9.219	77.425	1.198	9.219	77.425
5	1.013	7.792	85.217	1.013	7.792	85.217
6	.766	5.896	91.112			
7	.540	4.151	95.263			
8	.337	2.595	97.858			
9	.134	1.031	98.889			
10	.097	.743	99.632			
11	.043	.329	99.961			
12	.005	.039	100.000			
13	5.325E-5	.000	100.000			

Metod ekstrakcije: Analiza glavnih komponenti

Grafik 6.5.-1 Faktorska analiza varijanse



U drugom koraku, faktorskom analizom nakon rotiranja varimax rotacijom vrednosti koje su dobijene Kaiser-Meyer-Olkin testom govore da je postupak faktorske analize korektno urađen a grafikon 6.5.-1 ukazuje na izdvajanje četiri faktora koja smo uzeli u analizu.

Tabela 6.5.-2 Kaiser-Meyer-Olkin-ov (KMO) i Bartlett-ov test

Kaiser-Meyer-Olkin-ova mera adekvatnosti uzorkovanja		.601
Bartlett's Test sfernosti	Approx. Chi-Square	1789.094
	df	78
	Sig.	.000

Tabela 6.5.-3 Rotirana matrica komponenti

Varijable	Faktori			
	1	2	3	4
TTR				.951
TST			.940	
SL		.660	-.334	
W			-.392	.850
NAW		.894		
WTASO		.919		
REM1lat	.955			
SWS			.795	
REM			.671	
REM1	-.330		.393	
NREM1	.955			
IEP	-.887			
1-shizofreni, 2-depresivni, 3-kontrolni		-.756		

Metod rotacije: Varimax sa Kaiser normalizacijom

Iz prethodne tabele možemo zaključiti da:

- *prvi faktor* čine varijable REM1lat, NREM1 i IEP (što objašnjava 32.22 % varijanse)
- *drugi faktor* čine varijable SL, NAW, WTASO i Dijagnoza (što objašnjava 22.45 %v)
- *treći faktor* čine varijable TST, SWS, REM i REM1 (što objašnjava 13.54 % varijanse)
- *četvrti faktor* čine varijable TTR i W (što objašnjava 9.22 % varijanse)
- kumulativno ova četiri faktora objašnjavaju 77.42 % varijanse.

6.6. Linearna diskriminativna analiza (LDA)

Tabela 6.6.-1 Predikcija dijagnoza na bazi varijabli spavanja (LDA)

Polazne dijagnoze	Dijagnoze detektovane pomoću LDA		
	Shizofrenija	Depresija	Zdravi
Shizofrenija	25	1	4
Depresija	2	26	2
Zdravi	0	1	29

Linearnu diskriminantnu analizu (LDA) smo uradili da bismo pokazali eventualnu upotrebljivost parametara noćnog spavanja odnosno polisomnograma u diferencijalnoj dijagnostici – predikciji shizofrenih i depresivnih poremećaja, kao i u odnosu na kontrolnu grupu zdravih. Uključujući sve varijable noćnog spavanja u linearnu diskriminativnu analizu dobili smo odličnu prosečnu predikciju dijagnoze odnosno klasifikovanje novopridošlih ispitanika u sve tri grupe u čak 88.78 % slučajeva.

6.7. Diskriminativne analize

6.7.1. Diskriminativna analiza (1)

Tabela 6.7.1.-1 Koeficijenti klasifikacione funkcije

	Grupe		
	shizofreni	depresivni	zdravi
REM1	-1.470	-1.334	-1.099
NREM1	2.556	2.315	2.328
IEP1	68.233	73.272	63.213
Konstante	-57.271	-58.237	-55.162

Fischer-ove linearne diskriminativne funkcije

Tabela 6.7.1.-2 Rezultati klasifikacije

		Grupa	Predikcija pripadnosti grupama			Ukupno
			Shizofreni	Depresivni	Zdravi	
Original	Broj	Shizofreni	20	1	9	30
		Depresivni	1	22	7	30
		Zdravi	3	1	26	30
	%	Shizofreni	66.7	3.3	30.0	100.0
		Depresivni	3.3	73.3	23.3	100.0
		Zdravi	10.0	3.3	86.7	100.0

75.6% ispitanika je korektno klasifikovano u grupe

Klasifikaciona funkcija u koju je uključena samo: prva REM perioda (REM1), prva NREM perioda (NREM1) i IEP (indeks endogenog periodiciteta), znači samo varijable spavanja prvog ciklusa noćnog spavanja koje su praktično nezavisne od spoljnih okolnosti i uticaja na spavanje (endogeni parametri), omogućuju korektnu klasifikaciju uzorka u tri dijagnostičke kategorije u 75.6 % slučajeva. Prednost je u tome da se na ovaj način čitava kliničko-neurofiziološka procedura tj. registrovanje noćnog spavanja može skratiti na prvi ciklus spavanja odnosno sa 8 sati na oko sat vremena!

6.7.2. Diskriminativna analiza (2)

Varijable spavanja u diskriminativnoj analizi dva su:

- WTASO – vreme budnosti nakon uspavlivanja
- REM1lat – latenca REM 1 faze
- SWS – ukupno trajanje sporotalasnog spavanja (NREM)
- REM1 – trajanje prve REM faze

Jednačina diskriminativne analize je:

xs function : **$0.964+0.052xWTASO+0.098xREM1lat-0.008xSWS-0.107xREM1$**

U odnosu na 3 istraživane grupe, na ovaj način je 90% ispitanika korektno klasifikovano, što je veoma visok procenat !

6.7.3. Diskriminativna analiza (3)

Tabela 6.7.3.-1 Kanonična diskriminativna funkcija – koeficijenti

	Funkcije	
	1	2
TST	.007	.003
WTASO	-.004	.094
REM1	-.050	-.098
IEP1	4.132	.371
Konstanta	-5.694	-1.141

Tabela 6.7.3.-2 Rezultati klasifikacije

		Grupe	Predikcija pripadnosti grupama			Ukupno
			Shizofreni	Depresivni	Kontrolna	
Original	Broj	Shizofreni	26	0	4	30
		Depresivni	2	27	1	30
		Kontrolna	0	1	29	30
	%	Shizofreni	86.7	.0	13.3	100.0
		Depresivni	6.7	90.0	3.3	100.0
		Kontrolna	.0	3.3	96.7	100.0

91.1% ispitanika je korektno klasifikovano u grupe

Uključenjem varijabli spavanja: TST (ukupno vreme spavanja), WTASO (vreme budnosti posle uspavlivanja), REM1 (prve REM periode) i IEP (indeksa endogenog periodiciteta) u diskriminativnu analizu, dobija se korektna klasifikacija ispitanika u dijagnostičke grupe shizofrenih (F 20.5), depresivnih (F 32) i kontrolnu grupu zdravih u **91.1 %** slučajeva, što je izuzetno velika prediktibilnost dijagnoza na bazi registrovanja noćnog spavanja odnosno određene grupe varijabli iz polisomnograma (PSG).

7. DISKUSIJA

7.1. Diskusija rezultata

7.1.1 Varijable spavanja i celokupni uzorak

U odnosu na celokupni uzorak od 90 ispitanika (30 shizofrenih, 30 depresivnih i 30 zdravih) latenca spavanja (SL), broj noćnih buđenja (NAW), vreme budnosti nakon uspavlivanja (WTASO) i prva REM perioda (REM 1), se statistički visoko značajno razlikuju od ostalih ispitivanih varijabla spavanja i imaju najizraženiji efekat na razvrstavanje ispitanika u navedene 3 grupe.

7.1.2. Varijable spavanja i ispitivane grupe

ANOVA pokazuje da sledeće varijable spavanja: TST, SL, NAW, WTASO, REM1lat, REM1 i IEP, imaju dominantni uticaj na razlike između grupe shizofrenih i grupe depresivnih, kao i grupe shizofrenih i zdravih ispitanika. (p je manje 0.001)

Post hoc analize ukazuju da su varijable koje najznačajnije razlikuju grupu shizofrenih i zdravih: TST, SL, NAW, WTASO, SWS, IEP i REM 1.

Depresivne od zdravih najviše razlikuju sledeći parametri noćnog spavanja: SL, NAW, WTASO, SWS, REM1lat, IEP i NREM1.

Ispitanike sa hroničnom shizofrenom psihozom od grupe ispitanika sa afektivnim poremećajem (velika depresija), u post hoc analizama najznačajnije diferenciraju sledeće varijable izvedene iz polisomnograma odnosno rezultata registrovanja celonoćnog spavanja: TST, W, SWS, REM1lat, REM, REM1, IEP i NREM1.

7.1.3. Varijable spavanja, ispitivane grupe i kliničke skale (PANS skala i HAMD)

Kod subjekata sa velikom depresijom REM 1 latenca ($p=0.048$) i prva REM perioda (REM 1) (p manje od 0.001) pokazuju značajnu relaciju sa kliničkom simptomatologijom merenom Hamiltonovom skalom za depresiju (HAMD).

Zanimljivo je da kod shizofrenih ispitanika ni jedna varijabla spavanja nema značajnu relaciju sa kliničkom simptomatologijom merenom PANS negativnom i PANS pozitivnom skalom, što je u skladu sa nalazima i drugih autora. Ovo bi moglo da znači da nađeni poremećaji u parametrima noćnog spavanja kod shizofrenije, predstavljaju verovatno generalni „trait marker“ ili faktor vulnerabilnosti, koji nije u relaciji sa neposrednom kliničkom fazom odnosno stadijumom bolesti.

7.1.4. Korelacija varijabli spavanja unutar ispitivanih grupa

U grupi shizofrenih ispitanika postoji visoko statistički značajna korelacija (p manje od 0.01) između sledećih varijabli spavanja: TTR i W; TST i SL, W i WTASO; SL i TST; W i TTR i TST; SL i TST; W i TTR i TST; NAW i WTASO; WTASO i NAW; SWS i TST, REM i TST, W i WTASO; NREM1 i REM1lat; IEP i REM1lat.

U grupu depresivnih ispitanika statistički visoko značajno korelišu sledeće varijable spavanja i klinička skala HAMD: TTR i W; SL i WTASO; W i TTR; NAW i WTASO; WTASO i SL i NAW; SWS i TST; REM i TTR i TST, NREM1 i REM1lat; IEP i REM1lat.

7.1.5. Varijable spavanja u distinkciji i predikciji ispitivanih grupa (dijagnostičkih kategorija)

U rezultatima faktorske analize prvi faktor čine varijable REM1lat, NREM1 i IEP (i objašnjavaju 32.22 % varijanse), drugi faktor čine varijable SL, NAW, WTASO i dijagnoza (objašnjavaju 22.45 % varijanse), treći faktor čine varijable TST, SWS, REM

i REM1 (objašnjavaju 13.54 % varijanse) i četvrti faktor čine varijable TTR i W (objašnjavaju još 9.22 % varijanse). Kumulativno ova četiri faktora objašnjavaju 77.42 % varijanse.

Linearna diskriminantna analiza (LDA) pokazuje da se uključivanjem svih varijabli noćnog spavanja (polisomnograma) u linearnu diskriminativnu analizu dobija odlična prosečna predikcija dijagnoze odnosno klasifikovanje novopridošlih ispitanika u sve tri grupe čak u 88.78 % slučajeva.

Konačno rezultati istraživanja pokazuju da se uključenjem varijabli spavanja TST (ukupno vreme spavanja), WTASO (vremena budnosti posle uspavlivanja), REM1 (prve REM periode) i IEP (indeksa endogenog periodiciteta) u diskriminativnu analizu korak po korak, dobija korektna klasifikacija ispitanika u dijagnostičke grupe shizofrenih (20.5), depresivnih (32) i kontrolnu grupu zdravih u **91.1 %** slučajeva, što je izuzetno velika prediktibilnost dijagnoza na bazi registrovanja noćnog spavanja odnosno određene grupe varijabli iz polisomnograma (PSG).

7.2. Uporedna analiza rezultata doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Podaci iz literature pokazuju da su inicijalna i tranzitna insomnija česta klinička karakteristika spavanja kod shizofrenih bolesnika, naravno zavisno od primenjene medikacije i stadijuma bolesti. Većina navedenih istraživanja u hroničnoj fazi bolesti, ukazuje na poremećaje u arhitekturi spavanja u smislu redukcije stadijuma 4 NREM spavanja i skraćanja REM latence, dok dužina REM spavanja ostaje nepromenjena. (Cohrs 2008).

Poremećaji spavanja se beleže kod 30 do 80 % shizofrenih bolesnika, zavisno od stepena izraženosti psihotične simptomatologije i faze bolesti. Polisomnografskim registrovanjem noćnog spavanja, pokazana je redukcija efikasnosti spavanja i ukupnog vremena spavanja, što je potvrđeno i našim istraživanjem, i verovatno ima uticaja na patofiziologiju psihotičnog poremećaja. Druge studije ukazuju na poremećaje u 2.

stadijumu NREM spavanja, ukupnom NREM i REM spavanju, redukciju REM latence i REM gustine (REM density). Neka od varijabli spavanja kao NREM spavanje i REM latenca značajno korelišu sa kliničkim varijablama, kao što su težina bolesti, pozitivni simptomi, negativni simptomi, ishod bolesti, neurokognitivni poremećaji i moždana oštećenja (Cohrs 2008)

Deficit delta spavanja (stadijumi 3 i 4 NREM) su uočeni kod pacijenata sa hroničnom (rezidualnom) shizofrenijom u mnogim, ali u našem istraživanju. No, deficit delta spavanja je karakterističan i za velike i psihotične depresivne poremećaje, kao i za paranoidnu shizofreniju koja ima i odlike afektivnog poremećaja (Ilanković 2011). Smanjeno trajanje sporotalasnog spavanja (NREM) u nekim studijama koreliše sa negativnim simptomima.

Poremećaji dorzo-lateralnog dela kore frontalnog režnja su, pretpostavlja se, u osnovi negativne simptomatologije kod shizofrenije. Lateralizovanost količine delta talasa u toku spavanja je ispitivana kod shizofrenije i zdravih kontrolnih ispitanika. Kontrolni subjekti su pokazali značajno veću količinu delta talasa nad desnim frontalnim korteksom u odnosu na levi. Ova asimetrija nije zapažena kod ispitanika obolelih od shizofrenije. Ovaj nalaz ukazuje da je možda redukcija delta aktivnosti nad desnom frontalnom korom, možda važan momenat u patofiziologiji nekih oblika shizofrenih poremećaja. (Landsness et al. 2011)

Mnoge studije upućuju na efekte terapije odnosno psihofarmaka na strukturu noćnog spavanja, što dodatno utiče na verodostojnost rezultata registracije noćnog spavanja kod ovih psihijatrijskih bolesnika. Posebno je ispitivan uticaj antidepresiva na varijable spavanja (Riemann et al. 1990, Jobert et al. 1999, Landsness et al. 2011, Haro et al. 2004) i antipsihotične medikacije (Cohrs et al. 2008).

Istraživanja nisu dokazala konzistentan efekat antipsihotika prve generacije na varijable kontinuiteta spavanja i strukturu spavanja, uključujući i procentualno učeće pojedinih stadijuma spavanja u hipnogramu, a niti na latencu spavanja i REM latencu kod zdravih ispitanika. Nasuprot tome antipsihotici 2. generacije (atipični antipsihotici) klozapin,

olanzapin, kvetiapin, risperidon, ziprasidon i paliperidon, su pokazali ujednačeni efekat na parametre kontinuiteta spavanja, sa porastom ukupnog vremena spavanja i efikasnosti spavanja, ali i individualne efekte na druge parametre spavanja. Prekid uzimanja ovih lekova dovodi do promena u strukturi spavanja u suprotnom smislu. (Cohrs et al. 2008)

Isključenjem svake medikacije, a posebno psihofarmaka, u trajanju od 24 do 48 sati pre registracije spavanja, pokušali smo umanjiti uticaj hemijskih supstanci na strukturu spavanja.

7.3. Završna razmatranja

Našim istraživanjem smo jasno pokazali prisutvo poremećaja noćnog spavanja kod pacijenata sa shizofrenim poremećajem rezidualnog tipa i kod velikog depresivnog poremećaja, pri čemu smo spavanje registrovali polisomnografski i skorovali prema važećim međunarodnim standardima (Rechtschaffen and Kales 1968). Većina varijabli noćnog spavanja izvedenih iz polisomnograma pokazuju statistički značajna odstupanja u odnosu na varijable spavanja zdravih ispitanika odnosno na varijable spavanja ispitanika kontrolne grupe.

Ipak među varijablama spavanja, izvedeni koeficijent Indeks Endogenog Periodiciteta (IEP) tj. brojevi odnos između prve REM periode i prve NREM periode u toku noćnog spavanja ($REM\ 1/NREM\ 1$) se statistički najznačajnije razlikuje između ove dve grupe ispitanika tj. ove dve populacije psihijatrijskih pacijenata. Ovaj indeks (koeficijent) je značajno viši kod pacijenata sa afektivnim (depresivnim) poremećajem, a značajno niži kod obolelih od hronične shizofrenije. Slični nalazi su objavljeni po prvi put 1983. i 1986. godine (Ilankovic 1983, Ilankovic et al. 1986) nakon istraživanja populacije bolesnika sa reaktivnim i endogenim depresivnim poremećaje, kao i u poređenju varijabli spavanja depresivnih i shizofrenih bolenika 2011. godine. (Ilankovic et al. 2011) i 2013. godine (Ilanković A et al.). IEP može imati značajan diskriminativni potencijal za dopunu diferencijalne dijagnoze ovih psihijatrijski poremećaja.

Linearna diskriminativna analiza (LDA) u koju je uključen i ovaj indeks (koeficijent) u 88 % slučajeva vrši sa najvećom verovatnoćom razvrstavanje ovih pacijenata u navedene dve dijagnostičke kategorije. Parametri izvedeni iz varijabli noćnog spavanja odnosno polisomnograma su potencijalni biološki markeri za dijagnostički proces u kliničkoj psihijatriji. Linearnu diskriminantnu analizu (LDA) smo uradili da bismo pokazali eventualnu upotrebljivost u svakodnevnoj kliničkoj praksi parametara noćnog spavanja odnosno polisomnograma, u diferencijalnoj dijagnostici shizofrenih i depresivnih poremećaja, i u odnosu na kontrolnu grupu zdravih.

Uključujući varijable noćnog spavanja u diskriminativnu analizu dobili smo odličnu prosečnu predikciju dijagnoze u sve tri grupe ispitanika u 88.78 % slučajeva.

Senzitivnost diskriminacije odnosno predikcije za grupu shizofrenih ispitanika je bila 92.31 %, za depresivne 92.86 %, a za zdrave ispitanike 80.56 %. Specifičnost predikcije je iznosila: za shizofreniju 90.62%, za depresiju 92.86, a za zdrave ispitanike 98.15 %.

Ovi rezultati daju veliku mogućnost da se parametri dobijeni registrovanjem noćnog spavanja, pouzdano mogu koristiti kao dopuna u diferencijalnoj dijagnostici mentalnih bolesti (shizofrenije i depresije), u pravilnom izboru psihofarmakoterapije i praćenju toka i ishoda lečenja.

Ostali modeli diskriminativne analize pokazuju da su za veoma solidnu diskriminaciju i predikciju bolesnika, tj. za njihovo razvrstavanje u grupu shizofrenih odnosno depresivnih bolesnika, često dovoljno koristiti samo varijable prvog ciklusa noćnog spavanja, što skraćuje celu dijagnostičku proceduru tj. polisomnografiju na 1 do 1.5 sat koliko traje prva perioda noćnog spanja (prvi NREM/REM ciklus).

Značajno je, da su varijable u ovom poslednjem modelu, izvedenom iz prvog ciklusa noćnog spavanja, interne (endogene) varijable spavanja (REM1lat, REM1, NREM1, IEP) i praktično su nezavisne od spoljnih uticaja (okolnosti spavanja, vreme do uspavlivanja). Sami tim su to parametri unutrašnjeg (endogenog) periodiciteta

spavanja čija je suština automatska alternacija NREM i REM spavanja i vrlo su validni za procenu strukture spavanja kod pojedinih psihijatrijskih i drugih poremećaja.

Međutim postoje i neka ograničenja za analizu našeg istraživanja. Rezultati smo izveli na homogenom ali relativno malom uzorku (po 30 ispitanika). Iako postoje podaci iz mnogih istraživanja koje potkrepljuju naše rezultate (Chouinard et al. 2004, Poulin et al. 2003, Sarkar et al. 2010, Benson et al. 1991, Benson et al. 1996, Keshavan et al. 1998, Kupfer et al. 1992, Ganguli et al. 1987), potrebna su dalja istraživanja na većem uzorku, što bi moglo dati dalju potvrdu ili korekciju rezultata naih istraživanja.

Mnoge studije upućuju na efekte terapije odnosno psihofarmaka na strukturu noćnog spavanja, što dodatno utiče na verodostojnost rezultata registracije noćnog spavanja kod ovih psihijatrijskih bolesnika. Posebno je ispitivan uticaj antidepresiva na varijable spavanja (Riemann et al. 1990, Jobert et al. 1999, Landsness et al. 2011, Haro et al. 2004) i antipsihotične medikacije (Cohrs et al. 2008). Isključenjem svake medikacija, a posebno psihofarmaka, u trajanju od 24 do 48 sati pre registracije spavanja, pokušali smo umanjiti iticaj hemijskih supstanci na strukturu spavanja.

Istraživanja nisu dokazala konzistentan efekat antipsihotika prve generacije na varijable kontinuiteta spavanja i strukturu spavanja, uključujući i procentualno učeće pojedinih stadijuma spavanja u hipnogramu, a niti na latencu spavanja i REM latencu kod zdravih ispitanika. Nasuprot tome antipsihotici 2. generacije (atipični antipsihotici) klozapin, olanzapine, quetiapine, risperidon, ziprasidon i paliperidon, su pokazali ujedačeni efekat na parametre kontinuiteta spavanja, sa porastom ukupnog vremena spavanja i efikasnosti spavanja, ali i individualne efekte na druge parametre spavanja. Prekid uzimanja ovih lekova dovodi do promena u strukturi spavanja u suprotnom smislu. (Cohrs et al. 2008)

Inicijalna i tranzitna insomnija je česta klinička karakteristika spavanja kod shizofrenih bolesnika, naravno zavisno od primenjene medikacije i stadijuma bolesti. Većina navedenih istraživanja u hroničnoj fazi bolesti, ukazuje na poremećaje u arhitekturi

spavanja u smislu redukcije stadijuma 4 NREM spavanja i skraćenja REM latence, dok dužina REM spavanja ostaje nepromenjena. (Cohrs 2008).

Poremećaji spavanja se beleže kod 30 do 80 % shizofrenih bolesnika, zavisno od stepena izraženosti psihotične simptomatologije i faze bolesti. Polisomnografskim registrovanjem noćnog spavanja, pokazana je redukcija efikasnosti spavanja i ukupnog vremena spavanja, što je potvrđeno i našim istraživanjem, i verovatno ima uticaja na patofiziologiju psihotičnog poremećaja. Druge studije ukazuju na poremećaje u 2. stadijumu NREM spavanja, ukupnom NREM i REM spavanju, redprognozu bolesti, kciju REM latence i REM gustine (REM density). Neko od varijabli spavanja kao NREM spavanje i REM latenca značajno korelišu sa kliničkim varijablama, kao što su težina bolesti, pozitivni simptomi, negativni simptomi, ishod bolesti, neurokognitivni poremećaji i moždana oštećenja (Cohrs 2008)

Deficit delta spavanja (stadijumi 3 i 4 NREM) su uočeni kod pacijenata sa hroničnom (rezidualnom) shizofrenijom u mnogim, ali u našem istraživanju. No, deficit delta spavanja je karakterističan i za velike i psihotične depresivne poremećaje, kao i za paranoidnu shizofreniju koja ima i odlike afektivnog poremećaja (Ilanković 2011). Smanjeno trajanje sporotalasnog spavanja (NREM) u nekim studijama koreliše sa negativnim simptomima.

Poremećaji dorzo-lateralnog dela kore frontalnog režnja su, pretpostavlja se, u osnovi negativne simptomatologije kod shizofrenije. Lateralizovanost količine delta talasa u toku spavanja je ispitivana kod shizofrenije i zdravih kontrolnih ispitanika. Kontrolni subjekti su pokazali značajno veću količinu delta talasa nad desnim frontalnim korteksom u odnosu na levi. Ova asimetrija nije zapažena kod ispitanika obolelih od shizofrenije. Ovaj nalaz ukazuje da je redukcija delta aktivnosti nad desnom frontalnom korom, možda važan momenat u patofiziologiji nekih oblika shizofrenih poremećaja. (Landsness et al. 2011)

8. ZAKLJUČCI

- Prezentovani rezultati potvrđuju ranija istraživanja da kod shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja postoje substancijalni poremećaji u arhitekturi noćnog spavanja.
- Naše istraživanje potvrđuje hipotezu da se struktura noćnog spavanja statistički značajno razlikuje kod zdravih, shizofrenih i depresivnih ispitanika.
- Diskriminaciona analiza koja uključuje pojedine parametre noćnog spavanja, egzaktno klasifikuje ispitanike u dijagnostičke kategorije shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja u 75 % do 91 % slučajeva.
- Uključenjem varijabli spavanja: TST (ukupno vreme spavanja), WTASO (vremena budnosti posle uspavlivanja), REM1 (prve REM periode) i IEP (indeksa endogenog periodiciteta) u diskriminativnu analizu, dobija se korektna klasifikacija ispitanika u dijagnostičke grupe shizofrenih (F 20.5), depresivnih (F 32) i kontrolnu grupu zdravih u 91.1 % slučajeva, što je izuzetno velika prediktibilnost dijagnoza na bazi registrovanja noćnog spavanja odnosno određene grupe varijabli iz polisomnograma (PSG).
- Klasifikaciona funkcija u koju je uključena samo: prva REM perioda (REM1), prva NREM perioda (NREM1) i IEP (indeks endogenog periodiciteta), znači samo varijable prvog ciklusa noćnog spavanja, koje su praktično nezavisne od spoljnih okolnosti i uticaja na spavanje (endogeni parametri), omogućuju korektnu klasifikaciju uzorka u tri dijagnostičke kategorije u 75.6 % slučajeva. Prednost je u tome da se na taj način čitava kliničko-neurofiziološka procedura tj. registrovanje noćnog spavanja može skratiti na prvi ciklus spavanja odnosno sa 8 sati na oko sat vremena, što ovu proceduru čini primenjivom u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

- Parametri dobijeni registrovanjem noćnog spavanja na taj način mogu biti od suštinske pomoći u predikciji i reklasifikovanju pacijenata u dijagnostičke kategorije, u izboru ciljane psihofarmakoterapije i praćenju toka i ishoda ovih mentalnih poremećaja.
- Odnos između prve REM i prve NREM periode noćnog spavanja tz. Indeks Endogenog Periodiciteta (IEP), je statistički najznačajniji diskriminator ili prediktor shizofrene odnosno afektivne bolesti, te može predstavljati „state marker“ za ove mentalne poremećaje.

LITERATURA

Andreasen NC. The Diagnosis of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1987.

Belenky G, Wesensten NJ, Thorne DR, Thomas ML, Sing HC, Redmond DP, Russo MB, Balkin TJ. Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. 2003, *J Sleep Res* 12: 1-12

Benson KL, Faull KF, Zarcone VP Jr: Evidence for the role of serotonin in the regulation of slow wave sleep in schizophrenia. *Sleep* 1991; 14: 133–39.

Benson KL, Sullivan EV, Lim KO et al. Slow wave sleep and computed tomographic measures of brain morphology in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1996; 60: 125-34

Benson KL, Sullivan EV, Lim KO, Lauriello J, Zarcone VP Jr, Pfefferbaum A: Slow wave sleep and computed tomographic measures of brain morphology in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1996; 60: 125–34.

Benson KL, Zarcone VP. Rapid eye movement sleep in schizophrenia and depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1993; 50: 474-82

Berger H. Über das elektroencephalogramm des menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1929; 87(1): 527-570.

Borbély AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms* 1999; 14:557– 68

Buysse DJ, Kupfer DJ. Diagnostic and research applications of electroencephalographic sleep studies in depression: Conceptual and methodological issues. *J nerv Ment Dis* 1990; 178:405-414.

Chouinard S, Poulin J, Stip E, Godbout R: Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2004; 30: 957–67.

Cohrs S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs*. 2008;22(11):939–62.

Crowell SE, Beauchaine TP, Linehan MM. A biosocial developmental model of borderline personality: Elaborating and extending linehan's theory. *Psychological bulletin*, 2009

DeCourse PJ et al. A circadian pacemaker in free-living chipmunks: essential for survival? *Journal of Comparative Physiology*. 2000;186(2) :169-180

Dement WC, Kleitman N. The reaction of eye movements during sleep to dream activity: An objective method for study of dreaming. *J.Exp.Psychol*. 1957; 53:339

Dijk DJ, Lockley SW. Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity. *J Appl Physiol* 2002; 92:852– 862

Dijk DJ, Czeisler CA. Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neurosci Lett* 1994; 166:63– 68

Easton A, Meerlo P, Bergmann B, et al. The suprachiasmatic nucleus regulates sleep timing and amount in mice. *Sleep* 2004; 27:1307–1318

Edgar DM, Dement WC, Fuller CA. Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *J Neurosci* 1993;13:1065– 79

Egger H, Colstello J, Angold A. School Refusal and Psychiatric Disorders: A community study. *J Am Acad Child Psychiatry* 2003; 42

Ganguli R, Reynolds CF, Kupfer DJ: Electroencephalographic sleep in young, never medicated schizophrenics. A comparison with delusional and nondelusional depressives and with healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 36–44.

Haro R, Drucker-Colín R. Effects of long-term administration of nicotine and fluoxetine on sleep in depressed patients. *Arch. Med. Res.* 2004 Dec;35(6):499–506.

Harrison Z, Horne JA. The impact of sleep deprivation on decision making: a review. *J Exp Psychol Appl.* 2000, 6: 236-249

Hess WR. The mechanism of sleep. *Amer.J.Physiol.*, 1929; 90:386

Hudson JI, Lipinski JF, Kech PE et al. Polysomnographic characteristics of schizophrenia in comparison with mania and depression. *Biol Psychiatry.* 1993; 34: 191-3

Ignjatovic Ristic D, Lazic, Lj, Petrovic D: Depressive disorder/symptoms in adolescence. *World Journal of Biological Psychiatry.* 2001; 2, Supplement 1

Ignjatović-Ristić D, Đukić-Dejanović S, Lazić Lj. Epidemiology of depressive disorder in adolescence (1994–2000), 19th Danube Symposium of Psychiatry

Ilinkovic A, Damjanovic A, Ilinkovic V, Milovanovic S, Petrovic D, Ilinkovic N. Sleep Organisation in Depression and Schizophrenia: Index of Endogenous Periodicity of Sleep as a State Marker. *Maced J Med Sci.* 2013 Dec 15; 6(4):408-413.(<http://dx.doi.org/10.3889/MJMS.1857-5773.2013.0335>)

Ilinkovic N, Ilinkovic V, Jasovic-Gasic M. Bolesti spavanja, dijagnostika i lečenje. CIBIF, 1995, Beograd.

Ilinković N . EEG i poremećaji spavanja. Prvi internac. simpozijum: Svest - naučni i tehnološki izazov XXI veka (urednik D. Raković), 1995, Čigoja Štampa, Beograd.

Ilinković N . Elektrofiziološki profil spavanja kod depresivnih bolesnika, Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 1983.

Ilinković N, Ilinkovic A, Laković T, Ilinković V, Mikavica S. All-night sleep organisation and distinction of schizophrenia, paranoid and affective psychosis: Index of endogenic sleep perturbation as a new biological marker. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82

Ilinković N, Ilinković A. Svest, spavanje snovi. Medicinski fakultet-Zelnid, Beograd 1999.

Ilinković N, Ilinković V. Restaurativna psihijatrija. Želnid-Medicinski fakultet, Beograd,1999.

Ilinković N, Kažić T. Poremećaji spavanja i lečenje u: Simić D: Racionalna terapija, 1993:419-426, Naučna knjiga, Beograd

Ilinković N, Marinković D, Bugarski D, Ignjatović M. Models of Exogenous and Endogenous Sleep Perturbation in Depressed Patients. Meth. and Find.Exptl.Clin.Pharmacol. 1986; 8(8):513

Ilinković N. Spavanje i poremećaji spavanja u: Kecmanović D. Psihijatrija/II, Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, 1142-1176, 1989.

Ilinković, N., Jašović-Gašić, M., Bugarski, D. Cerebelarna patologija i psihoze. Engrami. 1988; 10 (1-2): 19-25

Jäger M, Bottlender R, Strauss A, Möller H.-J. Classification of Functional Psychoses and Its Implication for Prognosis: Comparison between ICD-10 and DSM-IV. *Psychopathology* 2004;37:110–117

Jobert M, Jähnig P, Schulz H. Effect of two antidepressant drugs on REM sleep and EMG activity during sleep. *Neuropsychobiology*. 1999;39(2):101–9.

Kaplan IH, Sadock BJ, Grebb JA. *Synopsis of Psychiatry*, 7th Edit., Williams and Wilkins, Baltimore, 1994.

Kay SR et al. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1987; 13(2) 261-276.

Keshavan MS, Miewald J, Haas G. et al. Slow-wave sleep and symptomatology in schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psych Res*. 1995; 29: 303-14

Keshavan MS, Reynolds CF, Kupfer DJ. Encephalographic sleep in schizophrenia: A critical review. *Comprehensive Psychiatry*. 1990; 31: 34-47

Keshavan MS, Reynolds III CF, Miewald JM, Montrose DM, Sweeney JA, Vasko Jr RC, Kupfer DJ: Delta sleep deficits in schizophrenia: evidence from automated analyses of sleep data. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 443.

Keshavan MS, Tandon R. Sleep abnormalities in schizophrenia: Pathophysiological significance. *Psychological Medicine*. 1993; 23: 831-5

Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, et al. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59:131-136

Kupfer DJ, Reynolds III CF. Sleep and psychiatric disorders: a meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1992;49(8):669.

Kupfer DJ, Reynolds III CF: Sleep and psychiatric disorders: a meta-analysis. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 669.

Kupfer DJ. Biological markers of depression. In: JP Feighner, WF Boyer (eds) The diagnosis of depression. John Wiley and Sons Ltd, Chichester, England, 1991; pp79-99.

Landsness EC, Goldstein MR, Peterson MJ, Tononi G, Benca RM. Antidepressant Effects of Selective Slow Wave Sleep Deprivation in Major Depression: A High-Density EEG Investigation. J Psychiatr Res. 2011 Aug;45(8):1019–26.

Loomis AL. Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. J.Exp.Psychol. 1937; 215:127

Mallis MM, Mejdal S, Nguyen TT, et al. Summary of the key features of seven biomathematical models of human fatigue and performance. Aviat Space Environ Med 2004; 75:A4–14

McGrath JJ, Sasser ES. New directions in the epidemiology of schizophrenia. - Medical Journal of Australia, Volume 190 Number 4, 16 February 2009.

Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1949;1(1-4): 455-473

Nofzinger EA , Mintun MA, Wiseman M et al. Forebrain activation in REM sleep: an FDG PET study. Brain Res 1997;770: 192-201

Oswald J. Sleep the great restorer. New Scientist. 1970; 23:170.

Peppard PE, Zoung T, Palta M. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000; 342: 1378-1384

Perlis ML, Giles DE, Buysse DJ, Thase ME, Tu X, Kupfer DJ: Which depressive symptoms are related to which sleep electroencephalographic variables? *Biological Psychiatry* 1997; 42(10): 904-913

Petersen AC, Compas BE, Brooks-Gunn J. *Depression in adolescence*. APPI, Washington DC, 1992

Petrovic D, Ignjatovic Ristic D, Ravanic D, Djukic S, Pejovic M: Drugs and depressive disturbances in adolescents. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2001; 2, Supp. 1.

Pilcher JJ, Huffcutt AI. Effects of sleep deprivation on performance: a meta-analysis. *Sleep*. 1996, 19: 318-326

Poulin J, Daoust AM, Forest G, Stip E, Godbout R: Sleep architecture and its clinical correlates in first episode and neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 62: 147–53.

Rechtschaffen A, Bergmann BM, Everson CA, Kushida CA, Gilliland MA: Sleep deprivation in the rat, X: integration and discussion of the findings. *Sleep*. 1989; 12: 68-87

Rechtschaffen A, Kales A. *A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects*, NIH publ. Nr.204, Washington D.C, U.S. Gov.Print.Office, 1968.

Reimann D, Voderholzer U. Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *J Affect Disord* 2003; 76: 255-259

Reynolds CF, Kupfer DJ. *Sleep research in affective illness: State of the art circa 1987*. *Sleep*. 1987; 10: 199-215.

Riemann D, Velthaus S, Laubenthal S, Müller WE, Berger M. REM-suppressing effects of amitriptyline and amitriptyline-N-oxide after acute medication in healthy volunteers: results of two uncontrolled pilot trials. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23: 253–58.

Riemann D. Depression und Schlaf- der gegenwartige Forschungsstand. Fortschr Neurol Psychiat, 1994; 62:458.

Rush AJ, Erman MK, Giles DE, Schleser MA et al. Polysomnographic findings in recently drug-free and clinically remitted depressed patients. Arch Gen Psychiatry 1986;43: 878-884.

Sarkar S, Katshu MZUH, Nizamie SH, Praharaj SK: Slow wave sleep deficits as a trait marker in patients with schizophrenia. Schizophr Res 2010; 124: 127–33.

Spiegel K et al. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. The Lancet 1999; 354(9188):1435-1439

Spiegel K, Sheridan JF , Van Cauter E. Effect of sleep deprivation on response to immunization. JAMA 2002;12:1471-1472

Stickgold R, Whidbee D, Scirmer B et al. Visual discrimination task improvement. A multi-step process occurring during sleep. J Cogn Neurosci 2000,12:244-254

Tandon R, Lewis C, Taylor SF, Shipley JE, DeQuardo JR, Jibson M, Goldman M. Relationship between DST nonsuppression and shortened REM latency in schizophrenia. Biol Psychiatry 1996; 40: 660–63.

Taub JM, Berger RJ. The effects of changing the phase and duration of sleep. Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 1976; Vol 2(1): 30-41.

Taylor SF, Tandon R, Shipley JE, Eiser A. Effect on neuroleptic treatment on polysomnographic measures in schizophrenia. Biol Psychiatry. 1991; 30: 904-12

Tekell JL et al: High Frequency EEG Activity during Sleep: Characteristics in Schizophrenia and Depression. *Clin EEG Neurosci.* 2005; 36(1): 25-35

Thase ME, Himmehoch JM, Mallinger AG et al. Sleep EEG and DST findings in-anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 329-333.

Turner RS. Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder is a harbinger of dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002; 15:195-199

Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep.* 2003; 2: 117-126

Van Dongen HPA, Baynard MD, Maislin G, et al. Systematic interindividual differences in neurobehavioral impairment from sleep loss: evidence of trait-like differential vulnerability. *Sleep.* 2004; 27:423–33

Vgontzas AN, Mastorakos G, Bixler EO, Kales A, Gold PW, Chrousos GP. Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: potential clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999, 51: 205-215

Von Economo C. Cytoarchitecture and progressive cerebration. *Psychiatric Quarterly* 1930; 4(1): 142-150

Vukić D, Ilanković N, Gašić-Jašović M. REM sleep distribution in depressed patients. 2. Kongres Jug. društva za neuronauke, Sveti Stefan, 1994.

Wehr TA, Sack DA The relevance of sleep research to affective illness. In: WP Koella, F Obal, H Schulz, P Visser: *Sleep '86.* New York : Gustav Fischer Verlag, 1988; pp 20-211.

Wehr TA, Sack DA, Duncan WC et al. Sleep and circadian rhythms in affective patients isolated from external time cues. *Psychiatry Res* 1985;15, 327-339.

Yang C, Winkelman JW: Clinical significance of sleep EEG abnormalities in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 82: 251–60.

Biografija autora

Andrej Ilanković rođen je u 1973 u Subotici. Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu diplomirao je 1998. godine sa prosečnom ocenom 9.17. Stručni ispit za doktora medicine položio je u januaru 2000.godine, a zvanje Magistra medicinskih nauka stekao je iz oblasti socijalne psihijatrije 2002 godine.

Od 2000 do 2002. godine bio je zaposlen na Instiutu za socijalnu medicinu, statistiku i istraživanja u zdravstvu Medicinskog fakulteta u Beogradu kao Asistent pripravnik za predmet Socijalna medicina.

Od juna 2002. do kraja 2006 godine prelazi na Vojnomedicinsku akademiju, gde se nalazio se na dužnosti Načelnika (ujedno i nastavnika) Kurza za usavršavanje oficira u Centru za organizaciju i taktiku, Organa za školovanje i naučno istraživački rad i obavio deo specijalističkog staža iz psihijatrije. U toku aktivne vojne službe više puta je bio upućivan na zadatke u Prištinski korpus gde se nalazio na dužnosti Načelnika sanitetske službe 549. motorizovane brigade. Sada se nalazi u činu majora Vojske Srbije u rezervi. Specijalistički ispit iz Psihijatrije položio je sa najvećom ocenom na Medicinskom fakultetu u Beogradu u martu 2008. godine.

Od oktobra 2006. do septembra 2013. godine, radio je u Visokoj medicinskoj školi strukovnih studija »Milutin Milanković« u Beogradu kao predavač na osnovnim i specijalističkim studijama za predmete iz oblasti psihijatrije, socijalne psihologije, etike, metodologije naučno istraživačkog rada i zdravstvenog zakonodavstva.

Od 01.10.2013. do danas zaposlen je u Klinici za psihijatriju Kliničkog centra Srbije (Odeljenje za organske mentalne poremećaje). Školske 2013/2014 otpočeo je užu specijalizaciju iz Kliničke neurofiziologije sa epileptologijom.

Autor je i koautor preko 70 stručnih i naučnih radova u stranim i domaćim časopisima, zbornicima sa internacionalnih i domaćih kongresa, poglavlja u knjigama, monografijama i udzbenicima. Autor je i dva priručnika. Član je Američke psihijatrijske asocijacije od 2007., Britanske neuropsihijatrijske asocijacije od 2004., Evropske komunikacione mreže za zdravlje od 2001., Evropske neuropsihijatrijske mreže, Sekcije za EEG i kliničku neurofiziologiju SLD, i generalni sekretar Udruženja neuropsihijatara Srbije.

Govori, čita i piše engleski jezik. Oženjen je i ima troje dece, dve ćerke i sina

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписанима Andrej Ilanković

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Elektrofiziološki profil spavanja kod kliničkih subtipova
shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 11.11.2013.



Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада

Име и презиме аутора Andrej Ilanković

Број уписа _____

Студијски програм Medicina - Psihijatrija
Elektrofiziološki profil spavanja kod kliničkih
Наслов рада Subtipova shizofrenije i velikog depresivnog
poremećaja

Ментор Prof. dr Aleksandar Damjanović

Потписани Andrej Ilanković

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 11.11.2013.



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

~~Elektrofiziološki profil spavanja kod kliničkih subtipova
shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja~~

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 11.11.2013.

