

Sveučilište u Zagrebu  
Medicinski fakultet

Lucija Šimunić, Dejana Jezernik

**Anhedonija u depresivnoj epizodi:  
Obilježja anhednije u osoba s depresijom te usporedba anhedonije  
s nikotinskom ovisnošću u depresiji, shizofreniji i kontrolnoj  
skupini**

Zagreb, 2019.

Ovaj rad izrađen je na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc.Marine Šagud u sklopu znanstvenog projekta „Utjecaj religioznosti na ishod liječenja depresija:klinički i biološki pokazatelji“ Sveučilišta u Zagrebu, BM106, voditeljica projekta doc.dr.sc. Marina Šagud. Rad je predan na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2018./2019.

## **Popis kratica**

AD – antidepresiv

AP – antipsihotik

BAP – bipolarni afektivni poremećaj

BDI – (engl. Beck's Depression Inventory) Beckov inventar depresije

BDNF – (engl. brain-derived neurotrophic factor) moždani neurotropni učinak

FA – fizička anhedonija

FTND – (engl. Fagerstrom Test of Nicotine Dependence) Fagerstrom test nikotinske ovisnosti

LTP – (engl. long-term potentiation) dugotrajna potencijacija

MADRS – (engl. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) Montgomery-Asbergova ocjenska ljestvica za depresiju

MADRS-10 – MADRS pitanje broj 10, tj. suicidalne misli

MDD – (engl. major depressive disorder) – veliki depresivni poremećaj

mg – miligram

MKB – Međunarodna klasifikacija bolesti

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

RPAS – (engl. Revised Physical Anhedonia Scale) Revidirana ljestvica za procjenu fizičke anhedonije

RSAS – (engl. Revised Social Anhedonia Scale) Revidirana ljestvica za procjenu socijalne anhedonije

SA – socijalna anhedonija

SHAPS – (engl. Snaith–Hamilton Pleasure Scale) Snaith-Hamilton ljestvica ugone

St.rez – standardizirani rezidual

TEPS – (engl. Temporal Experience of Pleasure Scale) Ljestvica iskustva trenutačne ugone

VTA – ventralna tegmentalna area

## SADRŽAJ

1. Uvod .....	1
1.1. Depresija .....	1
1.2. Etiopatogeneza depresije.....	1
1.3. Klasifikacija depresivnih poremećaja .....	1
1.4. Shizofrenija .....	2
1.5. Anhedonija.....	3
1.6. Nikotinska ovisnost.....	4
1.7. Područja koja nisu obuhvaćena dosadašnjim istraživanjima .....	5
2. Hipoteza i ciljevi.....	6
2.1. Hipoteza .....	6
2.2. Opći i specifični ciljevi .....	6
3. Ispitanici i metode.....	7
3.1. Ispitanici.....	7
3.2. Metode .....	7
3.3. Dodatni materijali .....	9
4. Rezultati .....	10
4.1. Depresija .....	10
4.2. Transdijagnostički pristup.....	12
5. Rasprava.....	16
5.1. Odnos anhedonije i kliničkih obilježja depresije .....	16
5.2. Usporedba anhedonije u pacijenata s MDD, shizofrenijom i u kontrolnoj skupini .....	17
5.3. Ograničenja i prednosti istraživanja.....	18
6. Zaključci .....	20
7. Zahvale.....	21
8. Popis literature .....	22
9. Sažetak.....	27
10. Summary .....	28

## **1. UVOD**

### **1.1. Depresija**

Depresija (lat. *depressio; deprimere* - potisnuti) je poremećaj iz skupine afektivnih poremećaja, obilježen poremećajem raspoloženja, mišljenja, ponašanja i percepcije svijeta oboljele osobe. Poremećaji raspoloženja među najčešćim su psihijatrijskim poremećajima današnjice. Cjeloživotna prevalencija obolijevanja od depresije za muškarce iznosi oko 11%, a za žene 19% (1). Obzirom na porast incidencije, prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije, depresija će do 2020. postati drugi javnozdravstveni problem u svijetu (1).

### **1.2. Etiopatogeneza depresije**

Etiologija depresije je kompleksna te jedna od glavnih tema znanstvenih istraživanja u psihijatriji. U novije vrijeme sve se više pažnje posvećuje biološkoj i genetičkoj podlozi depresije čiji se nastanak promatra kao rezultat poremećaja brojnih strukturnih i funkcionalnih puteva. (2). Moždani neurotrofni čimbenik (engl. „brain-derived neurotrophic factor“) (BDNF) smatra se najvažnijim čimbenikom rasta neurona, čiji sustav je poremećen kod depresivnog poremećaja (2). BDNF regulira dugotrajnu potencijaciju (engl. „long-term potentiation) (LTP) kao glavni oblik sinaptičke plastičnosti, koja je u eksperimentalnim modelima depresije snižena u hipokampusu, prefrontalnom korteksu, amigdalama, ventralnom strijatumu i hipotalamusu (2). Oštećenja sinaptičke plastičnosti, zajedno s drugim uzročnim čimbenicima (genetskim, epigenetskim, okolišnim), uzrokuju promjene u kogniciji, emocijama, motivaciji te sustavu nagrađivanja te dolazi do razvoja depresivnog poremećaja (2).

Istraživanjem genetičke podloge depresije otkriveni su različiti aleli mnogih gena koji su zastupljeniji u osoba s depresijom te predstavljaju određene rizične čimbenike za razvoj kliničke slike depresije (2).

### **1.3. Klasifikacija depresivnih poremećaja**

Prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) unutar kategorije poremećaja raspoloženja, navode se sljedeći oblici depresivnih poremećaja:

F32 - Depresivna epizoda

F33 - Ponavljani depresivni poremećaj

F34 - Perzistentni poremećaji raspoloženja

F38 - Drugi poremećaji raspoloženja

F39 - Neodređeni poremećaji raspoloženja (3)

Prema MKB-10 dijagnostičkim kriterijima za depresivnu epizodu (F32) razlikuju se četiri stupnja depresivne epizode: blaga, umjerena, teška bez psihotičnih simptoma i teška sa psihotičnim simptomima (3). Kriteriji su podijeljeni u tipične, atipične i tjelesne simptome (3) kao što je prikazano u Tablici 1.

Tablica 1- Simptomi depresije

Tipični/ A simptomi	Atipični/ B simptomi	Tjelesni simptomi
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Depresivno raspoloženje</li> <li>○ Gubitak interesa i zadovoljstva</li> <li>○ Smanjena životna energija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Poremećaj sna</li> <li>○ Poremećaj apetita</li> <li>○ Poremećaj koncentracije i pažnje</li> <li>○ Smanjeno samopoštovanje i samopouzdanje</li> <li>○ Ideje krivnje</li> <li>○ Pesimističan pogled na budućnost</li> <li>○ Ideje o samoozljeđivanju ili samoubojstvu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anhedonija</li> <li>○ Nedostatak reaktivnosti na uobičajeno ugodnu okolinu</li> <li>○ Rano buđenje i jutarnje pogoršanje depresije</li> <li>○ Psihomotorička usporenost ili nemir</li> <li>○ Značajan gubitak apetita i pad tjelesne težine</li> <li>○ Smanjenje libida</li> </ul>

Za postavljanje dijagnoze prve depresivne epizode simptomi trebaju trajati najmanje dva tjedna (1). O ponavljajućem depresivnom poremećaju govorimo kada između prve depresivne epizode i nove depresivne epizode postoji asimptomatski period od najmanje dva mjeseca (1). U 25% pacijenata s velikim depresivnim poremećajem doći će do relapsa u prvih šest mjeseci, a u više od 50% bolesnika unutar prvih 5 godina (1). Do potpunog oporavka nakon liječenja epizode depresije dolazi u dvije trećine bolesnika, dok u ostalih zaostaju rezidualni simptomi (1).

U kliničkoj praksi često se koristi podjela depresije na unipolarnu i bipolarnu. Pacijenti s unipolarnom depresijom nikad nisu pokazali simptome hipomanije ili manije (1). Bipolarna depresija odnosi se na depresivnu fazu bipolarnog afektivnog poremećaja (BAP). Unipolarnu i bipolarnu depresiju teško je razlikovati jer je depresivna epizoda češće prvi simptoma BAP-a nego manična epizoda, a simptomi depresivne epizode isti su kao i u velikom depresivnom poremećaju (engl. Major Depressive Disorder; MDD) (1).

#### 1.4. Shizofrenija

Shizofrenija je teški duševni poremećaj nedovoljno poznate etiologije. Započinje u pretežno mladih ljudi, podjednako u žena i muškaraca, a životna prevalencija se procjenjuje na 1% (4). Dijagnoza se postavlja temeljem dogovorenih dijagnostičkih kriterija, što su u našoj sredini kriteriji MKB-10. Simptomi shizofrenije tradicionalno se opisuju kao pozitivni i negativni. Halucinacije, sumanute ideje, neorganiziran govor i ponašanje nazivaju se pozitivnim simptomima jer predstavljaju dodatak, tj. fenomene koje većina ljudi nema (5). Povezuju se s povećanom dopaminskom aktivnosti u području asocijativnog strijatuma (4). Negativni simptomi su deficitarni simptomi, a obuhvaćaju apatiju, abuliju, afektivnu nivelaciju, autizam i anhedoniju. Prema dopaminskoj teoriji, rezultat su smanjene aktivnosti dopaminskog sustava u području ventralnog strijatuma (4). Slučajevi u kojima prevladavaju negativni simptomi teže se prepoznaju, kasnije počinju liječiti te su u pravilu povezani s nepovoljnijim ishodom (5). Mogu se javiti i sekundarno kao posljedica depresije, pozitivnih simptoma, nuspojava

lijekova ili zlouporabe sredstava ovisnosti (6). Osim navedenih, u oboljelih od shizofrenije uobičajeno se javljaju i kognitivni simptomi, koji se očituju kao smetnje pažnje, pamćenja i apstraktnog mišljenja (5). Također su rezultat dopaminske disregulacije, pretežno u prefrontalnom korteksu (4).

U posljednje se vrijeme kao nova skupina izdvajaju depresivni simptomi (5). Istraživanja su potvrdila preklapanje anhedonije i depresije u shizofreniji, zbog čega ih je teško klinički razlučiti (7). Također može biti teško razlikovati depresiju u shizofreniji od primarne depresije, pogotovo u odsustvu pozitivnih simptoma, iako neki simptomi mogu upućivati na dijagnozu. Tako se sniženo raspoloženje, anhedonija, manjak energije i patološka krivnja češće povezuju uz primarnu depresiju, dok poremećaji spavanja i ideje odnosa ukazuju na depresiju u shizofreniji (8).

Tijek poremećaja je varijabilan i nepredvidiv. Akutne epizode obilježene su pozitivnim simptomima. Liječenjem ili spontano, pozitivni simptomi iščezavaju, a bolesnik ulazi u remisiju bolesti ili kroničnu fazu. U kroničnoj fazi negativni i kognitivni simptomi su i dalje postojani. Većina pacijenata s vremenom iskusi relaps bolesti (5).

### **1.5. Anhedonija**

Anhedonija je definirana kao nemogućnost doživljavanja zadovoljstva u aktivnostima koje su se ranije doživljavale ugodnima (1). Anhedonija je jedan od ključnih simptoma depresije, no može biti prisutna i u drugim psihičkim poremećajima kao što su shizofrenija, PTSP te poremećaji ličnosti.

Fizička anhedonija (FA) odnosi se na gubitak zadovoljstva u fizičkim podražajima kao što su hrana, glazba, vježbanje ili seks, dok se socijalna anhedonija (SA) odnosi na nezainteresiranost za interakciju s drugim poznatim ili nepoznatim ljudima (9) što često vodi u udaljavanje i izoliranje pojedinca od obitelji i prijatelja.

U novijoj se literaturi spominje podjela iskustva ugone na dvije faze: anticipacija (iščekivanje) nagrade i konzumacija nagrade, tj. ugone. Anticipacija podrazumijeva afektivnu prognozu, tj. predviđanje kako će se osoba osjećati tijekom nekog budućeg događaja, dok se konzumacija odnosi na emocionalnu reaktivnost na pozitivne trenutačne stimuluse (10). Sukladno, razlikuju se anticipatorna i konzumacijska anhedonija (10). Nadalje, deficit u motivaciji uzrokovan je primarno anticipatornom anhedonijom (11). Time se tradicionalna definicija anhedonije proširuje i obuhvaća, osim gubitka trenutačne ugone, i gubitak motivacije i interesa (12). U MDD i shizofreniji dokazano je postojanje anticipatorne anhedonije (13), dok se konzumacijska uglavnom javlja u MDD (12). Standardno korištene skale anhedonije ne razlikuju ova dva aspekta anhedonije i usmjerene su uglavnom na konzumacijsku ugodu, što ograničava tumačenje rezultata (12).

Postoji više teorija o nastanku anhedonije u depresiji. Primijećeno je da se anhedonija, osim kao simptom psihijatrijskog poremećaja, može javiti i kao nuspojava antidopaminergičkih lijekova, odnosno, antipsihotika (14). Zbog toga su brojna istraživanja ispitivala upravo povezanost anhedonije i dopaminergičkog sustava. Neurotransmitter dopamin ima brojne uloge; glavni je neurotransmitter u

mezokortikolimbickom sustavu nagrađivanja u mozgu te je odgovoran za nastajanje ugone i zadovoljstva (15). Posljedično, ima bitnu ulogu u motivaciji, regulaciji apetita i seksualnosti (15).

Brojni autori ističu da je s nastankom anhedonije povezana disfunkcija u mezolimbickom dopaminergickom sustavu nagrade čije su glavne strukture u mozgu ventralni tegmentum (VTA), nucleus accumbens, amigdala i prefrontalni korteks (14). Neuroslikovne metode su potvrdile promjene dopaminske aktivnosti koja se u pacijenata s depresijom očituje kao smanjena aktivnost, za razliku od pacijenata sa shizofrenijom gdje se očituje kao hiperaktivnost dopamina u ventralnom strijatumu (13). Autori tvrde da ove disregulacije, iako naizgled kontradiktorne, obje rezultiraju istim funkcionalnim simptomom – motivacijskom anhedonijom (13).

Novija istraživanja sugeriraju da u podlozi anhedonije leži i upalni odgovor posredovan perifernim upalnim citokinima kao što su hematopoetski faktori rasta, kemokini te proupalni i protuupalni citokini. Njihovo djelovanje inducira disfunkciju sustava nagrade i doprinosi razvoju brojnih psihičkih poremećaja (16).

Anhedonija predstavlja jedan od ključnih simptoma depresivnog poremećaja, gdje se smatra i rizičnim čimbenikom za suicidalno ponašanje. Nadalje, utvrđena je povezanost anhedonije i suicidalnih ideja, neovisno o afektivnim i kognitivnim simptomima depresije (17). Poseban rizik za suicidalno ponašanje predstavlja nedavni gubitak interesa (18). Istraživanja na području neurobiologije potvrđuju klinička opažanja. Dokazano je da su motivacijska anhedonija i rizik od suicidalnog ponašanja povezane sa sniženom razinom dopamina u strijatumu, dok se konzumacijska anhedonija uglavnom veže uz opiodnu disregulaciju (17).

## **1.6. Ovisnost o nikotinu**

Nikotinizam, kao kronična konzumacija i zlouporaba duhana, najčešća je bolest ovisnosti. Procjenjuje se da u Hrvatskoj puši skoro svaka treća odrasla osoba, a prosječni pušač popuši 20 do 30 cigareta na dan (19). Nikotin je alkaloid koji se veže za nikotinske receptore u mozgu gdje povećava koncentracije neurotransmitera dopamina, acetilkolina, vazopresina i serotonina (19). Kao i svaka ovisnost, nikotinizam je praćen razvojem apstinencijskog sindroma unutar prva 24 sata od prestanka pušenja. Znakovi apstinencijskog sindroma su želja za nikotinom, anksioznost, iritabilnost, otežana koncentracija, depresivno raspoloženje, pojačan apetit, nemir i nesanica (20). Novije studije sugeriraju dodavanje anticipatorne anhedonije među simptome sustezanja od nikotina (20).

Za nastanak ovisnosti o nikotinu odgovornim se smatra dopaminergički sustav nagrađivanja. Na animalnim modelima dokazano je da kratkoročna i intermitentna konzumacija nikotina poboljšava psihomotoriku i funkcioniranje dopaminergičkog sustava nagrađivanja u mozgu (21). Nadalje, utvrđena je povezanost između stupnja nikotinske ovisnosti i funkcioniranja sustava nagrade u mozgu. Pritom visoke doze jače aktiviraju sustav nagrade i uzrokuju izraženiji apstinencijski sindrom, kombinacijom čega se i značajno povećava rizik od nastanka ovisnosti (21).



Ovisnost o nikotinu čest je komorbiditet u drugim psihijatrijskim bolestima, kao što su depresija, BAP i shizofrenija (19). S obzirom da konzumacija nikotina podiže razine dopamina u mozgu, a one su u pacijenata sa psihijatrijskim bolestima poremećene, smatra se da mnogi pacijenti koriste pušenje cigareta kao metodu samopomoći, uključujući i ublažavanje anhedonije, te zbog toga postaju ovisnici su o nikotinu (14). Brojna su istraživanja provedena da bi se testirala teorije samopomoći, a rezultati su proturječni. Dok neke studije potvrđuju pozitivan utjecaj nikotina na kognitivne funkcije, posebice pažnju, druge upućuju na dugoročno kognitivno propadanje uslijed konzumacije nikotina (22).

### **1.7. Područja koja nisu obuhvaćena dosadašnjim istraživanjima**

Povezanost anhedonije i nikotinske ovisnosti istražena je uglavnom u nekliničkoj populaciji (23) (24). Budući da je anhedonija jedan od glavnih simptoma depresije, te negativni simptom kod shizofrenije, a oboljeli od MDD, a posebice shizofrenije, češće konzumiraju nikotin te imaju teži stupanj ovisnosti nego opća populacija (25) nedostaju istraživanja koja mjere povezanost nikotinske ovisnosti s anhedonijom, ali i ostalim simptomima ova dva poremećaja. To se posebice odnosi na suicidalnost, vodeći problem kod MDD i shizofrenije. Dok su istraživanja utvrdila povezanost anhedonije i suicidalnog ponašanja u psihijatrijskih bolesnika (26), nedostaju istraživanja povezanosti anhedonije s ranijim pokušajima suicida. Nadalje, dobro je utvrđena povezanost težine depresije i anhedonije kod MDD (27). Antipsihotici, koji su temeljna terapija shizofrenije, mogu se primjenjivati i u liječenju depresije, no za sad ne postoje istraživanja povezanosti njihove primjene u ovom poremećaju i anhedonije.

Budući da takve spoznaje mogu biti od iznimne koristi u daljnjem razvoju detekcije rizika i terapijskih strategija za pacijente sa MDD i shizofrenijom, proveli smo ovo istraživanje.

## **2. HIPOTEZA I CILJEVI**

### **2.1. Hipoteza**

Prisutnost anhedonije povezana je sa ukupnom težinom simptoma depresije, aktualnom i ranijom suicidalnošću, ukupnom dozom antidepresiva i uzimanjem antipsihotika u osoba sa MDD, dok je u obje grupe oboljelih te u zdravih osoba povezana sa nikotinskom ovisnosti.

### **2.2. Opći i specifični ciljevi**

Opći cilj ovog rada je istražiti povezanost anhedonije sa kliničkim obilježjima u osoba sa MDD te istražiti učestalost anhedonije i njezinu povezanost sa nikotinskom ovisnošću u osoba sa MDD, shizofrenijom i u kontrolnoj skupini.

Specifični ciljevi su

a) U promatranju samo pacijenata s MDD:

1. Utvrditi korelaciju anhedonije i kliničkih obilježja (težine depresivne epizode, akutne i ranije suicidalnosti, ukupne doze antidepresiva te uzimanja antipsihotika)
2. Utvrditi korelaciju nikotinske ovisnosti i težine depresivne epizode

b) U svih ispitanika:

1. Usporediti učestalost anhedonije između tri skupine ispitanika (bolesnici sa MDD, bolesnici sa shizofrenijom, kontrolna skupina)
2. Istražiti povezanost anhedonije i nikotinske ovisnosti u tri skupine ispitanika

### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1. Ispitanici**

U istraživanje je uključeno 178 osoba oboljelih od depresivnog poremećaja. Uključni kriteriji su bili: osobe s dijagnozom depresije, prema 10. međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB10), potvrđenog od strane psihijatra; stariji od 18 godina, pacijenti na terapiji antidepresivima te koji su pristali sudjelovati u istraživanju. Isključni kriteriji su bili: prisustvo iz kruga shizofrenije, poremećaja sličnih shizofreniji i sumanutih stanja, intelektualnih teškoća te težih kognitivnih smetnji koje otežavaju razumijevanje postavljenih pitanja, kao i zlouporaba alkohola ili droga u posljednja tri mjeseca.

Istraživanje je provedeno u razdoblju od srpnja 2018. do ožujka 2019.godine, u Klinici za psihijatriju KBC-a Zagreb. Dio ispitanika u to je vrijeme bio hospitaliziran, dok se dio liječio ambulantno ili u sustavu dnevne bolnice, gdje su i intervjuirani.

Ispitanici su upoznati s temom i načinom provođenja istraživanja, potencijalnim rizicima i prednostima sudjelovanja te su potpisali informirani pristanak. Primjerak informiranog pristanka, kao i cjelokupno provođenje istraživanja odobrilo je 18.srpnja, 2018. Etičko povjerenstvo KBC-a Zagreb; broj odobrenja 02/21 AG.

#### **3.2. Metode**

Sa ispitanicima je proveden psihijatrijski intervju tijekom kojeg su zabilježeni sociodemografski podaci te su primijenjeni sljedeći upitnici:

Sociodemografski upitnik sastavljen je za ovo istraživanje. Uz pitanja o sadašnjoj bolesti (dob javljanja prvih simptoma, tijek bolesti i liječenje) uključivao je i ciljane dijelove obiteljske (hereditet somatskih i psihičkih bolesti, povijest suicidalnog ponašanja u obitelji) i socijalne anamneze (stručna sprema, radni status, obiteljski status; konzumacija alkohola, droga i pušenje). Prema prikupljenim podacima, ispitanici su svrstani u različite kategorije na temelju kojih su analizirani. Korištene doze antidepresiva konvertirane su u ekvivalentne doze fluoksetina (28) da bi se mogle uspoređivati, pri čemu je korištena Tablica 2.

Tablica 2 - Ekvivalenti fluoksetina

Antidepresiv	Ekvivalent doze od 40 mg fluoksetina
Fluoksetin	40 mg
Paroksetin	34 mg
Agomelatin	53.2 mg
Amitriptilin	122 mg
Bupropion	348 mg
Escitalopram	18 mg
Fluvoksamin	143 mg
Maprotilin	118 mg
Reboksetin	11.5 mg
Mirtazapin	50.9 mg
Sertralin	98.5 mg
Trazodon	401.4 mg
Venlafaksin	149.4 mg
Duloksetin*	90 mg
Tianeptin*	37.5 mg

\*Budući duloksetin i tianeptin nisu navedeni u Hayasaka i sur, 2015, a nigdje u literaturi se ne navodi fluoksetinski ekvivalent za ove antidepresivi, koristili smo njihove prosječne doze kao približni ekvivalent 40 mg fluoksetina

Montgomery-Asbergova ocjenska ljestvica za depresiju (engl. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MADRS) (29) sastoji se od 10 pitanja koja se odnose na izraženost tipičnih simptoma depresije (smanjen apetit, insomnia, gubitak koncentracije, malaksavost, suicidalnost itd.), a svaki odgovor nosi od 0 do 6 bodova. Maksimalan mogući postignuti broj bodova je 60, a rezultati se interpretiraju na sljedeći način: 0-6 odsustvo simptoma, 7-19 blaga, 20-34 umjerena i više od 34 teška depresivna epizoda. Smatra se osjetljivom na promjenu zbog čega se često koristi u kliničkim farmakološkim studijama za evaluaciju ishoda liječenja (3).

Ispitanici su zatim zamoljeni da ispune dvije samoocjenske ljestvice za procjenu anhedonije: Revidirana ljestvica za procjenu socijalne anhedonije (engl. revised Social Anhedonia Scale; RSAS) i Revidirana ljestvica za procjenu fizičke anhedonije (engl. revised Physical Anhedonia Scale; RPAS) (9). Skala fizičke anhedonije (FA) sastoji se od 61 točno/netočno pitanja o uživanju u glazbi, hrani, vježbanju, prirodi; dok je skala socijalne anhedonije (SA) od 40 pitanja fokusirana na sklonost ostvarivanja bliskih odnosa. Odgovori ispitanika uspoređuju se s „ispravnim“ odgovorima, a rezultat se izražava kao broj „nesipravnih“ odgovora (30).

Za prisutnost anhedonije su korištene sljedeće „cut-off“ vrijednosti: za fizičku anhedoniju, anhedonija je prisutna kod ukupnog rezultata iznad 20 za žene i iznad 28 za muškarce; za socijalnu je anhedonija prisutna kod ukupnog rezultata iznad 16 za žene i 20 za muškarce (30).

Osim navedenog, pušači su ispunili i Fagerstrom upitnik ovisnosti o nikotinu (engl. Fagerstrom Test for Nicotine Dependence; FTND) (31). Test se sastoji od 6 pitanja s različitim mogućim brojem bodova. Maksimalan mogući rezultat je 10 bodova što označava vrlo visoku ovisnost, dok manji broj bodova podrazumijeva nižu razinu ovisnosti.

### **3.3. Dodatni materijali**

Rezultati dobiveni istraživanjem na oboljelima od depresivnog poremećaja uspoređeni su sa rezultatima druge dvije skupine, koje su prikupili drugi istraživači.

U okviru projekta „Pokazatelji terapijskog odgovora u shizofreniji“ BM106, upitnik ovisnosti o nikotinu te skale fizičke i socijalne anhedonije ispunili su i pacijenti oboljeli od shizofrenije (N=207).

U DZ „Slavonski Brod“ uključena je skupina osoba koje nisu liječene radi psihijatrijskih poremećaja (kontrolna skupina) (N=199), koja je također ispunila skale FA i PA te upitnik ovisnosti o nikotinu.

## 4. REZULTATI

Rezultati ovog istraživanja prikazani su u dva dijela.

1. Prvi dio se odnosi samo na pacijente s depresijom te prikazuje korelacije fizičke i socijalne anhedonije sa kliničkim obilježjima depresivnog poremećaja (težinom depresije, prisutnošću ranijih pokušaja suicida te aktualnom suicidalnošću) i obilježjima farmakoterapije (ukupnim dozama antidepresiva te prisutnošću dodatne terapije antipsihotikom).
2. Drugi dio prikazuje usporedbu prisutnosti i težine fizičke i socijalne anhedonije sa težinom nikotinske ovisnosti između tri skupine (pacijenata s MDD, pacijenata sa shizofrenijom te kontrolne skupine).

### 4.1. Depresija

Demografski i klinički podaci 178 analiziranih ispitanika s MDD, koji su uključivali 50 muškaraca i 128 žena, prikazani su u Tablici 3 kao medijan i interkvartilni raspon (25.a i 75.a percentila). U ispitivanoj skupini fizička je anhedonija bila prisutna u 82 osobe (46,1%), determinirana kao broj bodova veći od 20 za žene i 28 za muškarce na skali RPAS za fizičku anhedoniju, dok je socijalna anhedonija bila dijagnosticirana u 74 ispitanika (41,6%) koji su ostvarili broj bodova veći od 16 za žene i 20 za muškarce na skali RSAS za socijalnu anhedoniju. Prosječna doza antidepresiva iskazana kao ekvivalent doza fluoksetina iznosila je 26,7 mg, dok je malo više od polovice (53,4%) pacijenata uz to imalo i antipsihotike (AP) kao dodatnu terapiju. Čak 28,1% oboljelih od depresije je barem jednom pokušalo suicid, a aktualna suicidalnost mjerena je kao broj bodova na MADRS pitanju broj 10.

*Tablica 3 – Demografski i klinički podaci ispitanika s MDD. Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)*

Dob	54 (50-60)
MADRS	20 (14-28)
MADRS 10	1 (0-2)
Fizička anhedonija FA	22 (15-28)
Socijalna anhedonija SA	15 (10-21)
Ekvivalent doze fluoksetina (mg)	26.7 (20.3-40.0)
FTND	5 (3-7)
Trajanje bolesti (god)	12 (4-22)

Normalnost distribucije numeričkih podataka ispitivana je Kolmogorov-Smirnov testom. S obzirom da su podaci odstupali od normalne distribucije, svugdje je korištena neparametrijska inačica statističkog testa. Utjecaj spola, prisutnosti antipsihotika kao dodatne terapije te raniji pokušaj suicida na težinu depresije, FA, SA te na terapijsku dozu antidepresiva mjereno je Mann-Whitneyevim testom rangova

pri čemu se p-vrijednost  $<0,05$  smatrala statistički značajnom razlikom između ispitivanih grupa. Kod značajnih rezultata, prikazana je i U vrijednost testa.

Muškarci i žene nisu se međusobno razlikovali niti u ukupnom broju bodova na MADRS-u ( $p=0,866$ ), FA ( $p=0,450$ ), SA ( $p=0,852$ ) niti u dozama antidepresiva ( $p=0,817$ ). Međutim, broj bodova na FA ( $U=2508,0$ ;  $p=0,025$ ), SA ( $U=2295,0$ ;  $p=0,003$ ), iako ne i na MADRS-u ( $p=0,081$ ) bila je značajno veća kod osoba koje su pokušale počinuti suicid. Terapijska doza prikazana kao ekvivalent doze fluoksetina nije bila značajno različita ( $p=0,734$ ) između ispitanika koji su imali pokušaj suicida u anamnezi u usporedbi s onima koji nisu. U slučaju prisutnosti AP, jedino je MADRS bio značajno različit između ispitanika koji su primali samo antidepresiv (AD) od onih koji su primali AD+AP pri čemu su značajno viši broj bodova imali pacijenti s kombiniranom terapijom ( $U=3001,0$ ;  $p=0,006$ ), dok se težina FA ( $p=0,111$ ) i SA ( $p=0,067$ ) nije razlikovala između ove dvije skupine.

Nadalje, kako bi se istražila povezanost prisutnosti obje anhedonije (FA i SA) sa suicidalnošću, kao mjeru aktualne suicidalnosti koristio se broj bodova na pitanju broj 10 ocjenske ljestvice MADRS (suicidalne misli). Pri tome se također koristio Mann-Whitneyev test rangova koji je pokazao značajne razlike u broju bodova na MADRS-10 između ispitanika obzirom na prisutnost FA, odnosno SA. Osobe koje su imale FA ( $U=3130,0$ ;  $p=0,012$ ), odnosno SA ( $U=2550,0$ ;  $p=4,2E-5$ ), imale su značajno veći broj bodova na MADRS-10 od osoba koje nisu, pri čemu su naglašenije bile razlike kod socijalne anhedonije.

Ovi su se rezultati potvrdili Spearmanovim testom korelacije rangova (Tablica 4) kojim se testirala povezanost broja bodova na MADRS-10 te ukupnog broja bodova na FA i SA, pri čemu je utvrđen visok stupanj pozitivne korelacije između MADRS-10 i težine obje anhedonije.

*Tablica 4 - Ovisnost aktualne suicidalnosti i težine fizičke te socijalne anhedonije mjerena Spearmanovim testom korelacije rangova*

<b>MADRS-10 ~</b>	<b>FA</b>	<b>SA</b>
Spearmanov koeficijent korelacije ( $\rho$ )	0,241	0,372
p-vrijednost	0,001	3,2E-7

Konačno, Spearmanov test korelacije rangova korišten je za procjenu povezanosti nikotinske ovisnosti (FTND) i težine simptoma depresije (MADRS) pri čemu je jačina ovisnosti o nikotinu značajno rasla s težinom depresivnih simptoma ( $\rho=0,226$ ;  $p=0,037$ ).

#### 4.2. Transdijagnostički pristup

Ukupan broj ispitivanih osoba na kojima se testirala povezanost nikotinske ovisnosti i težina anhedonije bio je 584, od čega 178 ranije spomenutih oboljelih od depresije, 207 s dijagnozom shizofrenije i 199 zdravih osoba. Demografski i klinički podaci ispitanika podijeljenih po dijagnozi prikazani su u Tablici 5 i 6

Tablica 5 - Demografski i klinički podaci ispitanika podijeljenih po dijagnozi

Dijagnoza		Zdravi		Depresija		Shizofrenija	
		N	%	N	%	N	%
Spol	Muškarci	76	38,2%	50	28,1%	126	60,9%
	Žene	123	61,8%	128	71,9%	81	39,1%
	Ukupno	199	100%	178	100%	207	100%
Obitelj	Sam	27	13,6%	25	14,1%	31	15,0%
	Obitelj	172	86,4%	152	85,9%	175	85,0%
	Ukupno	199	100%	177	100%	206	100%
Pušenje	Nepušači	106	53,3%	93	52,2%	117	56,5%
	Pušači	93	46,7%	85	41,8%	90	43,5%
	Ukupno	199	100%	178	100%	207	100%
Ovisnost o nikotinu (FTND)	Vrlo niska	22	23,7%	19	22,4%	7	7,8%
	Niska	38	40,9%	20	23,5%	19	21,1%
	Umjerena	11	11,8%	7	8,2%	14	15,6%
	Visoka	17	18,3%	24	28,2%	29	32,2%
	Vrlo visoka	5	5,4%	15	17,6%	21	23,3%
Ukupno	93	100%	85	100%	90	100%	
Prisutnost FA	Ne	161	83,4%	96	53,9%	157	75,8%
	Da	32	16,6%	82	46,1%	50	24,2%
	Ukupno	193	100%	178	100%	207	100%
Prisutnost SA	Ne	172	88,2%	104	58,4%	174	84,1%
	Da	23	11,8%	74	41,6%	33	15,9%
	Ukupno	195	100%	178	100%	207	100%

Razlike u ovisnosti o nikotinu te prisutnosti FA i SA između dijagnostičkih skupina, testirane su  $\chi^2$  testom pri čemu se p-vrijednost  $<0,05$  smatrala statistički značajnom. One skupine koje su najviše doprinijele statistički značajnoj razlici s obzirom na testirane varijable dodatno su naglašene vrijednostima standardiziranih reziduala (st.rez).

Iz tablice 5 vidljivo je da je udio nepušača bio podjednak unutar sve tri skupine: 53,3% u zdravoj kontroli, 52,2% kod bolesnika s MDD te 56% kod oboljelih od shizofrenije.

Unutar skupine pušača, stupanj nikotinske ovisnosti značajno se razlikovao između dijagnostičkih grupa ( $p=1,5E-4$ ), pri čemu je najveći udio osoba s vrlo visokom ovisnosti (8-10 bodova na FTND) bio u skupini shizofrenih pacijenata (23,3%; st.rez=1,9), dok ih je najmanje bilo kod zdravih (5,4%; st.rez=-2,4). Depresivni pacijenti su imali postotak vrlo visoke ovisnosti o nikotinu između ove dvije



skupine (17,6%). Nadalje, najmanje ispitanika s vrlo niskom ovisnošću bilo je u skupini shizofrenih pacijenata (7,8%, st.rez=-2,3), dok su depresivni i zdravi ispitanici imali otprilike podjednak udio (22,4% i 23,7%).

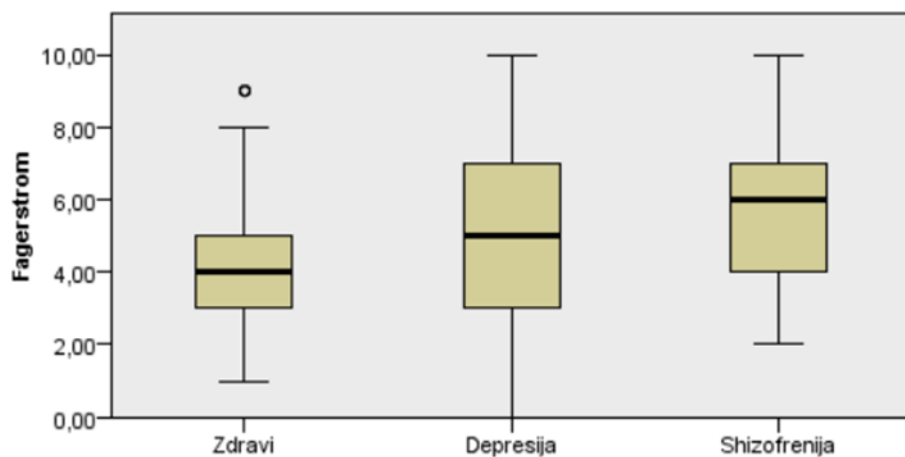
Prisutnost fizičke ( $p=6,0E-10$ ) i socijalne ( $p=1,3E-12$ ) anhedonije također se razlikovala između triju grupa na vrlo visokom stupnju statističke značajnosti. Prisutnost fizičke anhedonije bila je najveća kod depresivnih pacijenata (46,1%, st.rez=4,4), a najmanja kod zdravih (16,6%, st.rez=-3,1). Sukladno tome, i socijalna anhedonija bila je najčešće prisutna kod depresivnih (41,6%, st.rez=5,4), a najrjeđe kod zdravih (11,8%, st.rez=-3,1). Udio fizičke i socijalne anhedonije u shizofrenih pacijenata bio je 24.2%, odnosno 15.9%.

*Tablica 6 - Demografski i klinički podaci triju dijagnostičkih grupa prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)*

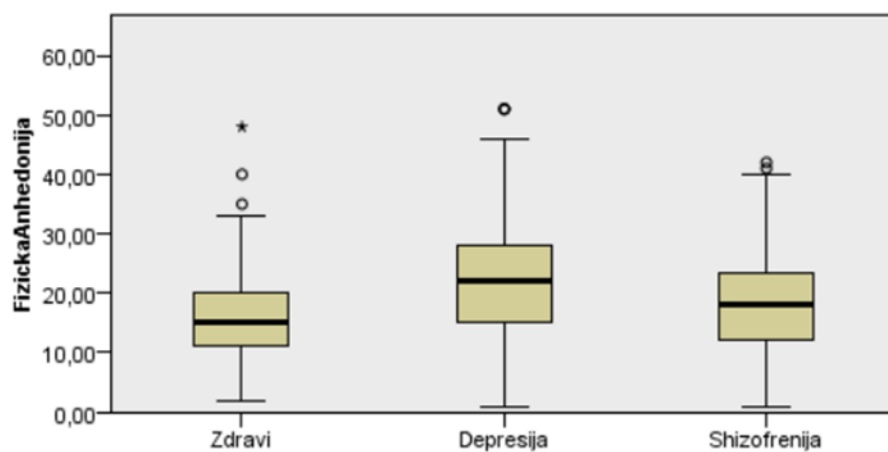
	<b>Zdravi</b>	<b>Depresija</b>	<b>Shizofrenija</b>
Dob	42 (33-53)	54 (50-61)	44 (36-52)
FTND	4 (3-5)	5 (3-7)	6 (4-7)
FA	15 (11-20)	22 (15-28)	18 (12-24)
SA	10 (7-14)	15 (10-21)	12 (7-17)

Kruskal Wallis test pokazao je vrlo značajne razlike između triju grupa u težini FA ( $H=37,3$ ;  $df=2$ ;  $p=8,0E-9$ ), SA ( $H=46,3$ ;  $df=2$ ;  $8,9E-11$ ) i ovisnosti o nikotinu ( $H=24,5$ ;  $df=2$ ;  $p=4,9E-6$ )

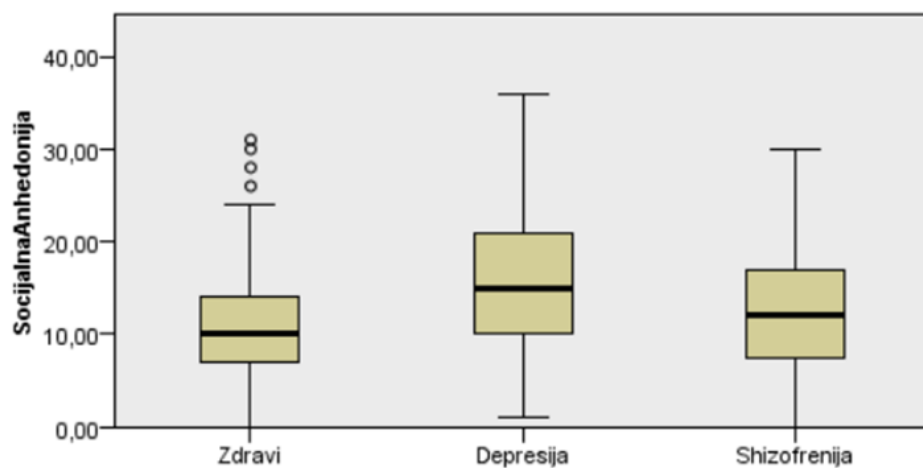
Post-hoc Dunnov test pokazao je da osobe sa shizofrenijom imaju značajno viši ukupan zbroj bodova na Fagerstorm testu od osoba s depresijom ( $p=0,033$ ) i zdravih ispitanika ( $p=3,0E-7$ ), dok se depresivni i zdravi ispitanici statistički ne razlikuju (Slika 1). Kod fizičke i socijalne anhedonije, sve grupe se statistički razlikuju između sebe; tako osobe sa depresijom imaju značajno najviši stupanj fizičke i socijalne anhedonije, potom osobe sa shizofrenijom, dok značajno najniži imaju zdravi (Slika 2 i Slika 3).



Slika 1 - Razlike u broju bodova na FTND između različitih dijagnostičkih skupina



Slika 2 - Razlike u broju bodova na skali fizičke anhedonije između različitih dijagnostičkih skupina



Slika 3 - Razlike u broju bodova na skali fizičke anhedonije između različitih dijagnostičkih skupina

Za ispitivanje ovisnosti ukupnog broja bodova na FTND kod pušača te težine fizičke i socijalne anhedonije korišten je Spearmanov test korelacije rangova, pri čemu se kontroliralo za učinak dijagnoze, što je prikazano u Tablici 7. Veći stupanj ovisnosti o nikotinu povezan je sa težim simptomima fizičke i socijalne anhedonije neovisno o dijagnostičkoj skupini.

*Tablica 7 - Povezanost težine ovisnosti o nikotinu (FTND) s težinom fizičke (FA) i socijalne (SA) anhedonije mjerena Spearmanovi testom korelacije rangova i korigirana za utjecaj dijagnoze*

<b>FTND ~</b>	<b>FA</b>	<b>SA</b>
Spearmanov koeficijent korelacije ( $\rho$ )	0,254	0,256
p-vrijednost	7,5E-5	3,2E-5

## 5. RASPRAVA

### 5.1. Odnos anhedonije i kliničkih obilježja depresije

#### *Anhedonija i težina depresivne epizode, uzimanje antipsihotika i doze antidepresiva*

Težina depresivne epizode bila je u pozitivnoj korelaciji sa prisutnošću, kao i težinom FA i SA. Takav rezultat smo i očekivali, obzirom da je anhedonija jedan od glavnih simptoma depresije, te se poklapa sa dosadašnjom literaturom (27) i potvrđuje dio hipoteze ovog istraživanja. Nadalje, utvrđena je i pozitivna korelacija prisutnosti AP u terapiji, s težinom depresivne epizode. S obzirom da težina depresivne epizode korelira s anhedonijom i prema našim rezultatima i prema literaturi (27), a anhedonija se smatra i nuspojavom AP (14) očekivali smo pronaći i korelaciju anhedonije i prisutnosti AP u terapiji. Međutim, ta korelacija ovim istraživanjem nije pronađena. Učinak AP na anhedoniju istraživao je uglavnom u animalnim modelima. Pri tom je aripiprazol pokazao učinak ublažavanja anhedonije u štakora (32), ali i u pacijenata sa shizofrenijom (33). Malobrojne kliničke studije pokazuju da učinak antipsihotika na anhedoniju nije jedinstven, te ovisi o vrsti (33) i dozi antipsihotika (34). Tako kvetiapin u nižim dozama ublažava, a u višim dozama pogoršava anhedoniju (34). Zanimljivo, nismo uspjeli pronaći niti jednu studiju koja bi istraživala učinak antipsihotika na anhedoniju u osoba s MDD. Jedna studija je utvrdila smanjenje anhedonije u osoba s bipolarnom depresijom tijekom liječenja aripiprazolom (35). Većina pacijenata u našem istraživanju je od antipsihotika dobivala upravo aripiprazol, a ostali uglavnom male doze kvetiapina i olanzapina (nije prikazano u rezultatima), te pretpostavljamo da iz ovog razloga osobe koje su dobivale i antipsihotik nisu imale češće anhedoniju u odnosu na sobe koje ga nisu dobivale.

Nadalje, nije potvrđena ni korelacija anhedonije i ukupne doze antidepresiva. S jedne strane, viša doza antidepresiva upućivala bi na težu depresivnu epizodu, a time i viši stupanj anhedonije (27); s druge strane upravo bi ta viša doza trebala bolje kupirati simptome, a time i sniziti stupanj anhedonije. Ovim kontradiktornim pojavama možemo djelomično objasniti izostanak korelacije. Za razliku od AP, ima mnogo istraživanja učinka antidepresiva na anhedoniju. Nedavna meta-analiza je pokazala da je veća anhedonija na početku pokazatelj lošijeg učinka antidepresiva, odnosno, manje razlike prema placebo (36). Iako antidepresivi imaju povoljan učinak na anhedoniju, nigdje nismo pronašli povećava li se učinak na anhedoniju s dozom antidepresiva.

#### *Anhedonija i suicidalnost*

Iz literature je poznata povezanost anhedonije i suicidalnih ideja (17), koja je potvrđena i našim istraživanjem. Promatrajući stupanj anhedonija u usporedbi sa suicidalnim idejama, dobivamo vrlo značajnu korelaciju. Pritom je odnos naglašeniji kod socijalne anhedonije, u odnosu na fizičku. U

literaturi je također naglašen nedavni gubitak interesa za druge ljude (osnovno obilježje socijalne anhedonije) kao poseban rizični faktor za suicidalnost (18). Međutim nedostaju istraživanja odnosa anhedonije s ranijim pokušajima suicida. Našli smo jedno istraživanje anhedonije, mjerene SHAPS ljestvicom, u izvanbolničkoj populaciji psihijatrijskih pacijenata, koje nije utvrdilo povezanost ranijih pokušaja suicida s anhedonijom (26). Međutim, ova je studija, za razliku od naše, zajedno analizirala pacijente s vrlo različitim dijagnozama (26). Našim je istraživanjem po prvi put utvrđena značajno češća FA i SA u osoba sa MDD koje su pokušale suicid, u odnosu na one koji nisu. To znači da se anhedonija povezuje ne samo s aktualnom, nego i sa ranijom suicidalnošću. Ima dokaza da su anhedonija i suicidalnost i etiološki povezani. Naime, dok je odavno poznato da osobe sa stresnim događajima u djetinjstvu imaju višestruko veću vjerojatnost pokušaja suicida od onih bez takvih događaja (37), nedavna pretklinička studija je pokazala da stresne okolnosti u ranoj životnoj dobi uzrokuju tešku anhedoniju u kasnijem životu, što se posebice odnosi na socijalne interakcije (38). Budući da je anhedonija čest rezidualni simptom, te prema nekim autorima i trajno obilježje ličnosti (engl. „trait construct“) (18), naši rezultati o povezanosti anhedonije i sa ranijom, kao i s aktualnom suicidalnošću, ukazuju da ovom simptomu treba posvetiti veliku pozornost. Osobe koje imaju anhedoniju, posebice koja loše reagira na terapiju, treba pažljivo pratiti da bi se na vrijeme prepoznala suicidalnost i spriječila njezine komplikacije. Naime, anhedonija je i prospektivno bila povezana sa suicidalnim ponašanjem (26).

#### *Povezanost nikotinske ovisnosti i težine depresivne epizode*

S obzirom da oboljeli od MDD češće konzumiraju nikotin i imaju viši stupanj ovisnosti (39) u odnosu na opću populaciju, kao dodatni cilj postavili smo istražiti ima li povezanosti između ukupne težine depresivnih simptoma i nikotinske ovisnosti. Naime, dok je mnogo istraživanja uspoređivalo povezanost prisutnosti dijagnoze depresije i/ili depresivnih simptoma u raznim populacijama s pušenjem (39), manje je podataka o povezanosti težine depresije i stupnja nikotinske ovisnosti (40). Našim istraživanjem je potvrđena pozitivna korelacija spomenutih varijabli, što je u skladu s rezultatima drugih autora (40), te pretpostavkom baziranoj na teoriji samopomoći konzumiranjem nikotina (14).

## **5.2. Usporedba anhedonije u pacijenata s MDD, shizofrenijom i u kontrolnoj skupini**

#### *Učestalost anhedonije u pacijenata s MDD, shizofrenijom i u kontrolnoj skupini*

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je najveća učestalost anhedonije u osoba s MDD, zatim u pacijenata sa shizofrenijom te najniža u kontrolnoj skupini, što se slaže s rezultatima većine drugih studija (41) (42). Tako su u istraživanju provedenom u Velikoj Britaniji pacijenti s MDD imali viši rezultat na Snaith-Hamilton ljestvici ugone (engl. Snaith-Hamilton Pleasure Scale; SHAPS), koji ukazuje na viši stupanj anhedonije, od pacijenata sa shizofrenijom i zdrave populacije (42).

Istraživanje provedeno u Kini na velikom broju ispitanika pokazalo je da su osobe s MDD imale viši stupanj konzumacijske i anticipatorne anhedonije, mjerene tako što su ispitanici ispunili Ljestvicu iskustva trenutačne ugone (engl. Temporal Experience of Pleasure Scale; TEPS), od pacijenata sa shizofrenijom (41). Pronašli smo dvije studije s kojima se naši rezultati ne poklapaju. One nisu pokazale višu učestalost anhedonije u pacijenata s MDD u odnosu na pacijente sa shizofrenijom, već samo da obje skupine pacijenata imaju visoku učestalost anhedonije (43) (44). Mogući razlog tome je da učestalost anhedonije raste s dobi u pacijenata s MDD (45), a kod osoba sa shizofrenijom ostaje ista kroz duži period (46). U našem istraživanju medijan dobi za osobe s MDD bio je 54 godine, a za pacijente sa shizofrenijom 44 godine, te je moguće da je razlika u godinama doprinijela višoj anhedoniji u pacijenata s MDD.

#### *Povezanost anhedonije i nikotinske ovisnosti u pacijenata s MDD, shizofrenijom i kontrolnoj skupini*

Analizirajući podatke, dokazali smo da je veći zbroj bodova na FTND povezan s većom učestalošću fizičke i socijalne anhedonije u sve tri grupe ispitanika. Valja naglasiti kako je ovaj rezultat potvrđen i kad se kontroliralo za učinak dijagnoze. Tako smo dokazali da postoji vrlo slična korelacija između anhedonije i težine nikotinske ovisnosti neovisno o dijagnozi.

Dosadašnja istraživanja dokazala su kompleksu poveznicu između nikotinske ovisnosti i anhedonije. Prema pretkliničkim studijama, visoke doze nikotina jače aktiviraju sustav nagrade nego niže doze, čime se povećava rizik od nastanka ovisnosti, te je to jedno od mogućih objašnjenja poveznice nikotinske ovisnosti i anhedonije (21).

Uspoređujući stupanj anhedonije u pušača i nepušača u općoj populaciji, na temelju BDI skale utvrđeno je da pušači imaju viši stupanj anhedonije od nepušača (23). Međutim, navedena studija, kao i druge, isključila je osobe s poremećajima raspoloženja i one sa simptomima psihoze (23). Također, većina studija uzela je u obzir samo pušače koji puše 10 ili više cigareta na dan, time isključujući iz analize nepušače i osobe koje puše povremeno i imaju niži stupanj ovisnosti o nikotinu (47).

Pretražujući literaturu, nismo uspjeli pronaći studije koje bi istraživale navedenu povezanost istodobno u bolesnika s MDD, shizofrenijom te u zdravoj populaciji; što ovom istraživanju daje posebnu vrijednost.

### **5.3. Ograničenja istraživanja**

Budući da su naši su pacijenti bili hospitalizirani, ili boravili u sustavu dnevnih bolnica, te je značajan dio njih vjerojatno bio i terapijski rezistentan, upitna je generalizacija dobivenih rezultata na ambulantnu populaciju osoba sa MDD, posebice onih koji nikada nisu bili hospitalizirani.

Ograničavajući faktor u tumačenju rezultata je i činjenica da smo za mjerenje stupnja anhedonije koristili standardne skale koje ne razlikuju dva aspekta anhedonije (anticipatorni i konzumacijski) o kojima se u novije vrijeme govori, nego su usmjerene uglavnom na konzumacijsku ugodu. Potvrđeni su navodi literature da je u upravo konzumacijska anhedonija izraženija u osoba s MDD (12), ali ne možemo govoriti o razlikama u anticipatornoj anhedoniji.

Također, valja napomenuti kako ne možemo govoriti o uzročno-posljedičnoj vezi anhedonije i nikotinske ovisnosti pošto se ovdje radi o presječnom istraživanju, već samo o povezanosti anhedonije i nikotinske ovisnosti. Ograničavajući faktor studije je i to što se anhedonija mijenja pod utjecajem lijekova, a svi pacijenti nemaju jednaku terapijsku dozu. Drugim riječima, ne znamo puše li osobe sa težom anhedonijom više ili viša ovisnost o nikotinu smanjuje učinak antidepresiva na anhedoniju. Dodatni limitirajući faktor je i to što to nije korišten objektivni parametar za procjenu nikotinske ovisnosti (npr. koncentracija metabolita nikotina ili ugljičnog monoksida u krvi), već su pušači sami ispunjavali test ovisnosti o nikotinu te su na temelju rezultata svrstani u kategorije težine ovisnosti o nikotinu.

Ovo istraživanje ima i nekoliko prednosti. Najprije, istraživanje je provedeno na velikom uzorku, za razliku od dosadašnjih istraživanja. Prednost našeg istraživanja je i da su istodobne istražene tri različite populacije na istom teritoriju. Naime, ustanovljene su velike kulturološke razlike u učestalosti i težini anhedonije (48) te je teško uspoređivati studije provedene u različitim sredinama. Istraživanje je također provedeno na relativno homogenom uzorku osoba sa MDD koji su imali jednake uvjete pušenja. Naime, u Hrvatskoj je u psihijatrijskim ustanovama zakonom dozvoljena prostorija za pušenje, te naši pacijenti nisu imali apstinencijskih tegoba. Ovo je izrazito važno, budući da su istraživanja pokazala da se težina anhedonije povećava ubrzo nakon pojave simptoma apstinencije. Ocjenu težine depresivnih simptoma radila su samo dva istraživača (studentice LŠ i DJ), koje su bile zajedno educirane i uvježbane za korištenje MADRS ljestvice, te su svi pacijenti procijenjeni na jednak način.

## 6. ZAKLJUČCI

U oboljelih od depresije stupanj fizičke i socijalne anhedonije povezan je sa težinom depresivne epizode. Osim toga, ovim je istraživanjem potvrđena korelacija anhedonije i aktualne suicidalnosti, te dokazana povezanost anhedonije s ranijim pokušajima suicida. Stoga osobe s izraženom anhedonijom trebaju dobiti posebnu pažnju u kliničkom radu kako bi se na vrijeme prepoznala suicidalnost.

Iako prisutnost antipsihotika u terapiji korelira s težinom depresivne epizode, nije dokazana povezanost anhedonije s prisutnosti antipsihotika, kao ni s ukupnom dozom antidepresiva. Potrebna su longitudinalna istraživanja usmjerena na učinak farmakoterapijskih, te drugih načina liječenja, na anhedoniju.

Najveća prevalencija i stupanj fizičke i socijalne anhedonije dokazani su u pacijenata s MDD, slijede oboljeli od shizofrenije, dok su u zdravih ispitanika najmanja i prevalencija i stupanj anhedonija. Ovakvi rezultati potvrđuju anhedoniju kao jednu od glavnih simptoma MDD, ali ukazuju i na njezinu prisutnost kod shizofrenije.

Nadalje, ovo istraživanje dalo je snažne dokaze o povezanosti između fizičke i socijalne anhedonije i težine nikotinske ovisnosti, neovisno o dijagnozi. Ti dokazi mogu biti od izrazite koristi u određivanju plana terapije u pacijenata sa anhedonijom i nikotinskom ovisnošću. Također, terapija usmjerena na smanjenje stupnja anhedonije mogla bi biti korisna kod ovisnika o nikotinu u procesu odvikavanja od pušenja.



## 7. ZAHVALE

Zahvaljujemo se doc.dr.sc. Marini Šagud , za velikodušno pruženu priliku za sudjelovanje u ovom projektu, za svu pomoć, savjete i znanje koje nam je prenijela te vrijeme koje je odvojila za mentoriranje ovog istraživanja.

Nadalje, zahvaljujemo se

Luciji Tudor, doktorand-asistent, u Zavodu za molekularnu medicinu, laboratorij za molekularnu neuropsihijatriju; Institut "Ruđer Bošković", za učinjenu statistiku

Prof. dr. sc. Neli Pivac, voditeljici laboratorija za molekularnu neuropsihijatriju; Institut „Ruđer Bošković“, za pomoć pri tumačenju statističke obrade

Dr. Zoranu Madžaracu, Klinika za Psihijatriju, KBC Zagreb, za ustupanje podataka bolesnika sa shizofrenijom

Prof. dr. sc. Almi Mihaljević Peleš, predstojnici Klinike za Psihijatriju KBC Zagreb, za podršku kod provedbe istraživanja u Klinici za Psihijatriju KBC Zagreb

Dr. Ivani Stefanović, specijalizantici dječje psihijatrije Opće bolnice „Dr. Josip Benčević“ u Slavanskom Brodu, za organizaciju i provedbu istraživanja anhedonije kod kontrolne skupine u čekaonicama DZ Slavonski Brod

Doc.dr.sc. Bjanki Vuksan Čusa, Dr. Biljani Kosanović Rajačić, Dr.sc. Suzan Kudlek Mikulić iz Klinike za Psihijatriju, KBC Zagreb, te dr. Ivoni Šimunović Filipčić iz Klinike za Psihološku medicinu, KBC Zagreb, za unos podataka o kontrolnoj skupini u bazu podataka

te svim liječnicima Klinike za Psihijatriju KBC Zagreb, za upućivanje pacijenata s depresijom.

## 8. POPIS LITERATURE

1. Mihaljević-Peješ A, Šagud M. Kako prepoznamo i dijagnosticiramo unipolarnu i bipolarnu depresiju? In: Mihaljević-Peješ A, Šagud M, editors. Antidepresivi u kliničkoj praksi. 1. Zagreb: Zagreb; 2018. p. 1–12.
2. Mihaljević-Peješ A, Šagud M, Nela P. Depresija i plastičnost. In: Mihaljević-Peješ A, Šagud M, editors. Antidepresivi u kliničkoj praksi. 1. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p. 29–32.
3. Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Uzun S, Makarić G. Suvremena klasifikacija depresije i mjerni instrumenti. *Medicus*. 2004;13(1):19–29.
4. Dražen B, Vlado J, Vesna M. Shizofrenija i srodni poremećaji. In: Dražen B, Vlado J, Vesna M, editors. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. p. 142–59.
5. Mihaljević-Peješ A, Šagud M. Klinička obilježja i dijagnoza psihotičnih poremećaja. In: Mihaljević-Peješ A, Šagud M, editors. Klinička primjena antipsihotika. 1. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. p. 1–11.
6. Richter J, Hesse K, Schreiber L, Burmeister CP, Eberle MC, Eckstein KN, et al. Evidence for two distinct domains of negative symptoms: Confirming the factorial structure of the CAINS. *Psychiatry Res*. 2019;271(December 2018):693–701.
7. Kollias CT, Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Stamouli S, Margariti M, Petridou E. Association of physical and social anhedonia with depression in the acute phase of schizophrenia. *Psychopathology*. 2008;41(6):365–70.
8. Rahim T, Rashid R. Comparison of depression symptoms between primary depression and secondary-to-schizophrenia depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017;21(4):314–7.
9. Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML. Scales for physical and social anhedonia. *J Abnorm Psychol*. 1976 Aug 1;85(4):374–82.
10. Gotlib IH, Whitmer AJ, Furman DJ, Thompson RJ, Mata J, Wu H. Anticipatory and consummatory pleasure and displeasure in major depressive disorder: An experience sampling study. *J Abnorm Psychol*. 2016;126(2):149–59.
11. Sherdell L, Waugh CE, Gotlib IH. Anticipatory Pleasure Predicts Motivation for Reward in Major Depression. *J Abnorm Psychol*. 2012;121(1):51–60.
12. Lambert C, Da Silva S, Ceniti AK, Rizvi SJ, Foussias G, Kennedy SH. Anhedonia in depression and schizophrenia: A transdiagnostic challenge. *CNS Neurosci Ther*.

- 2018;24(7):615–23.
13. Szczypiński JJ, Gola M. Dopamine dysregulation hypothesis: the common basis for motivational anhedonia in major depressive disorder and schizophrenia? *Rev Neurosci*. 2018;29(7):727–44.
  14. Blum K. Molecular role of dopamine in anhedonia linked to reward deficiency syndrome RDS and anti-reward systems. *Front Biosci*. 2018;10(2):518.
  15. Mihaljević-Peš A, Šagud M. Mehanizam djelovanja antidepresiva i njihova klasifikacija. In: Mihaljević-Peš A, Šagud M, editors. *Antidepresivi u kliničkoj praksi*. 1. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p. 22.
  16. Freed RD, Mehra LM, Laor D, Patel M, Alonso CM, Kim-Schulze S, et al. Anhedonia as a clinical correlate of inflammation in adolescents across psychiatric conditions. *World J Biol Psychiatry*. 2018;0(0):1–11.
  17. Ducasse D, Loas G, Dassa D, Gramaglia C, Zeppegno P, Guillaume S, et al. Anhedonia is associated with suicidal ideation independently of depression: A meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2018;35(5):382–92.
  18. Winer ES, Nadorff MR, Ellis TE, Allen JG, Herrera S, Salem T. Anhedonia predicts suicidal ideation in a large psychiatric inpatient sample. *Psychiatry Res*. 2014 Aug;218(1–2):124–8.
  19. Dražen B, Vlado J, Vesna M. Ovisnost o drogama. In: Dražen B, Vlado J, Vesna M, editors. *Psihijatrija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. p. 133–5.
  20. Hughes JR, Klemperer EM, Peasley-Miklus C. Possible New Symptoms of Tobacco Withdrawal II: Anhedonia—A Systematic Review. *Nicotine Tob Res*. 2018;1–7.
  21. Geste JR, Levin B, Wilks I, Pompilus M, Zhang X, Esser KA, et al. Relationship Between Nicotine Intake and Reward Function in Rats With Intermittent Short Versus Long Access to Nicotine. *Nicotine Tob Res*. 2019 Apr 8;1–11.
  22. Šagud M, Vuksan BĆ, Jakšić N, Peš AM, Kuzman MR, Pivac N. Smoking in schizophrenia: An updated review. *Psychiatr Danub*. 2018;30:S216–23.
  23. Peechatka AL, Whitton AE, Farmer SL, Pizzagalli DA, Janes AC. Cigarette craving is associated with blunted reward processing in nicotine-dependent smokers. *Drug Alcohol Depend*. 2015;155:202–7.
  24. Stone MD, Audrain-McGovern J, Leventhal AM. Association of anhedonia with adolescent

- smoking susceptibility and initiation. *Nicotine Tob Res.* 2017;19(6):738–42.
25. Šagud M, Vuksan-Ćusa B, Jakšić N, Mihaljević-Peješ A, Živković M, Vlatković S, et al. Nicotine dependence in Croatian male inpatients with Schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2018;18(1):18.
  26. Hawes M, Galynker I, Barzilay S, Yaseen ZS. Anhedonia and suicidal thoughts and behaviors in psychiatric outpatients: The role of acuity. *Depress Anxiety.* 2018 Dec 14;35(12):1218–27.
  27. Craske MG, Meuret AE, Ritz T, Treanor M, Dour HJ. Treatment for Anhedonia: A Neuroscience Driven Approach. *Depress Anxiety.* 2016;33(10):927–38.
  28. Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, Ogawa Y, Takeshima N, Cipriani A, et al. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J Affect Disord.* 2015;180:179–84.
  29. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979 Apr 1;134(4):382–9.
  30. Chapman LJ, Chapman JP. Instructions for authors. University of Wisconsin Madison; 2002.
  31. Heatheron TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom K-O. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Addiction.* 1991 Sep;86(9):1119–27.
  32. Scheggi S, Pelliccia T, Gambarana C, De Montis MG. Aripiprazole relieves motivational anhedonia in rats. *J Affect Disord.* 2018 Feb 1;227:192–7.
  33. Liemburg E, Aleman A, Bous J, Hollander K, Knegtering H. An Open Randomized Pilot Trial on the Differential Effects of Aripiprazole versus Risperidone on Anhedonia and Subjective Well-Being. *Pharmacopsychiatry.* 2011 May 22;44(03):109–13.
  34. Berger GE, Proffitt T-M, McConchie M, Kerr M, Markulev C, Yuen HP, et al. Dosing Quetiapine in Drug-Naive First-Episode Psychosis. *J Clin Psychiatry.* 2008 Nov 30;69(11):1702–14.
  35. Mazza M, Squillacioti MR, Pecora RD, Janiri L, Bria P. Effect of aripiprazole on self-reported anhedonia in bipolar depressed patients. *Psychiatry Res.* 2009 Jan 1;165(1–2):193–6.
  36. Noma H, Furukawa TA, Maruo K, Imai H, Shinohara K, Tanaka S, et al. Exploratory analyses of effect modifiers in the antidepressant treatment of major depression: Individual-participant data meta-analysis of 2803 participants in seven placebo-controlled randomized trials. *J Affect*

- Disord. 2019 May 1;250:419–24.
37. Dube S, F Anda R, J Felitti V, P Chapman D, F Williamson D, H Giles W. Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the life span: findings from the Adverse Childhood Experiences Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;286:3089–3096.
  38. Bolton JL, Ruiz CM, Rismanchi N, Sanchez GA, Castillo E, Huang J, et al. Early-life adversity facilitates acquisition of cocaine self-administration and induces persistent anhedonia. *Neurobiol Stress*. 2018 Feb;8(October 2017):57–67.
  39. Weinberger AH, Kashan RS, Shpigel DM, Esan H, Taha F, Lee CJ, et al. Depression and cigarette smoking behavior: A critical review of population-based studies. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2017 Jul 4;43(4):416–31.
  40. Jamal M, Van der Does W, Penninx BWJH. Effect of variation in BDNF Val66Met polymorphism, smoking, and nicotine dependence on symptom severity of depressive and anxiety disorders. *Drug Alcohol Depend*. 2015 Mar 8;148:150–7.
  41. Li Y, Mou X, Jiang W, Yang Z, Shen X, Jin Z, et al. A comparative study of anhedonia components between major depression and schizophrenia in Chinese populations. *Annals of general psychiatry*. 2015;14:24 p.
  42. Segarra N, Metastasio A, Ziauddeen H, Spencer J, Reinders NR, Dudas RB, et al. Abnormal Frontostriatal Activity During Unexpected Reward Receipt in Depression and Schizophrenia: Relationship to Anhedonia. *Neuropsychopharmacology*. 2016 Jul 28;41(8):2001–10.
  43. Blanchard JL, Horan WP, Brown SA. Diagnostic differences in social anhedonia: A longitudinal study of schizophrenia and major depressive disorder. *J Abnorm Psychol*. 2001 Aug 1;110(3):363–71.
  44. Pelizza L, Ferrari A. Anhedonia in schizophrenia and major depression: state or trait? *Ann Gen Psychiatry*. 2009 Dec 8;8(1):22.
  45. Rice F, Riglin L, Lomax T, Souter E, Potter R, Smith DJ, et al. Adolescent and adult differences in major depression symptom profiles. *J Affect Disord*. 2019 Jan 1;243:175–81.
  46. Herbener ES, Harrow M. The course of anhedonia during 10 years of schizophrenic illness. *J Abnorm Psychol*. 2002 Jun 1;111(2):237–48.
  47. Leventhal AM, Waters AJ, Kahler CW, Ray LA, Sussman S. Relations between anhedonia and smoking motivation. *Nicotine Tob Res*. 2009/07/01. 2009 Sep;11(9):1047–54.

48. Daghig A, Daghig V, Niazi M, Nadorff MR. The Association Between Anhedonia, Suicide Ideation, and Suicide Attempts: A Replication in a Persian Student Sample. *Suicide Life-Threatening Behav.* 2018 Apr 20;1–6.

## 9. SAŽETAK

Obilježja anhedonije u osoba s depresijom i usporedba anhedonije s nikotinskom ovisnošću u depresiji, shizofreniji i kontrolnoj skupini

Lucija Šimunić, Dejana Jezernik

Anhedonija je transdijagnostičko obilježje shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja (MDD). Istražena je poveznica anhedonije i psihopatologije velikog depresivnog poremećaja, te uspoređena anhedonija i nikotinska ovisnost u oboljelih od depresije i shizofrenije te kontrolne skupine.

Ukupno 178 pacijenata s MDD ocijenjeno je Montgomery-Asberg ocjenskom ljestvicom za depresiju (MADRS), revidiranom ljestvicom fizičke anhedonije (RPAS), revidiranom ljestvicom socijalne anhedonije (RSAS) i Fagerstrom testom nikotinske ovisnosti (FTND). Podaci fizičke i socijalne anhedonije te FTND uspoređeni su sa podacima 207 istanika sa shizofrenijom i 199 iz kontrolne skupine.

Obje anhedonije povezane su sa težinom depresivne epizode, ranijim pokušajima suicida i aktualnom suicidalnosti. Ispitanici s MDD imali su najviši stupanj FA i SA, slijede pacijenti sa shizofrenijom, dok je kontrolna skupina imala najniži stupanj.

U ukupnom uzorku pušača (N=262), FTND je pozitivno korelirao sa težinom anhedonije, što ostaje i nakon kontrole za dijagnozu. Uključivanje nepušača rezultiralo je još značajnijim rezultatima.

Moguće je da pacijenti puše da bi ublažili anhedoniju. Depresivni pacijenti s anhedonijom iziskuju posebnu pažnju s obzirom na povezanost anhedonije i trenutačne i ranije suicidalnosti.

Ključne riječi: *Anhedonija, MDD, Ovisnost o nikotinu*

## 10. SUMMARY

Characteristics of anhedonia in patients with depression and the relationship between anhedonia and nicotine dependence across depression, schizophrenia and the control group

Lucija Šimunić, Dejana Jezernik

Anhedonia is a trans-diagnostic feature in schizophrenia and major depressive disorder (MDD). We explored the associations between anhedonia and psychopathology in MDD, and compared anhedonia with nicotine dependence in MDD, schizophrenia and control group (CG).

Overall 178 patients with MDD completed the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), the revised Physical Anhedonia Scale, revised Social Anhedonia scale and the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND). The data on physical and social anhedonia, and FTND were compared with 207 schizophrenia patients and 199 respondents from CG.

Both anhedonias were associated with depression severity, prior suicide attempts and current suicidality. The highest levels of anhedonia were observed in MDD group, followed by schizophrenia, while CG had the lowest both anhedonia scores. Within sample of smokers (N=262), FTND score positively correlated with the anhedonia severity, which persisted after controlling for diagnosis. The inclusion of non-smokers yielded even more pronounced findings.

Individuals might smoke to alleviate anhedonia. Depressed patients with anhedonia require particular attention given its relation with present and previous suicidality.

Key words: *Anhedonia, MDD, Nicotine dependence*