

## Ειδικό άρθρο Special article

# Η κατάθλιψη στη σχιζοφρένεια: Σχέση με άλλα συμπτώματα, διαφορική διάγνωση, πρόληψη, θεραπεία

Σ. Σταμούλη

*Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα*

Ψυχιατρική 2010, 21:136–147

**Η** σχέση της κατάθλιψης που εμφανίζεται στα πλαίσια της σχιζοφρένειας με άλλα συμπτώματα που συμπληρώνουν την κλινική εικόνα της σχιζοφρένειας, όπως θετικά και αρνητικά συμπτώματα, έχει μελετηθεί από πολλούς ερευνητές. Η παρουσία ψευδαισθήσεων και παραληρητικών ιδεών είναι πιο συχνή σε καταθλιπτικούς σχιζοφρενείς, ενώ τα αρνητικά συμπτώματα φαίνεται να συνυπάρχουν με τα καταθλιπτικά συμπτώματα σε οποιαδήποτε φάση της νόσου, τουλάχιστον σε κάποια υποομάδα σχιζοφρενικών ασθενών. Επιπλέον, σύμφωνα με το πυραμιδικό μοντέλλο του Kay η συνύπαρξη θετικών και καταθλιπτικών συμπτωμάτων απαντάται συχνότερα στον παρανοϊκό τύπο της σχιζοφρένειας, ενώ η συνύπαρξη αρνητικών και καταθλιπτικών συμπτωμάτων απαντάται στον υπολειμματικό τύπο. Τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα, πιθανώς εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με καταθλιπτική συμπτωματολογία. Η διαφορική διάγνωση του καταθλιπτικού συνδρόμου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια πρέπει να περιλαμβάνει την αξιολόγηση οργανικών παραγόντων όπως σωματικά νοσήματα, λήψη φαρμάκων και χρήση ψυχοδραστικών ουσιών. Ψυχιατρικά σύνδρομα που πρέπει να ληφθούν υπόψη στη διαφορική διάγνωση είναι η σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, η διπολική διαταραχή και η ψυχωσική κατάθλιψη. Προγνωστικά, η κατάθλιψη είναι δυσμενής παράγων μακροχρόνιας έκβασης, σε οποιαδήποτε φάση της σχιζοφρένειας και αν εμφανίζεται. Τέλος, η φαρμακευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης στην οξεία φάση της σχιζοφρένειας δεν απαιτεί τη χρήση ειδικών μεθόδων πέραν πιθανώς, της χρήσης άτυπων αντιψυχωσικών σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Αντίθετα, στην περίπτωση της μεταψυχωσικής κατάθλιψης ενδείκνυται η συνχορήγηση αντικαταθλιπτικών σκευασμάτων.

**Λέξεις ευρετηρίου:** σχιζοφρένεια, κατάθλιψη, διαφορική διάγνωση, πρόγνωση, θεραπεία

## Εισαγωγή

Το άρθρο αυτό διαπραγματεύεται τη σχέση της κατάθλιψης με τα θετικά και τα αρνητικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας καθώς και με την εξωπυραμιδικού τύπου συμπτωματολογία, τη διαφορική διάγνωση, την προγνωστική σημασία της κατάθλιψης και τέλος τη θεραπευτική της αντιμετώπιση.

## Η σχέση της κατάθλιψης με τις άλλες ομάδες ψυχωσικών συμπτωμάτων

### Θετικά συμπτώματα και κατάθλιψη

Μελέτες που χρησιμοποίησαν για την αξιολόγηση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων στη σχιζοφρένεια την κλίμακα κατάθλιψης του Calgary για τη σχιζοφρένεια (Calgary Depression Scale for Schizophrenics, CDSS) αναφέρουν αντικρουόμενα ευρήματα.

Οι Addington et al<sup>1</sup> σε δείγμα ασθενών με σχιζοφρένεια σε οξεία φάση δεν βρήκαν συσχέτιση της συνολικής βαθμολογίας της κλίμακας CDSS με τη θετική υποκλίμακα της κλίμακας θετικού και αρνητικού συνδρόμου (PANSS-POS, Positive And Negative Syndrome Scale-Positive subscale), ούτε κατά την αρχική εκτίμηση, ούτε όμως και στην επανεκτίμηση τρεις μήνες αργότερα. Το ίδιο εύρημα είχαν και οι Bressan et al<sup>2</sup> σε ασθενείς με σχιζοφρένεια που βρίσκονταν σε ύφεση, παρόλο που οι καταθλιπτικοί ασθενείς με σχιζοφρένεια (CDSS>6) είχαν μεγαλύτερη βαθμολογία στη συνολική PANSS.

Αντίθετα, οι Lançon et al<sup>3</sup> ανέφεραν ότι σε ασθενείς με σχιζοφρένεια υπήρχε θετική συσχέτιση κατά την οξεία φάση μεταξύ PANSS-POS και CDSS και πιο συγκεκριμένα η συσχέτιση αφορούσε στο λήμμα των παραληρητικών ιδεών.

Σε μελέτες που χρησιμοποιήθηκε η βαθμολογική κλίμακα του Hamilton για την κατάθλιψη (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS-17) ή η υποκλίμακα κατάθλιψης της PANSS, κοινό εύρημα, ως επί το πλείστον, είναι η ύπαρξη συσχέτισης της κατάθλιψης με τα θετικά συμπτώματα.<sup>4,5</sup> Πιο συγκεκριμένα, οι Emsley et al<sup>4</sup> με τη χρήση των υποκλιμάκων PANSS-Depression (PANSS-D) και PANSS-Positive (PANSS-POS) βρήκαν ότι ασθενείς με σχιζοφρένεια που παρουσιάζουν θετικό σύνδρομο είχαν υψηλότερη βαθμολογία κατάθλιψης σε σχέση με ασθενείς με αρνητικό σύνδρομο. Επίσης, οι Sax et al<sup>5</sup> σε ασθενείς με πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο που βρίσκονταν

σε οξεία φάση βρήκαν θετική συσχέτιση της HDRS-17 με τη βαθμολογία της κλίμακας εκτίμησης θετικών συμπτωμάτων (Scale for Assessment of Positive Symptoms, SAPS). Οι Koreen et al<sup>6</sup> σε ασθενείς πρώτου σχιζοφρενικού επεισοδίου κατά την οξεία φάση βρήκαν θετική συσχέτιση μεταξύ της HDRS-17 και της βαθμολογίας των θετικών συμπτωμάτων της SADS (παραληρητικές ιδέες, ψευδαισθήσεις, παράξενη συμπεριφορά και διαταραχή στην κατανόηση). Οι ίδιοι ερευνητές αναφέρουν ότι και κατά τη μακροχρόνια (5 έτη) παρακολούθηση αυτών των ασθενών, η παρουσία κατάθλιψης (HDRS-17>15) σχετιζόταν με την ύπαρξη ενεργού θετικής συμπτωματολογίας. Κάνουν όμως την παρατήρηση ότι οι συσχετίσεις αυτές περιλαμβάνουν κάποια ετερογένεια, δηλαδή υπάρχει μια υποομάδα ασθενών με υψηλή συσχέτιση κατάθλιψης και θετικών συμπτωμάτων και κάποια άλλη με ασθενείς συσχετίσεις. Τέλος, οι Nakaya et al<sup>7</sup> βρήκαν σε ένα δείγμα ασθενών με σχιζοφρένεια σε οξεία φάση, ότι οι μεταβολές της βαθμολογίας στις κλίμακες HDRS-17 και PANSS-D (αρχική εκτίμηση και εκτίμηση μετά από 8-9 εβδομάδες) σχετιζόνταν θετικά με τις αντίστοιχες των θετικών συμπτωμάτων (PANSS-POS). Συγκεκριμένα, οι ερευνητές αυτοί αναφέρουν ότι η θετική συσχέτιση αυτή οφείλεται σε συσχέτιση μεταξύ δύο από τους πέντε παράγοντες της HDRS-17 και πιο συγκεκριμένα των παραγόντων υποχονδρίας και άγχους/κατάθλιψης. Αυτό το εύρημα συμφωνεί και με αντίστοιχο εύρημα των Addington et al<sup>1</sup> οι οποίοι ενώ δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ συνολικής βαθμολογίας HDRS-17 και PANSS-POS, ανέφεραν συσχέτιση τριών παραγόντων της HDRS-17 με την PANSS-POS. Αυτοί οι παράγοντες περιελάμβαναν τα συμπτώματα της «ψυχοκινητικής διέγερσης», του «ψυχικού άγχους» και «σωματικών συμπτωμάτων», δηλαδή «γαστρεντερικά συμπτώματα», «γενικά σωματικά συμπτώματα», "libido", «απώλεια βάρους» και «υποχονδρίαση».

Υπάρχουν, τέλος και δύο μελέτες οι οποίες χρησιμοποίησαν άλλες μεθόδους ορισμού των καταθλιπτικών ασθενών με σχιζοφρένεια και οι οποίες είναι χρήσιμο να αναφερθούν. Πιο συγκεκριμένα, οι Sands et al<sup>8</sup> σε μια μακροχρόνια μελέτη ασθενών με πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο αναφέρουν στην αξιολόγηση των 7,5 χρόνων ότι ασθενείς με σχιζοφρένεια και μείζονα κατάθλιψη (κριτήρια RDC) είχαν πιο συχνά ψυχωσικά συμπτώματα (παραλήρημα ή/και ψευδαισθήσεις) από τους μη καταθλιπτικούς ασθενείς με σχιζοφρένεια. Επιπλέον, οι Barnes et al<sup>9</sup> ανέφερε σε

χρόνιους ασθενείς με σχιζοφρένεια, ότι αυτοί που είχαν «καταθλιπτικό συναίσθημα» (PSE λήμμα 23) εμφάνιζαν υψηλότερη βαθμολογία στα θετικά συμπτώματα της CPRS (Comprehensive Psychopathological Rating Scale), που όμως ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη μόνο για το λήμμα των ακουστικών ψευδαισθήσεων.

Από την ανακεφαλαίωση όλων αυτών των μελετών φαίνεται ότι η κατάθλιψη στους ασθενείς με σχιζοφρένεια σχετίζεται, τουλάχιστον, με την παρουσία ορισμένων συγκεκριμένων θετικών συμπτωμάτων και πιο συγκεκριμένα ψευδαισθήσεων και παραληρητικών ιδεών. Συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και θετικών συμπτωμάτων δεν υπονοεί πιθανή αιτιολογική σχέση. Άλλωστε, σύμφωνα με τον Kay<sup>10</sup> συμπτώματα από τις δυο αυτές ομάδες μπορεί να συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή στα πλαίσια του πυραμιδικού μοντέλου και φαίνεται ότι χαρακτηρίζουν ασθενείς με παρανοϊκού τύπου σχιζοφρένεια κατά DSM-IV.

#### **Αρνητικά συμπτώματα και κατάθλιψη**

Η σχέση της αρνητικής με την καταθλιπτική συμπτωματολογία σε ασθενείς με σχιζοφρένεια εξετάστηκε σε πληθώρα μελετών και τα αποτελέσματα είναι αρκετές φορές αντικρουόμενα. Κύριος λόγος γι' αυτό είναι η χρήση από τους εκάστοτε ερευνητές διαφορετικών ψυχομετρικών εργαλείων, καθώς και διαφορετικού πληθυσμού ασθενών.

Η CDSS για την αξιολόγηση της κατάθλιψης χρησιμοποιήθηκε σε έξι τέτοιες μελέτες. Πιο συγκεκριμένα, οι Addington et al<sup>1</sup> σε δείγμα ασθενών με σχιζοφρένεια σε οξεία φάση δε βρήκαν συσχέτιση ανάμεσα στην κλίμακα CDSS και στην υποκλίμακα PANSS-Negative (PANSS-N), ούτε κατά την έναρξη της θεραπείας ούτε μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων. Στην ίδια μελέτη δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της HDRS-17 με την PANSS-N κατά την εισαγωγή, αλλά υπήρχε συσχέτιση μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων. Η συσχέτιση οφειλόταν σε δύο παράγοντες της κλίμακας που περιελάμβαναν συμπτώματα κυρίως άγχους (σωματικού και ψυχικού) καθώς και σωματικά ενοχλήματα κατάθλιψης. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι το εύρημα αυτό δεν μπορεί να αξιολογηθεί, διότι η παραγοντοποίηση της HDRS-17 ήταν μια πολύπλοκη διαδικασία και οι παράγοντες αυτοί ήταν χρονικά ασταθείς. Επομένως, αυτό, ίσως, σημαίνει ότι η κλίμακα δεν μπορεί να περιγράψει σωστά τον πληθυσμό των ασθενών με σχιζοφρένεια. Αυτό φυσικά συμφωνεί με τον ίδιο τον Hamilton<sup>11</sup> ο οποίος

πρώτος είχε επιστήσει την προσοχή στη χρήση της κλίμακας σε μη συναισθηματικούς ασθενείς.

Οι Peralta et al<sup>12</sup> χρησιμοποίησαν τη CDSS σε ένα δείγμα ασθενών με σχιζοφρένεια σε οξεία φάση και συσχέτισαν τη βαθμολογία της με τη βαθμολογία της Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS) για την αξιολόγηση των αρνητικών συμπτωμάτων. Οι δύο βαθμολογήσεις δε συσχετίζονταν κατά την εισοδο των ασθενών ενώ υπήρχε συσχέτιση μετά την υποχώρηση των οξέων συμπτωμάτων. Σ' αυτήν τη μελέτη στη δεύτερη χρονική στιγμή υπήρχε συσχέτιση μεταξύ των κλιμάκων SANS και CDSS από τη μια και των ακινητικών συμπτωμάτων παρκινσονισμού από την άλλη. Με δεδομένο ότι οι ερευνητές αναφέρουν απλές συσχετίσεις ανά δύο μεταβλητές, η συσχέτιση αρνητικών με καταθλιπτικά συμπτώματα μπορεί να οφείλεται στην παρουσία των ακινητικών συμπτωμάτων του παρκινσονισμού.

Επίσης, οι Nakaya et al<sup>7</sup> εξέτασαν τη σχέση των μεταβολών της βαθμολογίας της CDSS και της HDRS-17 με τις μεταβολές στη βαθμολογία της PANSS-N. Η μελέτη έγινε σε δείγμα ασθενών με σχιζοφρένεια κατά την οξεία φάση και οι μεταβολές αφορούσαν σε βαθμολογίες κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο και μετά την ύφεση των οξέων συμπτωμάτων. Οι ερευνητές δε βρήκαν καμιά συσχέτιση μεταξύ των μεταβολών της CDSS και PANSS-N, ούτε στις μεταβολές της συνολικής βαθμολογίας της HDRS-17 και της PANSS-N. Αναφέρουν, όμως ότι υπήρχε συσχέτιση ανάμεσα σε έναν παράγοντα της HDRS-17 που ονομαζόταν «ελαττωμένη δραστηριότητα» και της συνολικής βαθμολογίας των αρνητικών συμπτωμάτων. Αυτό ίσως δείχνει ότι η HDRS-17 περιέχει λήμματα που αφορούν στα αρνητικά συμπτώματα και συνεπώς, δεν είναι η πιο κατάλληλη κλίμακα για να αξιολογήσει την παρουσία κατάθλιψης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Σε μια άλλη μελέτη που χρησιμοποιήθηκε η CDSS, οι Lançon et al<sup>3</sup> συσχέτισαν τη βαθμολογία της κατάθλιψης με την PANSS-N. Οι ερευνητές αναφέρουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ PANSS-N και CDSS για ασθενείς που βρίσκονται σε σταθεροποιημένη κατάσταση αλλά όχι σε ασθενείς που βρίσκονται στην οξεία φάση.

Παρόμοια αποτελέσματα είχαν και οι Collins et al<sup>13</sup> οι οποίοι, σε ένα δείγμα χρόνιων εξωνοσοκομειακών ασθενών με σχιζοφρένεια, μελέτησαν τη σχέση της κατάθλιψης όπως αυτή αξιολογείται με τις κλίμακες

CDSS, PANSS-D και HDRS-17 με τα αρνητικά συμπτώματα (PANSS-N). Οι ερευνητές δε βρήκαν συσχέτιση όταν χρησιμοποίησαν τη CDSS, αλλά υπήρχε συσχέτιση όταν χρησιμοποίησαν την HDRS και την PANSS-D. Αυτό είναι μια επιπλέον ένδειξη ότι οι τελευταίες αυτές κλίμακες πιθανόν, να μη διαχωρίζουν πλήρως τα καταθλιπτικά και τα αρνητικά συμπτώματα.

Στην τελευταία μελέτη που χρησιμοποιήθηκε η CDSS οι Addington et al<sup>14</sup> σε ένα δείγμα ασθενών με σχιζοφρένεια που δε διευκρινιζόταν αν ήταν σε οξεία φάση βρήκαν συσχέτιση της κατάθλιψης με τα αρνητικά συμπτώματα (PANSS-N) σε ενδονοσοκομειακούς ασθενείς με σχιζοφρένεια αλλά όχι σε εξωνοσοκομειακούς. Η συσχέτιση οφειλόταν στα λήμματα της PANSS-N «αμβλύ συναίσθημα», «συναίσθηματική απόσυρση», «πτωχή επαφή» και «παθητική απόσυρση» που είναι πυρηνικά αρνητικά συμπτώματα.

Μεταξύ αρνητικών συμπτωμάτων και κατάθλιψης δε βρήκαν συσχέτιση οι Emsley et al<sup>4</sup> σε δείγμα ασθενών με σχιζοφρένεια στην οξεία φάση με τη χρήση της PANSS (PANSS-D vs PANSS-N).

Αντίθετα, σημαντικές συσχετίσεις βρήκαν άλλοι ερευνητές χρησιμοποιώντας για τον ορισμό της κατάθλιψης την HDRS-17 και τη SANS για τα αρνητικά συμπτώματα.<sup>5,6</sup> Στη μελέτη των Sax et al<sup>5</sup> βρέθηκε ότι η συσχέτιση αφορούσε στην υποκλίμακα της SANS που εξετάζει τα συμπτώματα της ανηδονίας και της μειωμένης κοινωνικής επαφής, συμπτώματα που υπάρχουν και στην HDRS-17. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με τα πυρηνικά αρνητικά συμπτώματα της απάθειας και της αβουλίας. Επίσης, οι Koreen et al<sup>6</sup> παρόλο που βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της HDRS-17 και SANS, σημειώνουν ότι υπήρχε ανομοιογένεια σε αυτές τις συσχετίσεις, δηλαδή σε μια ομάδα ασθενών η συσχέτιση ήταν ισχυρή ενώ σε μια άλλη ήταν ασθενής.

Τέλος, οι Hafner et al<sup>15</sup> χρησιμοποίησαν το σύστημα CATEGO (ηλεκτρονικό σύστημα διαχείρισης των δεδομένων της συνέντευξης SCAN (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry) που δίνει εναλλακτικές διαγνώσεις σύμφωνα με το DSM και ICD) για να αξιολογήσουν την παρουσία καταθλιπτικού συνδρόμου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια κατά το πρώτο επεισόδιο και συσχέτισαν την παρουσία κατάθλιψης με την παρουσία αρνητικών συμπτωμάτων όπως αυτά αξιολογούνται από την SANS. Οι ερευνητές βρήκαν συσχέτιση της κατάθλιψης και του αρνητικού συνδρόμου τόσο κατά την οξεία φάση, όσο και

κατά τα διάφορα χρονικά σημεία αξιολόγησης στη φάση της παρακολούθησης που διήρκεσε πέντε χρόνια. Η μελέτη αυτή χρησιμοποίησε τρόπους ορισμού της κατάθλιψης και των αρνητικών συμπτωμάτων σχετικά αυθαίρετους, οι οποίοι δεν έχουν χρησιμοποιηθεί από άλλους ερευνητές και συνεπώς, τα αποτελέσματα ελέγχονται διότι δεν υπάρχει ανεξάρτητη επιβεβαίωση.<sup>15</sup>

Ανακεφαλαιώνοντας τα ευρήματα των παραπάνω μελετών, αξίζει να γίνουν δύο σχόλια.

Πρώτον, φαίνεται ότι η HDRS-17 έχει αρκετή αλληλοεπικάλυψη με τις κλίμακες που αξιολογούν αρνητικά συμπτώματα, ιδιαίτερα αυτά που σχετίζονται με την κοινωνική απόσυρση και την ανηδονία. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα την υπερεκτίμηση της κατάθλιψης σε πληθυσμό σχιζοφρενών με αρνητική συμπτωματολογία.

Δεύτερον, η παρουσία αντικρουόμενων ευρημάτων τουλάχιστον με τη χρήση της CDSS, πιθανόν, σημαίνει ότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα μπορεί να συνυπάρχουν με τα αρνητικά σε οποιαδήποτε φάση της νόσου, τουλάχιστον σε κάποια υποομάδα ασθενών με σχιζοφρένεια. Αυτό, μάλλον, αποδεικνύουν οι συσχετίσεις που βρέθηκαν ανάμεσα στις δύο ομάδες συμπτωμάτων σε διάφορες μελέτες. Σύμφωνα με το πυραμιδικό μοντέλο του Kay<sup>10</sup> αρνητικά και καταθλιπτικά συμπτώματα μπορεί να συνυπάρχουν ως ανεξάρτητες ομάδες σε ασθενείς με σχιζοφρένεια που πιθανώς ανήκουν στην κατηγορία της υπολειμματικής σχιζοφρένειας, κατά DSM-IV.

### **Εξωπυραμιδικά συμπτώματα και κατάθλιψη**

Η σχέση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων και κατάθλιψης είναι ιδιαίτερα σημαντική σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, κυρίως διότι τα ακινητικού χαρακτήρα εξωπυραμιδικά συμπτώματα μπορούν να προβάλλουν προβλήματα διαφοροδιάγνωσης. Διάφορες μελέτες έχουν εξετάσει αυτή τη σχέση με αντικρουόμενα όμως αποτελέσματα.

Πιο συγκεκριμένα, οι Peralta et al<sup>12</sup> σε ασθενείς με σχιζοφρένεια οξείας φάσης δε βρήκαν συσχέτιση της CDSS με την κλίμακα εξωπυραμιδικών των Simpson-Angus κατά την είσοδο των ασθενών αλλά υπήρχε συσχέτιση μετά την υποχώρηση των οξέων συμπτωμάτων. Η συσχέτιση αυτή οφειλόταν στα ακινητικού τύπου συμπτώματα, δηλαδή ακινησία και δυσκαμψία. Επίσης, οι Bressan et al<sup>2</sup> σε σταθεροποιημένους ασθενείς με σχιζοφρένεια βρήκαν συσχέτιση μεταξύ

της CDSS και της βαθμολογικής κλίμακας εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων (Extrapyramidal Symptoms Rating Scale, ESRS). Στην ίδια μελέτη ασθενείς με μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο στα πλαίσια της σχιζοφρένειας είχαν υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα των εξωπυραμιδικών χωρίς όμως, η διαφορά τους από τους μη καταθλιπτικούς να είναι στατιστικά σημαντική.<sup>2</sup>

Ανάλογα ευρήματα είχαν και οι Koreen et al<sup>6</sup> με τη χρήση της κλίμακας HDRS και της κλίμακας εξωπυραμιδικών των Simpson-Angus. Οι ερευνητές ανέφεραν θετική συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και των υποκλιμάκων της ακινησίας και της ακαθαρσίας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια πρώτου επεισοδίου σε οξεία φάση.

Δύο μελέτες είχαν αρνητικά ευρήματα. Πιο συγκεκριμένα, οι Collins et al<sup>13</sup> σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με σχιζοφρένεια δε βρήκαν συσχέτιση μεταξύ CDSS, PANSS-D και ESRS, ενώ βρήκαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ HDRS και ESRS. Επίσης, οι Addington et al<sup>14</sup> μελετώντας ασθενείς με σχιζοφρένεια βρήκαν ότι η CDSS δε συσχετίζεται με τη βαθμολογία στην κλίμακα Simpson-Angus. Στη μελέτη αυτή οι ερευνητές δεν προσδιορίζουν αν οι ασθενείς ήταν στην οξεία φάση ή σε ύφεση.

Γενικά, όπως φαίνεται, τα παραπάνω αποτελέσματα είναι αρκετά δύσκολο να αξιολογηθούν κυρίως λόγω του γεγονότος ότι κάθε μια από τις μελέτες είχε τις δικές της αδυναμίες. Αν υποθεθεί ότι η CDSS αξιολογεί μόνο καταθλιπτικά συμπτώματα, οι θετικές συσχετίσεις που προαναφέρθηκαν της κλίμακας αυτής με εξωπυραμιδικά συμπτώματα και ιδιαίτερα μετά την οξεία φάση που σημαίνει ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια έπαιρναν αντιψυχωσική αγωγή, πιθανόν να υποδηλώνει ότι οι καταθλιπτικοί ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφανίζουν συχνότερα τέτοιου είδους συμπτώματα.<sup>16</sup> Τέλος, όσον αφορά στη σχέση της κατάθλιψης και της δόσης των αντιψυχωσικών που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, καμιά από τις μελέτες που την εξέτασαν δε βρήκαν κάποια σημαντική συσχέτιση.<sup>2,9,17,18</sup>

### Διαφορική διάγνωση της κατάθλιψης στη σχιζοφρένεια

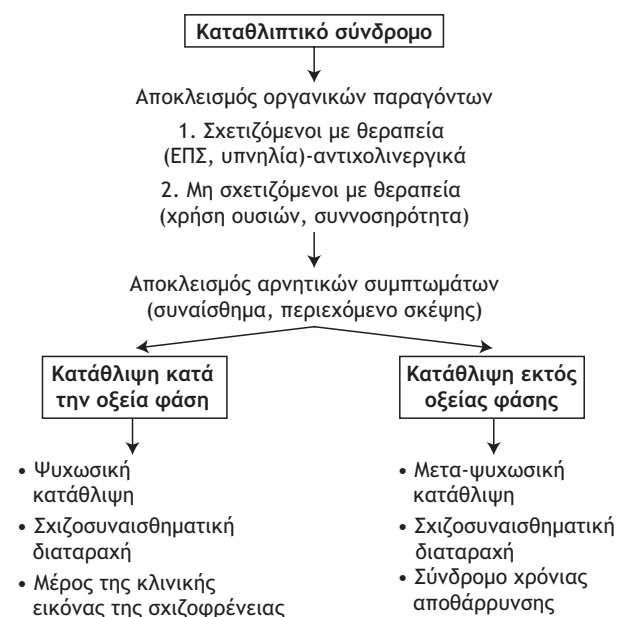
Η διαφορική διάγνωση της κατάθλιψης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια μπορεί να απλοποιηθεί αν ακολουθείται κάποια μέθοδος διαδοχικών βημάτων

αποκλεισμού όπως αυτή που παρουσιάζεται στην εικόνα 1.

Αρχικά, πρέπει να αποκλειστούν διάφορα οργανικά νοσήματα ή διαταραχές που μπορεί να προσομοιάζουν με καταθλιπτικού τύπου συμπτωματολογία.<sup>20</sup> Έτσι, οργανικά νοσήματα, όπως αναιμίες, ηλεκτρολυτικές, καρδιολογικές και νευρολογικές διαταραχές, νεοπλασίες (π.χ. η νεοπλασματική νόσος του παγκρέατος), θυρεοειδική δυσλειτουργία, έλλειψη βιταμίνης B12, μεταβολικά και λοιμώδη νοσήματα, το σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας κ.ά. μπορεί να ευθύνονται για την καταθλιπτική συμπτωματολογία ενός ασθενούς με σχιζοφρένεια.

Η λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων από τον ασθενή μπορεί να αποτελούν αιτιολογικό ή επικουρικό παράγοντα πρόκλησης ή συντήρησης της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Τέτοια φαρμακευτικά σκευάσματα είναι τα αντιυπερτασικά, τα αντιεπιληπτικά, οι βήτα-αναστολείς (b-blockers), τα αντιαρρυθμικά, τα αντισυλληπτικά, η σουλφοναμίδη, η ινδομεθακίνη. Εν τοιαύτη περιπτώσει, θα πρέπει να αξιολογηθεί η αναγκαιότητα της συνέχισης της λήψης του συγκεκριμένου σκευάσματος ή η δυνατότητα αντικατάστασής του.

Άλλος παράγοντας που πρέπει να αποκλειστεί είναι οι εξάρτηση από ψυχοδραστικές ουσίες, η οποία



Εικόνα 1. Διαφορική διάγνωση της κατάθλιψης στη σχιζοφρένεια (προσαρμογή από Hausman et al 2002).<sup>19</sup>

είναι συχνή στους ασθενείς με σχιζοφρένεια και συσχετίζεται με κατάθλιψη, είτε λόγω χρόνιας χρήσης τους είτε λόγω διακοπής τους.<sup>21-24</sup> Φαίνεται ότι υπάρχει ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ εξάρτησης από το αλκοόλ και καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.<sup>25</sup> Η χρόνια χρήση ινδικής κάνναβης από ασθενείς με σχιζοφρένεια μπορεί να οδηγήσει σε μια κατάσταση που προσομοιάζει πολύ με κατάθλιψη. Κατά τη φάση απεξάρτησης επίσης, από την κοκαΐνη συμπεριλαμβάνει καταθλιπτική συμπτωματολογία. Τέλος, η χρήση αλλά και η διακοπή της καφεΐνης ή της νικοτίνης (και οι δύο χρησιμοποιούνται συχνά σε μεγάλες δόσεις από τους ασθενείς με σχιζοφρένεια), μπορεί να οδηγήσει σε δυσφορικές καταστάσεις που προσομοιάζουν με κατάθλιψη.

Αρκετές δυσκολίες παρουσιάζει η διαφοροδιάγνωση της κατάθλιψης από άλλες κατηγορίες κλινικών εκδηλώσεων της σχιζοφρένειας, όπως τα αρνητικά και τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα.

Τα αρνητικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας αποτελούν συχνό διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα. Η εικόνα του ασθενούς που παρουσιάζει ψυχοκινητική επιβράδυνση, ανηδονία, επιπέδωση του συναισθήματος, απόσυρση (κοινωνική αλλά και συναισθηματική), έλλειψη πρωτοβουλιών, κλινοφιλία και αδιαφορία για την προσωπική του υγιεινή, προσομοιάζει πολύ με την κλινική εικόνα της κατάθλιψης. Για τη σωστή διάγνωση είναι σημαντικό να εστιάσει ο ιατρός στα ψυχολογικά συμπτώματα της κατάθλιψης, όπως το καταθλιπτικό συναίσθημα, η απώλεια ευχαρίστησης, η απώλεια αυτοπεποίθησης, το αίσθημα ενοχών και ο αυτοκτονικός ιδεασμός.

Αν ο ασθενής παρουσιάζει ψυχοκινητική ανησυχία, δυσφορία, καταθλιπτικόμορφο προσωπείο ή βραδυκινησία και είναι δύσκολο από το ιστορικό να αποδοθεί η εικόνα σε εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες, τότε η χορήγηση αντιχολινεργικών για τη βραδυκινησία και το καταθλιπτικόμορφο προσωπείο και προπανολόλης ή και βενζοδιαζεπινών για την ψυχοκινητική ανησυχία και τη δυσφορία συμβάλλει ουσιαστικά στη διαφοροδιαγνωστική μας προσέγγιση και αντιμετώπιση.<sup>26,27</sup>

Στην ομάδα των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να προστεθεί και η καταστολή που μπορεί να προκαλεί η λαμβανόμενη αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή και η οποία μπορεί να δυσκολέψει τη διαφοροδιάγνωση της κατάθλιψης.

Στο σημείο αυτό του διαφοροδιαγνωστικού χάρτη, η κλινική σκέψη πρέπει να καθοδηγείται από τη φάση της νόσου στην οποία βρίσκεται ο συγκεκριμένος ασθενής. Για ασθενείς σε οξεία φάση η διαφορική διάγνωση πρέπει να περιλαμβάνει την ψυχωσική κατάθλιψη, τη σχιζοσυναισθηματική διαταραχή με καταθλιπτικά συμπτώματα και την κατάθλιψη ως μέρος της κλινικής εικόνας της οξείας φάσης της σχιζοφρένειας. Αν ο ασθενής έχει περάσει την οξεία φάση τότε η διαφορική διάγνωση πρέπει να περιλαμβάνει τη μεταψυχωσική κατάθλιψη, τη σχιζοσυναισθηματική διαταραχή με καταθλιπτικά συμπτώματα και το σύνδρομο της χρόνιας αποθάρρυνσης.

Η διαφοροδιάγνωση των διαταραχών της διάθεσης καταθλιπτικού τύπου με ψυχωσικά στοιχεία είναι ένα άλλο πεδίο που χρήζει ιδιαίτερης προσοχής. Εάν το περιεχόμενο δεν είναι σύντονο με το συναίσθημα τότε από το ιστορικό του ασθενούς θα πρέπει να είναι δυνατόν να διευκρινιστεί ότι η κατάθλιψη προϋπήρχε και τα ψυχωσικά συμπτώματα εμφανίστηκαν κατά την πορεία του επεισοδίου και παράλληλα με την επιδείνωση της κλινικής εικόνας.

Η διαφοροδιάγνωση της σχιζοφρένειας με κατάθλιψη από τη σχιζοσυναισθηματική διαταραχή ενέχει αρκετές δυσκολίες, ιδίως κατά την οξεία φάση του πρώτου επεισοδίου. Στη σχιζοσυναισθηματική διαταραχή πρέπει να υπάρχουν παραληρητικές ιδέες ή/και ψευδαισθήσεις για τουλάχιστον δύο εβδομάδες, σε απουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων, ενώ το μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο πρέπει να διαρκεί σημαντικό μέρος της συνολικής διάρκειας της οξείας και υπολειμματικής φάσης της νόσου. Αντίθετα, η κατάθλιψη στα πλαίσια της οξείας φάσης της σχιζοφρένειας διαρκεί μικρότερο χρονικό διάστημα και μπορεί να μην πληροί κριτήρια μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου (ελάχιστονες μορφές κατάθλιψης). Η ειδοποιός διαφορά άρα, σύμφωνα με το DSM-IV<sup>28</sup> ενός ασθενούς που έχει στον άξονα I τη διάγνωση Σχιζοφρένεια και Μείζον ή Έλασσον Καταθλιπτικό Επεισόδιο από τη Σχιζοσυναισθηματική Διαταραχή φαίνεται ότι είναι η διάρκεια των Καταθλιπτικών Επεισοδίων σε σχέση με τη διάρκεια της οξείας και της υπολειμματικής φάσης.

Η μεταψυχωσική κατάθλιψη χαρακτηρίζεται από παρουσία κριτηρίου μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου που όμως εμφανίζεται μόνο κατά την υπολειμματική (residual) φάση της σχιζοφρένειας.

Τέλος, η συνειδητοποίηση από πλευράς ασθενούς των κοινωνικών, διαπροσωπικών και οικογενειακών δυσκολιών που απορρέουν από τη νόσο και η δυσκολία ή η αδυναμία αντιμετώπισής τους, τον αποθαρρύνουν και μπορεί να τον οδηγήσουν στην παραίτηση από την προσπάθεια αντιμετώπισής τους. Η κατάσταση αυτή της χρόνιας εγκατάλειψης έχει περιγραφεί ως «σύνδρομο χρόνιας αποθάρρυνσης» ή «σύνδρομο χρόνιας εγκατάλειψης». Η αξιολόγηση της επίδρασης των ψυχοκοινωνικών περιορισμών που θέτει η σχιζοφρένεια πρέπει να γίνει κατά περίπτωση. Ο ασθενής μπορεί να αντιδράσει με δυσφορία, εκνευρισμό, θλίψη, απογοήτευση, ή με απομόνωση σε διάφορα δυσάρεστα γεγονότα της ζωής του, αλλά και με τη συνειδητοποίηση των περιορισμών που επιφέρει η νόσος. Ο βαθμός, η έκταση και η διάρκεια της συναισθηματικής αυτής αντίδρασης του ασθενούς βοηθάει στη σωστή διάγνωση και υποδεικνύει τους κατάλληλους θεραπευτικούς χειρισμούς. Πρέπει, σε αυτή την περίπτωση, να λαμβάνεται υπόψη και η μειωμένη εκφραστική ικανότητα των ασθενών με σχιζοφρένεια.

### **Η προγνωστική σημασία της κατάθλιψης στη σχιζοφρένεια**

Υπάρχει αρκετή διαφωνία και αντικρουόμενες απόψεις στη βιβλιογραφία για το ρόλο της κατάθλιψης στη μακροχρόνια έκβαση της σχιζοφρένειας.<sup>12,15,29,30-36</sup> Οι βασικοί λόγοι αυτής της ασυμφωνίας είναι οι διαφορές στη φάση της νόσου (οξεία, ύφεση) καθώς και τα κριτήρια διάγνωσης τόσο της σχιζοφρένειας, όσο και της κατάθλιψης. Οι τρόποι αξιολόγησης της πρόγνωσης που χρησιμοποιήθηκαν είναι αδρά δύο ειδών: υποκειμενικοί και αντικειμενικοί. Στους υποκειμενικούς υπάγονται το αίσθημα ευεξίας και ευχαρίστησης και στους αντικειμενικούς ο βαθμός λειτουργικότητας, ο αριθμός των υποτροπών, η διάρκεια των νοσηλείων και κυρίως η σοβαρότητα της αυτοκτονικότητας.<sup>12,33,35</sup> Φαίνεται ότι για τη διερεύνηση της σχέσης κατάθλιψης και μακροχρόνιας έκβασης δεν είναι απαραίτητο να εξεταστούν χωριστά οι διάφορες φάσεις της μακρόχρονης πορείας της σχιζοφρένειας. Οι an der Heiden et al<sup>36</sup> σε μια μελέτη παρακολούθησης ασθενών για 11 έτη βρήκαν ότι ασθενείς που εμφάνιζαν κατάθλιψη για ένα μεγάλο μέρος της οξείας φάσης τους πέρασαν και ένα μεγάλο μέρος των μεταξύ των επεισοδίων διαστημάτων με κατάθλιψη. Σε αυτή τη μελέτη οι ερευνητές ανέφεραν ότι ασθενείς

με πολλά καταθλιπτικά συμπτώματα, παρουσιάζουν κατά την περίοδο της παρακολούθησης μεγαλύτερο αριθμό νοσηλείων, καθώς και μεγαλύτερη συνολικά διάρκεια νοσηλείας.

Πληθώρα μελετών έχουν εξετάσει την επίδραση στην πρόγνωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων που εμφανίζονται κατά τη μεταψυχωσική φάση.<sup>33,37-42</sup> Τα στοιχεία εδώ συμφωνούν αρκετά και οι παραπάνω μελέτες δείχνουν ότι η μακροχρόνια πρόγνωση είναι χειρότερη σ' αυτούς τους ασθενείς με σχιζοφρένεια που παρουσιάζουν κατάθλιψη. Επιπλέον, ο Siris<sup>26</sup> σε ένα άρθρο ανασκόπησης αναφέρεται σε τουλάχιστον επτά μελέτες, από το 1976 και μετά, που μετρώντας με διαφορετικούς τρόπους την έκβαση είχαν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι εμφανίζεται επιβαρυνμένη σε ασθενείς με «μεταψυχωσική κατάθλιψη». Διάφοροι ερευνητές βρήκαν σε ασθενείς με μεταψυχωσική κατάθλιψη μειωμένη κοινωνική λειτουργικότητα και άλλες παραμέτρους κοινωνικών δραστηριοτήτων, μειωμένη φροντίδα του εαυτού τους, μειωμένο αίσθημα ευεξίας, αυξημένη πιθανότητα υποτροπής, αυξημένη πιθανότητα ιστορικού απόπειρας αυτοκτονίας και αυξημένη συχνότητα αυτοκτονικού ιδεασμού.

Παρόμοια ευρήματα είχαν και οι Sands et al<sup>8</sup> που παρακολούθησαν ασθενείς με πρώτο επεισόδιο σχιζοφρένειας για 7,5 χρόνια. Οι ερευνητές στην αξιολόγηση των 7,5 χρόνων βρήκαν ότι ασθενείς οι οποίοι κατά τον προηγούμενο χρόνο εμφάνισαν κατάθλιψη (RDC κριτήρια μείζονος ή ελάσσονος καταθλιπτικού επεισοδίου), είχαν μειωμένη πιθανότητα να εργάζονται ή να διατηρούν άλλου είδους δραστηριότητες, είχαν μειωμένη ευχαρίστηση από τις δραστηριότητες της καθημερινής τους ζωής και αυξημένη πιθανότητα να έχουν αυτοκτονικό ιδεασμό ή συμπεριφορά.

Δύο μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης σχιζοφρενών ασθενών διερεύνησαν την επίδραση της ύπαρξης κατάθλιψης τόσο σε δείκτες αποθεραπείας (recovery), όσο και σε δείκτες που χαρακτήριζαν την επιβάρυνση από τη νόσο. Οι Resnick et al<sup>43</sup> ανέφεραν σε μια μελέτη 825 ασθενών με σχιζοφρένεια ότι η παρουσία κατάθλιψης ήταν η μόνη σταθερή παράμετρος που σχετιζόταν με χαμηλότερα επίπεδα ικανοποίησης από τη ζωή, ελπίδας και αισιοδοξίας, αίσθηση γνώσης για τις υπηρεσίες ψυχικής υγείας και ενδυνάμωσης (empowerment). Αυτά τα τέσσερα πεδία είχε βρεθεί σε προηγούμενη δουλειά τους ότι χαρακτήριζαν την έννοια της αποθεραπείας της σχι-

ζοφρένειας. Επίσης, οι Conley et al<sup>44</sup> παρουσίασαν στοιχεία από την μελέτη 2500 σχιζοφρενών ασθενών για τρία χρόνια, που έδειχναν ότι ασθενείς με κατάθλιψη χρησιμοποιούσαν περισσότερο υπηρεσίες ψυχικής υγείας οι οποίες σχετίζονταν με αντιμετώπιση υποτροπών, παρουσίαζαν συχνότερα συμπεριφορές που έβαζαν σε κίνδυνο την ασφάλειά τους (επιθετικότητα, συλλήψεις, αυτοκτονική συμπεριφορά), είχαν σε μεγαλύτερο βαθμό προβλήματα σχετιζόμενα με χρήση ουσιών και ανέφεραν χαμηλή ικανοποίηση από τη ζωή, χαμηλή ποιότητα ζωής, άσχημες οικογενειακές σχέσεις και χαμηλή συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή.

Ιδιαίτερη μνεία αξίζει να γίνει στη σχέση κατάθλιψης σε σχιζοφρενείς ασθενείς και αυτοκτονικότητας. Γενικά, οι σχιζοφρενείς έχουν 2,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να πεθάνουν σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Το 25% περίπου των θανάτων αυτών οφείλονται σε αυτοκτονίες και ο κίνδυνος αυτοκτονίας σε αυτούς τους ασθενείς είναι 16–20 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.<sup>45</sup> Σε μια εκτεταμένη ανασκόπηση 29 μελετών για τον προσδιορισμό παραγόντων κινδύνου αυτοκτονίας σε πληθυσμούς σχιζοφρενών ασθενών οι Hawton et al<sup>46</sup> βρήκαν ότι μεταξύ των σημαντικότερων ήταν η ύπαρξη ιστορικού ή πρόσφατης κατάθλιψης. Πιο συγκεκριμένα η ύπαρξη ιστορικού κατάθλιψης τριπλασιάζει την πιθανότητα αυτοκτονίας, ενώ η ύπαρξη πρόσφατης κατάθλιψης την εξαπλασιάζει. Στα συμπεράσματά τους οι ερευνητές μεταξύ άλλων συνιστούν ότι η θεραπεία των καταθλιπτικών συμπτωμάτων είναι ένας σημαντικός τρόπος πρόληψης των αυτοκτονιών σε σχιζοφρενείς ασθενείς.

Φαίνεται λοιπόν, από την παραπάνω ανασκόπηση ότι η εμφάνιση κατάθλιψης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση, που αφορά και στη μεγαλύτερη πιθανότητα αυτοκτονίας αλλά και τη γενικότερη ποιότητα ζωής και το επίπεδο υγείας του ασθενή που πάσχει από σχιζοφρένεια.

### **Θεραπευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης στη σχιζοφρένεια**

Οι μελέτες που εξέτασαν τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης στη σχιζοφρένεια (κυρίως με αντικαταθλιπτικά φάρμακα), δεν είναι πολλές και συχνά καταλήγουν σε αντιφατικά αποτελέσματα. Μεταξύ των συγχυτικών παραγόντων περιλαμβάνονται η διαφορετική φάση της νόσου των ασθενών

που έλαβαν μέρος (οξεία φάση, ύφεση), ο σχεδιασμός της μελέτης καθώς και οι δοσολογίες των αντικαταθλιπτικών που χρησιμοποιήθηκαν.

Η καλύτερα σχεδιασμένη μελέτη από αυτήν την άποψη ήταν των Siris et al<sup>47</sup> όπου συμπεριέλαβε ασθενείς με σχιζοφρένεια και καταθλιπτικά συμπτώματα, οι οποίοι είχαν ανακάμψει από την οξεία φάση. Το αντικαταθλιπτικό που χρησιμοποιήθηκε ήταν η ιμιπραμίνη σε θεραπευτικές δόσεις (200 mg/ημέρα), στην οποία έγινε πολύ προσεκτική και αργή τιτλοποίηση. Ασθενείς με σχιζοφρένεια που πήραν αντικαταθλιπτική αγωγή έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση των καταθλιπτικών τους συμπτωμάτων σε σύγκριση με ασθενείς που πήραν εικονικό φάρμακο.

Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και μια ανασκόπηση της Cochrane Library<sup>48</sup> όπου παρουσίασαν συγκεντρωτικά στοιχεία από 11 μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Από την εφαρμογή της συγκεκριμένης μεθοδολογίας που χρησιμοποιεί η Cochrane Library οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι φαίνεται να υπάρχουν ενδείξεις σχετικά με τη χρήση αντικαταθλιπτικών σκευασμάτων σε ασθενείς με σχιζοφρένεια που εμφανίζουν κατάθλιψη, ιδιαίτερα μετά την πάροδο της οξείας φάσης των ψυχωσικών συμπτωμάτων. Επισημαίνουν επίσης, ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρήση αντικαταθλιπτικών σε αυτούς τους ασθενείς οδηγεί σε επιδείνωση των ψυχωσικών συμπτωμάτων. Σε συμφωνία με τα παραπάνω ευρήματα είναι και οι οδηγίες για χρήση των αντικαταθλιπτικών σκευασμάτων στους θεραπευτικούς αλγόριθμους για τη θεραπεία της κατάθλιψης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, όπως είναι ο αλγόριθμος του Texas (Texas Medication Algorithm Project).<sup>49</sup>

Χρήση αντικαταθλιπτικών δεν έχει επιχειρηθεί για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης στην οξεία φάση της σχιζοφρένειας και αυτό γιατί υπάρχει η άποψη ότι τέτοιου είδους αντιμετώπιση πιθανώς, επιδεινώνει την ψυχωσική συμπτωματολογία.<sup>50,51</sup> Αυτή η σκέψη πιθανώς, βασίζεται στο γεγονός ότι η αντιχολινεργική δράση των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών μπορεί να προκαλέσει αυτό το αποτέλεσμα. Επιπλέον, από διάφορες μελέτες φαίνεται ότι η καταθλιπτική συμπτωματολογία της οξείας φάσης της σχιζοφρένειας υποχωρεί σχεδόν παράλληλα με την υποχώρηση των θετικών συμπτωμάτων που επιτυγχάνεται με την αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή.

Στη βιβλιογραφία υπάρχει αρκετές αναφορές σχετικά με τη χρήση των άτυπων αντιψυχωσικών στην παράλ-



ληλη αντιμετώπιση της οξείας συμπτωματολογίας και έμμεσα της συνυπάρχουσας συμπτωματολογίας καταθλιπτικού τύπου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.<sup>52-54</sup>

Ειδική στατιστική επεξεργασία (path analysis)<sup>52</sup> χρησιμοποιήθηκε για να δείξει ότι σημαντικό μέρος της βελτίωσης των καταθλιπτικών συμπτωμάτων αποδιδόταν στην άμεση βελτίωση της κατάθλιψης και δεν οφειλόταν σε έμμεση βελτίωση είτε λόγω μείωσης των θετικών, ή των αρνητικών ή της απουσίας των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων. Θεωρητικά τουλάχιστον, μια τέτοια πρωτογενής δράση των άτυπων αντιψυχωσικών στα καταθλιπτικά συμπτώματα μπορεί να εξηγηθεί από τη δράση τους στα σεροτονινεργικά συστήματα και πιο συγκεκριμένα στον αποκλεισμό των 5HT<sub>2</sub> υποδοχέων, δράση που έχει βρεθεί ότι έχει αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα.

Επιπλέον, τα άτυπα αντιψυχωσικά προκαλούν λιγότερο συχνά εξωπυραμιδικές παρενέργειες, η δράση τους βασίζεται λιγότερο στον αποκλεισμό των ντοπαμινικών νευρώνων που πιθανόν να προκαλεί φαρμακοεπαγόμενη δυσφορία και υπάρχουν αρκετές αναφορές για υπεροχή τους σε σχέση με τα κλασικά αντιψυχωσικά στην αντιμετώπιση των αρνητικών συμπτωμάτων.<sup>54</sup>

Παρόλ' αυτά σε μια πρόσφατη (2008) αναδρομική μελέτη διερεύνησης της συγκριτικής αποτελεσματικότητας άτυπων και κλασικών αντιψυχωσικών ως προς τα καταθλιπτικά συμπτώματα, οι Mauri et al κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα άτυπα αντιψυχωσικά (κλοζαπίνη, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, κουετιαπίνη και Ι-σουλπιρίδη), δε φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικά από τα κλασικά (αλοπεριδόλη, φλουφαιναζίνη) στην αντιμετώπιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων.<sup>18</sup>

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια δεν είναι απλή και εύκολη υπόθεση. Η δόμηση της θεραπευτικής στρατηγικής πρέπει να εξατομικεύεται. Όπως επισημαίνει ο Siris SG<sup>54</sup> ο ψυχίατρος πρέπει να μην παραλείπει τα αυτονόητα απαραίτητα βήματα, όπως αυτά επιβάλλονται από την άσκηση της κλινικής ψυχιατρικής. Απαραίτητες προϋποθέσεις σχετικά με τη δόμησης της καταλληλότερης θεραπευτικής στρατηγικής για το συγκεκριμένο ασθενή είναι η λεπτομερής λήψη ιστορικού, η δημιουργία θεραπευτικής σχέσης εμπιστοσύνης, καθώς και ο προσεκτικός κλινικός και παρακλινικός έλεγχος, προς αποκλεισμό οργανικού αιτιολογικού παράγοντα.

Η ψυχιατρική παρακολούθηση του ασθενούς πρέπει να είναι τακτική, ώστε να αξιολογείται η πορεία της συμπτωματολογίας, να αποκλειστούν οι λόγοι που μπορεί να προκαλούν καταθλιπτικόμορφη ή/και δευτερογενή καταθλιπτική συμπτωματολογία, λόγω φαρμακολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών ή η περιστασιακή επίδραση κάποιου ψυχοπαιεστικού παράγοντα που προκαλεί καταθλιπτικόμορφη εικόνα. Είναι πολύ σημαντικό να καθοριστεί εξαρχής η σοβαρότητα της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας και αν αυτή πληροί, τα κριτήρια μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου. Πάντοτε πρέπει να αξιολογείται η ύπαρξη ή μη αυτοκτονικού ιδεασμού και να καθορίζεται η στρατηγική αντιμετώπισής του.

Η προσεκτική εξατομίκευση της δόσης των αντιψυχωσικών φαρμάκων που λαμβάνει ο ασθενής, σε κάθε φάση της νόσου, είναι ένα σημαντικό σημείο στη θεραπευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης στη σχιζοφρένεια. Είναι η πρώτη σκέψη που οφείλει να κάνει ο ψυχίατρος, όταν αντιμετωπίζει καταθλιπτικού τύπου συμπτωματολογία. Η υψηλή δόση αντιψυχωσικών σκευασμάτων (κλασικών αλλά και άτυπων) είναι πιθανό να προκαλέσει, ως ανεπιθύμητη ενέργεια, καταθλιπτικόμορφη κλινική εικόνα. Έτσι, πρέπει να εξετάζεται η αναγκαιότητα της συνέχισης της λαμβανόμενης δόσης και να εκτιμάται η δυνατότητα μείωσής της.

Ένα άλλο μείζον θέμα είναι η εκτίμηση και η αντιμετώπιση της πιθανής ακαθησίας ή ακινησίας. Η ακινησία ανταποκρίνεται, συνήθως, στα αντιχολινεργικά ενώ η ακαθησία στις βενζοδιαζεπίνες και τους β-αναστολείς (β-blockers). Αν μετά την πάροδο μιας εβδομάδας η ακαθησία ή η ακινησία επιμένουν και ο ασθενής λαμβάνει κλασικό αντιψυχωσικό, τότε τίθεται θέμα αλλαγής του και χορήγησης ενός άτυπου. Στην περίπτωση που η καταθλιπτική συμπτωματολογία επιμένει και ο ασθενής δεν έχει εμφανή ψυχωσικά συμπτώματα, τότε η χρήση ενός αντικαταθλιπτικού μπορεί να βοηθήσει.

Ο βαθμός της εναισθησίας του ασθενούς, η συμμετοχή του στο θεραπευτικό σχεδιασμό (φαρμακευτικό αλλά ψυχοκοινωνικό), η καλλιέργεια της θεραπευτικής σχέσης με τον ψυχίατρο αλλά και τους λοιπούς επαγγελματίες ψυχικής υγείας, η ενημέρωση και συμβουλευτική (ψυχοεκπαίδευση) των ασθενών αλλά και του οικογενειακού περιβάλλοντός του, η δυνατότητα παροχής άμεσης βοήθειας όταν ο ασθενής

δει ότι τη χρειάζεται, είναι καθοριστικοί παράγοντες για τη συνεργασία του ασθενούς και την ενεργό συμμετοχή του στην αντιμετώπιση της νόσου του. Μιας νόσου που όχι μόνο χρόνια είναι αλλά δημιουργεί σοβαρές επιπτώσεις στις σχέσεις του ασθενούς με το οικογενειακό και κοινωνικό του περίγυρο, τον καθιστά πολύ συχνά να είναι ο παρείας της κοινωνίας, με προβλήματα στέγασης και καθημερινής διαβίωσης. Η σχιζοφρένεια είναι μια χρόνια, σοβαρή νόσος. Όταν επιπροστίθεται και η κατάθλιψη τότε το φορτίο που καλείται να σηκώσει ο ασθενείς και οι οικείοι του φαίνεται ότι πλησιάζει τις ανθρώπινες αντοχές και εδώ καλείται να συνδράμει η κοινωνία με τις υπάρχουσες δυνατότητες.

Τέλος, ο παράγοντας της μη-συμμόρφωσης του ασθενούς με τη θεραπεία θα πρέπει πάντοτε να εξετάζεται σε σχιζοφρενείς ασθενείς, ιδιαίτερα αν τα

αποτελέσματα μιας καλά σχεδιασμένης διαχείρισης δεν είναι τα αναμενόμενα. Ο καλύτερος τρόπος ενίσχυσης της συμμόρφωσης των ασθενών είναι σύμφωνα με το μοντέλο της χρόνιας φροντίδας η ενδυνάμωση της αυτοδιαχείρισής τους και αυτό μπορεί να γίνει μέσω της ενημέρωσης και εκπαίδευσης αυτών και των συγγενών τους (ψυχοεκπαίδευση).<sup>55</sup>

Ειδικά σε σχιζοφρενείς η επίδραση της ψυχοεκπαίδευσης είναι εμφανής με μείωση στον αριθμό επανεισαγωγών και υποτροπών στους 9 και 18 μήνες όπως έδειξε μια μετα-ανάλυση της Cochrane Library.<sup>56</sup> Το εύρημα αυτό έχει επαληθευθεί και σε πιο πρόσφατες μελέτες, όπου φαίνεται ότι μια σειρά ψυχοεκπαιδευτικών συνεδριών μπορεί να κρατήσει την ευεργετική της επίδραση, δηλαδή μείωση των επανεισαγωγών και μείωση του χρόνου νοσηλείας μέχρι και επτά χρόνια μετά την περάτωσή της.<sup>57,58</sup>

## **Depression in schizophrenia: Relationship with other symptoms, differential diagnosis, prognosis, treatment**

**S. Stamouli**

*1st Department of Psychiatry, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School,  
Eginition Hospital, Athens, Greece*

Psychiatriki 2010, 21:136–147

The relationship between depressive symptoms and other symptom categories in schizophrenia have been studied by many authors. According to the existing studies depression in schizophrenic patients is related to the presence of positive symptoms, specifically delusions and hallucinations. As far as negative symptoms concerns it seems that there coexist with the depressive symptoms in any phase of the disease at least in a subgroup of schizophrenic patients. In addition, according to the pyramidal model of Kay, when positive and depressive symptoms coexist, they create the clinical picture of the paranoid subtype of schizophrenia. The same holds for the combination of negative and depressive symptoms, which most frequently describe the residual subtype of the disease. Extrapyramidal symptoms are side effects of antipsychotic drugs (especially the classical ones). According to the existing literature it seems that antipyramidal side effects appear more often in schizophrenic patients with depressive symptoms. The differential diagnosis of depressive symptoms in schizophrenic patients should start with the evaluation of possible presence of organic

causes like somatic disease, medication induced extrapyramidal symptoms, substance abuse. Yet, symptoms of depression need to be differentiated from the negative symptoms of schizophrenia. Psychiatric syndromes like schizoaffective disorder, bipolar disorder and depression with psychotic features need to be also considered. In this case is very important to identify accurately the duration of depressive symptoms as well as the succession of appearance of the depressive vs. psychotic symptoms. Depressive symptoms appear to be bad prognostic sign for the long-term outcome of schizophrenia, because of the increased risk for suicide but also because of the worsening of the quality of life and the general wellbeing of the schizophrenic patient. Depressive symptoms during the acute phase of the disease usually respond to antipsychotic therapy, but in some cases the treating physician may consider the use of atypical antipsychotics. In the case of post psychotic depression the concurrent administration of antidepressants is indicated.

**Key words:** Schizophrenia, depression, differential diagnosis, prognosis, treatment

## Βιβλιογραφία

- Addington D, Addington J, Atkinson M. A Psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale. *Schiz Res* 1996, 19:205–212
- Bressan RA, Chaves AC, Shirakawa I et al. Validity study of the Brazilian version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. *Schiz Res* 1998, 32:41–49
- Lançon C, Auquier P, Reine G, Bernard D, Addington D. Relationships between depression and psychotic symptoms of schizophrenia during an acute episode and stable period. *Schiz Res* 2001, 47:135–140
- Emsley RA, Osthuizen PP, Joubert AF, Roberts MC, Stein DJ. Depressive and anxiety symptoms in patients with schizophrenia and schizophreniform disorder. *J Clin Psychiatry* 1999, 60:747–751
- Sax KW, Strakowski SM, Keck PE Jr, Upadhyaya VH, West SA, McElroy SL. Relationships among negative, positive and depressive symptoms in schizophrenia and psychotic depression. *Br J Psychiatry* 1996, 168:68–71
- Koreen AR, Siris SG, Chakos M et al. Depression in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993, 150:1643–1648
- Nakaya M, Ohmori K, Komahashi T, Suwa H. Depressive symptoms in acute schizophrenic inpatients. *Schiz Res* 1997, 25:131–139
- Sands JR, Harrow M. Depression during the longitudinal course of schizophrenia. *Schiz Bull* 1999, 25:157–171
- Barnes TRE, Curson DA, Liddle PF, Patel M. The nature and prevalence of depression in chronic schizophrenic inpatients. *Br J Psychiatry* 1989, 154:486–491
- Kay RS. Positive and negative syndromes in schizophrenia. Brunner/Mazel, publishers, New York 1991
- Hamilton M. Development of a rating scale for primary depression illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967, 6:278–296
- Peralta V, Cuesta M. Diagnostic significance of Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1999, 174:243–248
- Collins AA, Remington G, Coulter K, Birkett K. Depression in schizophrenia: a comparison of three measures. *Schiz Res* 1996, 20:205–209
- Addington D, Addington J, Robinson G. Attributional style and depression in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1994, 44:697–700
- Häfner H, Löffler W, Maurer K, Hambrecht M, Heiden W. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1999, 100:105–118
- Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenics. *Schiz Res* 1994, 11:223–224
- Zisook S, McAdams LA, Kuck J et al. Depressive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999, 156:1736–1743
- Mauri MC, Moliterno D, Rossattini M, Colasanti A. Depression in schizophrenia: Comparisons of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Schiz Res* 2008, 99:7–12
- Hausmann A, Fleischhacker WW. Differential diagnosis of depressed mood in patients with schizophrenia: a diagnostic algorithm based on a review. *Acta Psychiatr Scand* 2002, 106:83–96
- Martin RL, Cloninger RC, Guze SB, Clayton PJ. Frequency and differential diagnosis of depressive syndromes in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1985, 46:9–13
- Drake RE, Cotton PG. Hopelessness, depression and suicide in chronic schizophrenics. *Br J Psychiatry* 1986, 148:554–559
- Drake RE, Osher FC, Wallach MA. Alcohol use and abuse in schizophrenia: A prospective community study. *J Nerv Ment Dis* 1989, 177:408–414
- Drake RE, Bartels SJ, Torrey WC. Suicide in schizophrenia: clinical approaches. In: Williams R and Dalby TJ (eds) *Depression in schizophrenics*. Plenum, New York, 1989
- Drake RE, Osher FC, Noordsy DL, Hurlbut SC, Teague GB, Beaudett MS. Diagnosis of alcohol use disorders in schizophrenia. *Schiz Bull* 1990, 16:57–58
- Bartels SJ, Drake RE, McHugo GJ. Alcohol abuse, depression, and suicidal behavior in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992, 149:394–395
- Siris SG. Diagnosis of secondary depression in schizophrenia: Implications for DSM-IV. *Schiz Bull* 1991, 17:75–98
- Lipinski JF Jr, Zubenko GS, Cohen BM, Barreira PJ. Propranolol in the treatment of akathisia. *Am J Psychiatry* 1984, 141:412–415
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. (DSM-IV) Washington DC, APA, 1994

29. Van Kammen DP, Alexander PE, Bunney WE. Lithium treatment in post-psychotic depression. *Br J Psychiatry* 1980, 136: 479–485
30. Waehrens J, Gerlach J. Antidepressant drugs in anergic schizophrenia: a double blind cross-over study with maprotiline and placebo. *Acta Psychiatr Scand* 1980, 61:438–444
31. Johnson DAW. Depression in schizophrenia: some observations on prevalence etiology and treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1981, 63:137–144
32. Johnson DAW. A double-blind trial of nortriptyline for depression in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1981, 139:97–101
33. Leff J. Depressive symptoms in the course of schizophrenia. In: De Lisi (ed) *Depression in schizophrenia*. Progress in Psychiatry, APA Press, Washington DC, 1990:3–23
34. Siris SG, Bermanzohn PC, Mason SE, Shuwall MA. Maintenance imipramine therapy for secondary depression in schizophrenia. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1994, 51:109–115
35. Schultz SK, Miller DD, Oliver SE, Arndt S, Flaum M, Andreasen NC. The life-course of schizophrenia: age and symptom dimensions. *Schiz Res* 199, 23:15–23
36. an der Heiden W, Könnecke R, Maurer K, Roperter D, Häfner H. Depression in the long-term course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005, 255:174–184
37. Roy A. Suicide in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1982, 141:171–177
38. Roy A, Thomson R, Kennedy S. Lifestyle factors in depressed and non-depressed schizophrenic patients. *Br J Psychiatry*, 1983, 142:465–469
39. Roy A. Do neuroleptics cause depression? *Biol Psychiatry* 1984, 19:777–781
40. Kay RS, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schiz Bull* 1987, 13:261–276
41. Lindenmayer JP, Kay SR. Affective impairment in young acute schizophrenics: Its structure course and prognostic significance. *Acta Psychiatr Scand* 1987, 75:287–296
42. Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1993, 163:183–189
43. Resnick SG, Rosenheck RA, Lehman AF. An exploratory analysis of correlates of recovery. *Psychiatr Serv* 2004, 55:540–547
44. Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B et al. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Schiz Res* 2007, 90:186–197
45. Ösby U, Correia N, Brant L et al. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm County, Sweden. *Schiz Res* 2000, 45:21–28
46. Hawton K, Sutton L, Haw C et al. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry* 2005, 187:9–20
47. Siris SG, Morgan V, Fagerstrom R et al. Adjunctive imipramine in the treatment of post-psychotic depression: a controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1987, 44:533–539
48. Whitehead C, Moss S, Cardno A et al. *Antidepressants for people with both schizophrenia and depression*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; Issue 2
49. Texas Medication Algorithm Project: Schizophrenia Treatment Algorithms (updated June 2008). [www.dshs.state.tx.us/mh-programs/pdf/schizophreniaManual\\_060608.pdf](http://www.dshs.state.tx.us/mh-programs/pdf/schizophreniaManual_060608.pdf), accessed 4th April 2009
50. Moller HJ, Zerssen DV. Depressive states occurring during the neuroleptic treatment of schizophrenia. *Schiz Bull* 1982, 8:108–117
51. McElroy SL, Dessain EC, Pope HG et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1991, 52:411–414
52. Tollefson GD, Sagner TM, Lu Y et al. Depressive signs and symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55:250–258
53. Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of quetiapine in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1997, 42:233–246
54. Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "Atypical" Antipsychotic Agents. *Am J Psychiatry* 2000, 157: 1379–1388
55. Wagner EH, Glasgow RE, Davis C et al. Quality improvement in chronic illness care: a collaborative approach. *J Comm J Qual Improv* 2001, 27:63–80
56. Pekkala E, Merinder L. Psychoeducation for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No:CD002831
57. Pitschel-Walz G, Bäuml J, Bender W et al. Psychoeducation and compliance in the treatment of schizophrenia: results of the Munich PIP-study. *J Clin Psychiatry* 2006, 67:443–452
58. Bäuml J, Pitschel-Walz G, Volz A et al. Psychoeducation in schizophrenia: rehospitalisation and hospital days-7 year follow-up of the Munich Psychosis Information Project study. *J Clin Psychiatry* 2007, 68:854–861

Αλληλογραφία: Σ. Σταμούλη, Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αιγινίτσειο Νοσοκομείο, Αθήνα