



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

ПЕТАР М. ВОЈВОДИЋ

**СТАНДАРДИЗАЦИЈА  
МОНТГОМЕРИ-АШБЕРГ СКАЛЕ НА УЗОРКУ  
ДЕПРЕСИВНИХ ПАЦИЈЕНАТА У СРБИЈИ**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2020 године



**UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES**

PETAR M. VOJVODIC

**STANDARDIZATION OF  
MONTGOMERY-ASBERG SCALE ON A SAMPLE OF  
DEPRESSED PATIENTS IN SERBIA**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2020

## Идентификациона страница докторске дисертације

<b>Аутор</b>
Име и презиме: Петар Војводић
Датум и место рођења: 5. август 1984год., Јагодина
Садашње запослење: Клиника за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“, Београд
<b>Докторска дисертација</b>
Наслов: „Стандардизација Монтгомери-Ашберг скале на узорку депресивних пацијената у Србији“
Број страница: 75
Број табела: 19; Дијаграма: 5; Илустрација: 2; Прилога 3.
Број библиографских података: 248
Установа и место где је рад израђен: Клиника за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“, Београд
Научна област (УДК): Психијатрија
<b>Ментор:</b> проф. др Горан Михајловић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија
<b>Оцена и одбрана</b>
Датум пријаве теме: 01.10.2019.г.
Број одлуке и датум прихватања теме докторске/уметничке дисертације: IV-03-93/13 од 19.02.2020.г.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата:
1. Проф. др Драгана Игњатовић Ристић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Психијатрија, председник; 2. Проф. др Дарко Хинић, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Психологија, члан; 3. Доц. др Чедо Миљевић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Психијатрија, члан.
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације:
1. Проф. др Драгана Игњатовић Ристић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Психијатрија, председник; 2. Проф. др Дарко Хинић, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Психологија, члан; 3. Доц. др Чедо Миљевић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Психијатрија, члан.
Датум одбране дисертације

Захваљујем се свом ментору проф. др Горану Михајловићу, без чије помоћи израда ове докторске дисертације не би била могућа.

*„Дисертацију посвећујем свом сину Вуку и породици која је увек  
била уз мене“*

## Апстракт

Депресија је психијатријски поремећај који карактеришу осећања туге, безвољности, неадекватности и кривице, праћена недостатком енергије, поремећајима апетита и спавања, укључујући и немогућност доживљавања задовољства, као и идеје о самоубиству или самоповређивању. Скале за процену депресије представљају кључну допуну дијагностици. У нашој земљи користе се бројне скале, али нема публикованих резултата о нормама примењених скала на нашој популацији. Циљеви овог истраживања били су: стандардизација Монтгомери-Ашберг скале за процену депресивности (MADRS), на клиничкој и неклиничкој популацији у Србији, поређење резултата и конвергенција са Хамилтоновом скалом за процену депресивности (HAM-D), као и потврђивање предиктивне валидности MADRS инструмента. Узорак испитаника био је консекутивног типа и обухватао је групу из опште и групу из клиничке популације, а испитана су 272 испитаника, у два наврата. Свим испитаницима задати су наведени тестови, а узорку из опште популације дат је и BPRS (енг. Brief Psychiatric Rating Scale), чиме је утврђено да код испитаника није присутан неки од менталних поремећаја. Утврђено је да скала MADRS има одличне психометријске карактеристике, да је подједнако валидна као и HAM-D, као и да је њена дискриминативна валидност адекватна. Тест-ретест анализа показала је да је скала поуздана у времену. Утврђена је и висока позитивна корелација између двеју наведених скала. На крају, установљене су статистички значајне разлике између група у погледу пола, старости и образовања за обе скале, али су ефекти утврђених разлика мали, те би се могли сматрати занемарљивим. Главни резултат овог истраживања је стандардизована МАДРС скала која се показала одговарајућом мером за рутинске, клиничке процене појединаца са депресијом. Испоставило се да би ова мера могла да пружи поуздане и валидне процене тежине депресије и да је могуће разликовати клинички значајно побољшање од грешке мерења са великом извесношћу.

Кључне речи: депресија, дијагностика, психијатрија, MADRS, HAM-D, Монтгомери-Ашберг, Хамилтон, стандардизација, валидација, психометрија

## Abstract

Depression is a psychiatric disorder characterized by feelings of sadness, lethargy, inadequacy, and guilt, accompanied by a lack of energy, appetite, and sleep disorders, including the inability to experience pleasure and the idea of suicide or self-harm. Depression assessment scales are a key complement to the diagnosis. Numerous scales are used in our country, but there are no published results on the norms of the scales applied to our population. The objectives of this study were: standardization of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) on the clinical and non-clinical population in Serbia, comparison of results, and convergence with the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), as well as confirmation of the predictive validity of the MADRS instrument. The sample of subjects was of the consecutive type and included a group from the general and a group from the clinical population, and 272 subjects were examined on two occasions. All subjects were tested using MADRS and HAMD, and a sample from the general population was also tested with BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), which determined that the subjects did not have any of the mental disorders. It was determined that the MADRS scale has excellent psychometric characteristics, it is equally valid as HAMD, and that its discriminant validity is adequate. The test-retest analysis showed that the scale was reliable over time. A strong positive correlation was also found between the two mentioned scales. Finally, statistically significant differences were found between groups in terms of gender, age, and education for both scales, but the effects of the identified differences were small and could be considered negligible. The main result of this study is a standardized MADRS scale that has been shown to be an appropriate measure for routine clinical assessments of individuals with depression. It turned out that this measure could provide reliable and valid estimates of the severity of depression and that it is possible to distinguish clinically significant improvement from measurement error with great certainty.

Keywords: depression, diagnosis, psychiatry, MADRS, HAMD, Montgomery-Asberg, Hamilton, standardization, validation, psychometry

# Садржај

1. Увод.....	1
1.1 Историја и патологија депресивног поремећаја у психијатрији.....	1
1.2 Етиологија депресивног поремећаја.....	2
1.3 Класификација депресивног поремећаја.....	11
1.4 Клиничка слика депресивног поремећаја.....	13
1.5 Процена депресивног поремећаја.....	15
1.5.1 Хамилтонова скала за процену депресивности (Hamilton Depression Rating Scale – HAMD).....	17
1.5.2 Монтгомери-Ашберг скала за процену депресије (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – MADRS).....	19
1.6 Ток и лечење депресивног поремећаја.....	21
2. Проблем и циљеви истраживања.....	28
2.1 Проблем и циљ.....	28
2.2 Хипотезе.....	28
3. Методологија истраживања.....	29
3.1 Снага студије.....	29
3.2 Узорак и процедура.....	29
3.3 Инструменти.....	30
3.4 Варијабле.....	31
4. Резултати.....	32
4.1 Дескриптивна статистика.....	32
4.2 Факторска анализа.....	34
4.2.1 Факторска анализа инструмента MADRS.....	34
4.2.2 Факторска анализа HAMD-17.....	36
4.2.3 Генерални закључак факторске анализе.....	42
4.3 Испитивање поузданости инструмената.....	43
4.4 Испитивање корелација.....	44
4.5 Испитивање разлика.....	46
5. Дискусија и закључак.....	51
Литература.....	58

# 1. Увод

## 1.1 Историја и патологија депресивног поремећаја у психијатрији

Депресивни поремећај се у литератури први пут појављује око 400. године пре нове ере, у Хипократовом опису стања меланхолије, као једног од четири типа личности који су повезани са физичком, односно биолошком основом (Zimmerman, 1995). За меланхолију је Хипократ веровао да настаје услед вишка црне жучи. Роберт Бертон је први аутор који је, у свом делу *Анатомија меланхолије*, још у 17. веку, детаљно изложио психолошке и социјалне узроке меланхолије, коју описује на следећи начин: „Ова меланхолија од које се ми лечимо јесте навика, озбиљна болест, устаљени умор, као што то зову Аурелијанус и други, није грешка, већ непроменљивост: и како се дуго повећавала, тако је сада (пријатно или болно) прерасла у навiku и тешко ће бити уклоњена.“ (Burton, 1883). Иако се термин „депресија“ појавио пре 19. века, тек је Емил Крепелин био тај који је израз „меланхолија“ званично заменио стручним термином „депресивно стање“ (Davison, 2006). Данас се званично користи термин „депресивни поремећај“, али је у *Дијагностичком и статистичком приручнику менталних поремећаја* (енг. *Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders – DSM*) веома дуго опстао и меланхолични подтип депресије.

Депресија (од лат. *deprimere* – потиштеност, утученост, клонулост, тупост, безвољност) представља психијатријски поремећај патолошки сниженог расположења. Може се дефинисати као ментално стање које карактеришу осећаји безвољности, неадекватности и кривице, често праћени недостатком енергије и поремећајима апетита и спавања<sup>1</sup>. Депресија је много тежа и трајнија од повремених епизода туге, иако се термин пренео и на општу популацију, те сада „депресија“ колоквијално има значење туге, пре него клиничког синдрома. Ова забуна постоји и у психијатрији, јер се термин „депресија“ употребљава као синдром, симптом и као нозолошка категорија (Рауповић & Živanović, 2005).

Епидемиолошки подаци показују да је депресија најчешћи ментални поремећај, али и да се убраја у најчешће „болести“ човека уопште. Према подацима Светске здравствене организације (СЗО), депресија се налази на четвртном месту, као водећи узрок инвалидитета у свету, а предвиђа се да ће до 2020. године бити друга на листи (Murray & Lopez, 1996). Такође, према СЗО, процењује се да је 2015. године око 4,4% светске популације, односно око 322 милиона особа широм света, патило од неког облика депресивног поремећаја (World Health Organization, 2017). Депресивни поремећај чешћи је код жена него код мушкараца (у односу 4 : 1), док је код деце стопа између полова приближна и мења се тек са наступањем адолесценције.

Процењује се да се преваленца поремећаја креће између 4% и 20% за депресивну епизоду. Преваленца је већа код разведених особа и оних које не остварују блиске интерперсоналне односе, код појединаца са нижим социоекономским статусом и нижим степеном едукације, код оних од средњих двадесетих до четрдесете године живота, и чешћа је у руралним, него у урбаним срединама (Gelder, Mayou & Geddes, 2009). Фактори ризика значајни за инциденцу су: пол – жене два пута учесталије оболевају од депресивног поремећаја; узраст – поремећај се јавља код људи млађег животног доба

---

<sup>1</sup> Преузето са: <https://en.oxforddictionaries.com/definition/depression>, сајту приступљено 1. јула 2018.



(20–40 година); социоекономски статус (СЕС) – особе нижег СЕС-а чешће пате од депресивних поремећаја. Један од најконзистентнијих фактора ризика јесте и брачни статус. Наиме, неудате жене ређе пате од депресивног поремећаја него удате, док нежењени мушкарци чешће испољавају симптоме депресије од оних који су у браку; следећи у низу чинилаца јесу искуства у раном детињству, као што је губитак родитеља пре једанаесте године живота; затим и психосоцијални стресори (Јаšовић Гашић & Лећић Тошевски, 2010).

## 1.2 Етиологија депресивног поремећаја

Постоји већ устаљено становиште да је узрок појаве депресивног поремећаја заправо међуделовање психосоцијалних и конституционалних чинилаца. Од конституционалних фактора ту су најпре биолошке теорије, у оквиру којих се разматрају: генетски, биохемијски и неуроендокринолошки процеси.

- 1) Резултати студија генетских чинилаца указују на то да су родбинске везе (сиблинзи, родитељи и деца) значајно повезане са појављивањем депресије и то 10–15%, уколико у породици конкретне особе постоји депресивни поремећај, за разлику од опште популације (1–2%) (Gelder, Mayou & Geddes, 2009). Резултати студија о близанцима и усвојенима такође говоре у прилог генетским факторима депресије. Рани почетак, тежина и рекурентност депресије могу указати на већи хередитет.
  - Код деце која су усвојена јавља се виши степен регистрованих случајева депресије, уколико је макар један од биолошких родитеља боловао од депресије, а усвојитељи нису.
  - Студије о близанцима указују да чак 50–70% варијансе може да се објасни генетским факторима, од тога монозиготни близанци имају конкордансу 70–90%, док дизиготни имају 16–35% (Sadock, Sadock & Ruiz, 2015). Ови резултати говоре у прилог наследним факторима депресивног поремећаја, односно: што је већа генетска сродност између особа, већа је вероватноћа да ће потомци оболети од депресије.
- 2) Биохемијски процеси током депресије се мењају, а најзначајнији од њих у вези су са утицајем серотонина, норадреналина, допамина и ацетилхолина.
  - *Серотонин (5-ХТ)* је моноамин који, поред норадреналина, има најзначајнију улогу у појави депресивног поремећаја. Поремећаји у процесима синтезе, ослобађања и поновног преузимања 5-ХТ могу довести до развоја депресивне симптоматологије (Liu, Zhao & Guo, 2018). Серотонергичке пројекције из једара рафе у лимбичке структуре, префронталну и фронталну кору, као и у друге делове централног нервнoг система, имају регулаторну и модулаторну улогу. Одржавање функције циркадијалног ритма, који подразумева стања сна и будности, функционисање хипоталамо-хипофизно-адреналне осовине, као и регулација телесне температуре, повезани су са серотонергијским пројекцијама у супрахиазматична једра хипоталамуса. Ове функције су у депресији значајно поремећене. 5-ХТ има улогу и у регулацији расположења, срчаног ритма, дисања, утиче на доживљај самопоштовања, осећај сигурности и релаксације, поспешује унутрашњу контролу импулса и понашања.

Такође, поред наведених неуромодулаторних и регулаторних улога, 5-ХТ има потврђену улогу у неуропластичности. Иако је доминантна улога синаптичке неуропластичности везана за процесе учења и памћења, досадашње студије недвосмислено сугеришу да дисфункција овог система, укључујући атрофију неурона, заједно са ћелијском смрћу, доприноси патофизиологији депресивног поремећаја (Duman et al., 2016; Krystal et al., 2013). Ово говори у прилог хипотези

да је депресија последица поремећене обраде информација унутар неуронских мрежа, која је узрокована неуроморфолошким променама (Castren, 2005). Поремећена 5-*HT* активност мења неуропластичност путем блиских молекуларних веза између 5-*HT* рецептора, неуротрофичких протеина и интраћелијских сигналних каскада, које су одговорне за реаранжирање цитоскелета неурона током синаптогенезе (Mattson, Maudsley & Martin, 2004). Такође, остварује свој утицај посредно, деловањем на глутаманергичку неуротрансмисију, која регулише неуропластичитет посредован Н-метил-Д-аспаратат (НМДА) рецепторима (Bennett, 2010; Sanacora, Treccani & Popoli, 2012).

Једна од хипотеза које објашњавају улогу серотонина у појави депресивног поремећаја јесте серотонинска (индоламинска) хипотеза. Она претпоставља да је код пацијената у депресивној епизоди снижена активност 5-*HT* (Zarcone et al., 1977). Ова претпоставка је заснована на налазу снижених концентрација разградног метаболита 5-*HT* – 5 хидрокси-индол-сирћетне киселине у ликвору пацијената оболелих од депресије, као и на повољном терапијском ефекту селективних инхибитора преузимања серотонина.

- *Норадреналин* се повезује са адаптацијом на стрес, и игра важну улогу у стварању виталне енергије, као и у развоју понашања „научене беспомоћности“, повезаног с депресијом (Тимотијевић & Драганић Гајић, 2010). Још 1979. године, постављена је хипотеза по којој су симптоми депресије последица снижења активности норадреналина у централном нервном систему (Zis & Goodwin, 1979). Постмортем студије, рађене на пацијентима који су боловали од депресије тешког степена, откриле су повишену активност на алфа2-адренергијским ауторецепторима и снижену функцију норадренергијског транспортера у плавом једру (лат. *Locus coeruleus*) (Klimek et al., 1997). Друге постмортем студије пронашле су повишене концентрације молекула рибонуклеинске киселине (мРНК) за алфа2-адренергијске ауторецепторе, у предњем чеоном режњу мозга оних особа које су починиле самоубиство, при чему је већина њих пре смрти боловала од тешке депресије (Vicente & Zangrossi, 2012). Повишен афинитет за везивање алфа2-адренергијских рецептора, локализованих постсинаптички, на телима неурона, доводи до смањене норадренергијске неуротрансмисије током депресивне епизоде (Hamon & Blier, 2013). Такође, повишена активност алфа2-адренергијских ауторецептора на пресинаптичким нервним терминалима норадренергијских и серотонергијских неурона прекида даље ослобађање норадреналина и серотонина у синаптичку пукотину. Ово наводи на закључак да хиперосетљиви алфа2-адренергијски ауторецептори значајно доприносе смањеном ослобађању норадреналина и серотонина. Смањена концентрација норадреналина у централном нервном систему у блиској је вези са неадекватном способношћу доживљавања позитивних емоција код пацијената у депресивној епизоди, укључујући смањење осећаја задовољства, интересовања, среће, енергије, побуђености, страсти и самопоуздања (Bystritsky et al., 2008). Са друге стране, претпоставља се да су неки од симптома депресије, попут анксиозности, узроковани хиперактивношћу норадреналина у централном нервном систему. Током деловања стресора, кортикотропин-ослобађајући фактор може активирати норадренергијске пројекције у плавим једрима хипокампуса и довести до ослобађања норадреналина, што резултира повишеним стањем будности и симптомима анксиозности (Stahl, 2013).
- *Допамин* је неуротрансмитер који у хипоталамусу и хипофизи представља кључни неуробиолошки супстрат за доживљај награде, способности да се доживљавају задовољство, концентрација и мотивација. Такође, има улогу у

емоционалној регулацији, учењу, памћењу и општој психомоторној ефикасности (Corpen, 1967). Многобројна истраживања потврдила су улогу допамина код пацијената оболелих од депресивних (Ryan et al., 2012) и анксиозних поремећаја (Vicario et al., 2017). Мезолимбичка допаминергичка пројекција снажно је повезана са психичким функцијама и процесима, као што су доживљавање награде, задовољства и мотивације (Cabib & Puglisi-Allegra, 1996). Оштећење свих ових функција једна је од основних карактеристика депресивног поремећаја. Такође, неадекватна допаминергијска активност доводи до развоја и других симптома депресије, као што су осећај беспомоћности и губитак интересовања (Kasch et al., 2002; Dunlop & Nemeroff, 2007). Утврђено је да пацијенти, током тешке депресивне епизоде, имају снижене концентрације разградних продуката допамина у ликвору, у поређењу са контролном групом (коју чине особе без психијатријских поремећаја) (Jokinen et al., 2007). Такође, ниске концентрације допамина и, последично, снижена активност допаминских рецептора у префронталном кортексу, доводе до неадекватне инхибиције амигдала, које постају пренадражене, што резултира појавом страха и патолошке анксиозности.

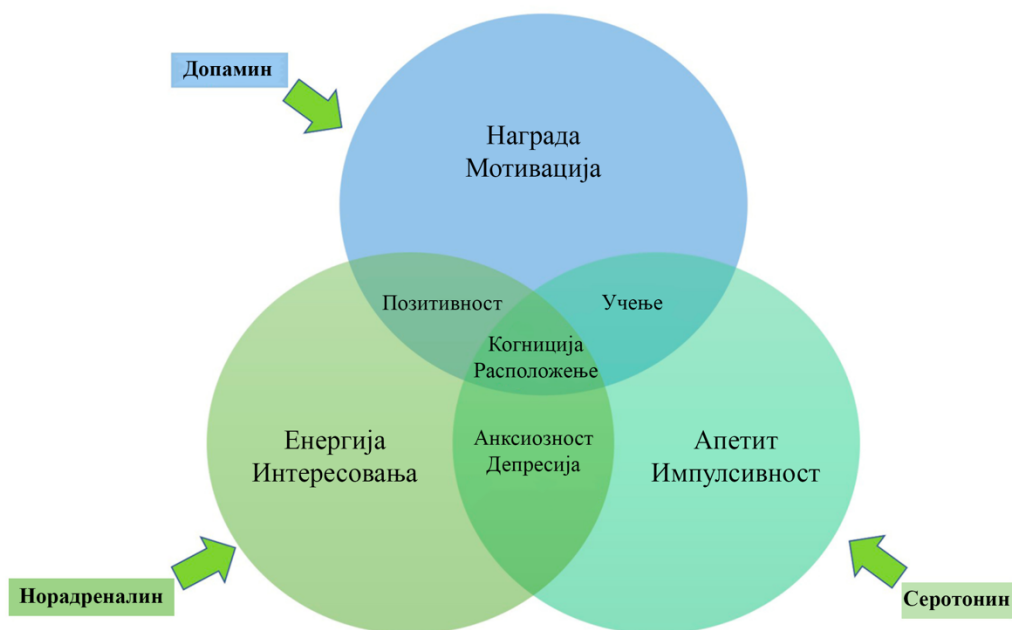
- *Ацетилхолин* се у депресији повезује са летаргијом, психомоторном ретардацијом и смањењем енергије (или њеним губитком). Холинергијско-адренергичка теорија депресије, предложена током седамдесетих година прошлог века, ставила је акценат на неравнотежу између ових двају система, насталу као последица холинергичке хиперактивности (Janowsky et al., 1972). Научни докази који говоре у прилог овој теорији проистекли су из експеримената са неспецифичним инхибитором ензима ацетилхолин-естеразе – физостигмином. Физостигмин, блокирајући ензиме, смањује разградњу ослобођеног ацетилхолина у синаптичкој пукотини и тиме повећава његову концентрацију у централном нервном систему. Код здравих испитаника, физостигмин је индуковао осећај депресије, анксиозности и раздражљивости, док је код пацијената оболелих од депресије доводио до погоршања постојеће симптоматологије (Janowsky et al., 1974; Janowsky and Risch, 1983).

Рецептори за ацетилхолин подељени су у две групе: мускаринске (мАЦхР) и никотинске (нАЦхР) (Eglen, 2006). Никотински рецептори (нАЦхР) дистрибуирани су у бројим неуроанатомским регијама, повезаним са депресијом, укључујући: базалне ганглије, стријатум, таламус, хипоталамус, амигдале, вентралну тегменталну зону, плава једра и дорзална једра рафе. Сматра се да нАЦхР рецептори у овим регијама учествују у регулацији ослобађања других моноаминских неуротрансмитера (Albuquerque et al., 2009; Gotti et al., 2006). У истраживањима на експерименталним животињама такође је утврђена улога нАЦхР на хипоталамо-хипофизно-адреналну осовину (Bruijnzeel et al., 2009). Иако су налази произашли из транслационих истраживања, они јасно говоре у прилог реципрочности повезаности нАЦхР и неуроендокриног система, који је код већине пацијената дисфункционалан током депресивне епизоде. Активност нАЦхР повезана је и са функцијом имуног система, за који се такође претпоставља да има значајну улогу у патофизиологији депресије (Miller et al., 2009).

Најшире прихваћена теорија, која обједињује улогу свих горе наведених моноаминских у развоју депресије, јесте „моноаминска теорија депресије“. Студије о неуробиологији и фармакологији депресије започете су још педесетих година прошлог века. Као последица три открића, која су се догодила у том периоду, дошло је до формулације такозване моноаминске хипотезе. Прво откриће тиче се развоја и

стављања у употребу лека ипронијазида, намењеног лечењу туберкулозе, који је довео до побољшања расположења код пацијената који су, поред туберкулозе, боловали и од депресије (Loomer et al., 1957). Друго је последица деловања лека имипрамина, који је развијен као антипсихотични лек, структурално сличан хлорпромазину, а који је такође произвео антидепресивни ефекат (Kuhn, 1957). Треће откриће проишло је из студија спроведених током развоја резерпина, антихипертензивног лека, који је изазивао појаву депресивних симптома код пацијената (Lemieux et al., 1956), а чији је продепресивни ефекат био поништен ординарањем имипрамина (Domenjot & Theobald, 1959).

С обзиром на то да ова једињења модификују биорасположивост катехоламина, била је предложена прва, тзв. катехоламинска, хипотеза депресије (Schildkraut, 1965). Хипотеза је претпоставила да су неки типови депресије повезани са смањењем концентрације норадреналина и допамина у синаптичкој пукотини. И заиста, подаци из наредних студија о периферним и централним метаболитима норадреналина, иако уз извесне недоследности, подржавали су ову хипотезу (Montoya et al., 2016). Међутим, убрзо је препозната и улога серотонина (5-ХТ) у антидепресивном одговору код пацијената (Corpen et al., 1967), што је покренуло развој „моноаминске теорије депресије“. Теорија је за етиологију депресије претпоставила дефицит моноамина у процесу неуротрансмисије (норадреналина, допамина и серотонина) (Илустрација 1). Ова хипотеза заснована је на механизму деловања лекова који повећавају биорасположивост моноамина, што је довело до револуције у дизајнирању нових антидепресива.



Илустрација 1. Улога моноамина у настанку депресивног поремећаја

И поред очигледног пробоја и напретка у разумевању и лечењу депресије, моноаминска хипотеза ипак остаје непотпуна. Становишта о патофизиологији депресије су, годинама уназад, била под снажним утицајем моноаминске теорије и базирала су се на очигледној ефикасности антидепресива прве и друге генерације. Учинак ових лекова указивао је на то да је неравнотежа, махом у серотонергијској и норадренергијској неуротрансмисији, у основи патофизиологије депресије (Massart, R., Mongeau, R. & Lanfumeu, L., 2012). Међутим, сви доступни третмани депресије још увек су незадовољавајући јер само 50% лечених депресивних пацијената

остварује потпуну ремисију. Стога, постоје додатни фактори који су највероватније укључени у развој депресије, а који превазилазе недостатак моноамина или њихову неравнотежу. Штавише, сви доступни антидепресиви остварују свој учинак тек након продужене примене (неколико недеља или месеци), што указује на то да њихови краткорочни ефекти на моноаминску неуротрансмисију нису директно одговорни за клиничку ефикасност ових лекова.

Чини се да дугорочна адаптација централног нервног система на антидепресиве посредује у њиховом терапијском учинку. Ова запажања довела су до померања фокуса са самих моноамина на њихове рецепторе и нисходне интраћелијске молекуларне каскаде, које ови рецептори активирају, укључујући и регулацију експресије гена, као и улогу фактора раста (Stahl, 2011). Такође, дошло је до већег интересовања за утицаје спољашње средине и одгоја особе на мождане системе који су регулисани моноаминима, а нарочито за то шта се дешава када се епигенетске промене, узроковане стресним животним догађајима, одиграју у комбинацији са урођеном варијабилношћу ризико-гена који особу чине осетљивијом на стресоре. Неуротрансмитерска рецепторска хипотеза наводи да абнормалности у рецепторском профилу моноамина доводе до развоја депресије. Стога, уколико моноаминска хипотеза подразумева снижене концентрације моноамина, рецепторска хипотеза иде и корак даље.

Исцрпљивање неуротрансмитера у синапсама узрокује компензаторну усходну регулацију рецептора на постсинаптичкој мембрани (Furczyk et al., 2013). Неке од неуровизуализационих студија идентификовале су абнормалности серотонинских рецептора код пацијената са депресијом (Nautiyal & Hen, 2017). Међутим, ове студије имају своја ограничења и мањкавости у идентификовању конзистентне и поновљиве лезије на нивоу рецептора за моноамине у депресији. Стога, нема јасних ни убедљивих доказа да је искључиво моноамински дефицит одговоран за развој депресије, али нема јасних ни убедљивих доказа ни да су абнормалности на нивоу рецептора за моноамине одговорне за депресију.

3) Неуроендокринолошки фактори играју улогу у депресији у виду поремећене функције хипоталамуса. Хипоталамус је кључна структура која учествује у регулацији расположења, путем лимбичког система и хормонске регулације. Дисфункција се јавља у хипоталамусу управо због моноаминских неуротрансмитера који га контролишу. Испитивања су показала да су неуротрансмитери и измене у њиховом рецепторском профилу узрок јављања депресије, пре него неуроендокрини органи (надбубрежна и тиреоидна жлезда) (Ђukić Dejanović, 2010).

- *Хипоталамо-хипофизно-адренална (ХХА) осовина*, чија је функција уско повезана са дејством стресора, има значајну и сложену улогу у настанку и развоју депресије. Резултати истраживања поткрепљују утицај стресних животних догађаја у настанку депресивних поремећаја (Kendler et al., 1995), као и допринос сложене интеракције гена и средине (Caspi & Moffitt, 2006).

Стрес утиче на појаву депресивне симптоматологије помоћу више система, укључујући моноамински и имунолошки. Моноамини и фактори запаљења у интеракцији су са ХХА осовином, која има централну улогу у регулацији одговора на стрес. ХХА осовина посредује у одговору на перципирани стресор и представља суштинску компоненту, која одређује индивидуалну способност за ношење са стресом. Активност ХХА осовине регулисана је лучењем хормона за ослобађање кортикотропина (КРХ; енгл. *corticotropin releasing hormone*), што доводи до лучења адено-кортикотропног хормона (АКТХ) из хипофизе. АКТХ стимулише лучење кортизола из сржи надбубрега, који своје дејство даље остварује на глукокортикоидним

рецепторима (ГР) и минералокортикоидним (МК) рецепторима на бројним ткивима у организму, укључујући и мозак. Кортизол, путем негативне повратне спреге, утиче на лучење КРХ, везујући се за ГР рецепторе на хипокампусу и паравентрикуларним једрима. Осим улоге у регулацији, путем негативне повратне спреге, ови рецептори такође поспешују функцију хипокампуса и појачавају одређене когнитивне способности (Oitzl & de Kloet, 1992).

Хипотеза која наглашава улогу рецептора за кортизол у развоју депресије, заснива се на откривеној дисфункцији ХХА осовине код велике већине пацијената оболелих од депресије (Anacker et al., 2011). ХХА хиперактивност је последица дефицита регулације путем негативне повратне спреге, што се евидентира смањеном активношћу ГР рецептора и последичном немогућношћу да се снизи ниво кортизола током „дексаметазонског теста“ (Dam, 1988). ХХА хиперактивност доводи до повећаног ослобађања кортизола, који врши супресију митоген-индуковане пролиферације лимфоцита и продукцију проинфламаторних цитокина и интерлеукина 1-бета код здравих особа, али не и код оних оболелих од депресије (Maes et al., 1991). Бројни подаци указују на то да инфламаторни процеси, посредовани цитокинима, имају важну улогу у неурохемијским променама повезаним са депресијом. Глукокортикоиди и проинфламаторни цитокини доводе до смањења синтезе серотонина и повећавају секрецију неуротоксичних метаболита, из серотонинског прекурсора триптофана у кинуренин (Maes et al., 2011). Депресивни поремећаји имају високу преваленцу у инфективним, аутоимуним и неуродегенеративним болестима (Pollak & Yirmiya, 2002). Такође, утврђено је да депресивни пацијенти имају повишене концентрације проинфламаторних цитокина и других протеина који су укључени у имуни одговор (Raison, Lin & Reeves, 2009).

На анатомском нивоу, хипокампус је показао нарочиту осетљивост на ефекте стреса. Губитак неурона регистрован је у хипокампусу код експерименталних животињама изложеним стресу, као и код оних код којих је ординан кортикостероид. Штавише, студије визуализације мозга, рађене на људима, јасно илуструју како стрес и депресија могу довести до редукције у волумену хипокампуса и то, највероватније, губитком неурона и атрофијом дендрита. Ово је уочено у постмортем истраживањима, у хипокампусима пацијената који су боловали од депресије (Stockmeier et al., 2004). Конвергентне студије, рађене на неколицини животињских врста, показале су да стрес и глукокортикоиди имају драстично негативан ефекат на пролиферацију нервних ћелија, доводећи до брзог и продуженог пада неурогенезе у хипокампусима одраслих пацова (Warnet-Schmidt & Duman, 2006). Редукција неурогенезе теоретски може допринети когнитивним симптомима депресије, иако је мало вероватно да самостално може довести до развоја поремећаја расположења (Lucassen et al., 2010).

- *Хипоталамо-хипофизно-тиреоидна (ХХТ) осовина* и степен њене функционалности представљају значајан фактор за процесе одржања хомеостазе организма, као и централног нервног система. Честа повезаност дистиреоидизма (хипер- или хипотиреоидизма) са поремећајима расположења довела је до хипотезе да тиреоидни хормони могу имати значајну улогу у регулацији расположења, као и у патофизиологији афективних поремећаја. Иако велика већина депресивних пацијената испољава вредности тиреоидних хормона, тироксина (Т3) и тријодтиронина (Т4), унутар еутиреоидног распона, код њих су регистроване суптилне промене у виду благог повишења серумске концентрације тироксина (Т4) и/или нижег нивоа тријодтиронина (Т4), иако и даље унутар референтних вредности (Jackson, 1998). Међутим, и поред еутиреоидног налаза,

већина пацијената показује хроно-биолошку дисрегулацију ХХА осовине, у смислу изостанка нормалног пораста тирео-стимулишућег хормона (ТСХ) током ноћи (Bartalena et al., 1990; Kjellman et al., 1984).

Код пацијената оболелих од депресије, примећен је снижен одговор ТСХ на деловање протелина тиреотропин-ослобађајућег хормона (ТОХ), као и смањена разлика ТСХ одговора у периоду између 23 часа (ноћу) и 8 часова (ујутру), на тестовима када је ординан ТОХ (Duval, Macher & Mokrani, 1990). Иако снижене вредности ТСХ не корелирају са годинама старости, полом и интензитетом депресивне симптоматологије појединца, изгледа да је суицидално понашање уско повезано са функцијом ХХТ осовине. Истраживање спроведено на пацијентима оболелим од депресије, који су у односу на време тестирања покушали суицид у последњих годину дана, показало је да су они такође имали снижен одговор ТСХ на ТОХ током ноћи, са последично сниженим вредностима серумског ТСХ и Т4 хормона (и даље у границама референтних вредности), као и повећање разлике у односу концентрација хормона Т3/Т4 (Duval et al., 2017).

Према наведеном истраживању, сматра се да смањена реактивност ХХТ осовине није последица покушаја суицида већ постојеће стање, које претходи суицидалној идеацији и самом акту покушаја суицида. Снижен ТОХ–ТСХ одговор, који резултира сниженом функционалношћу ТОХ рецептора у хипофизи, може бити последица хроничне хиперсекреције ТОХ у хипоталамусу (Loosen & Prange, 1982). Ова хипотеза се заснива на налазима према којима је серумска концентрација ТОХ повишена код пацијената оболелих од депресије, затим на чињеници да хронична администрација ТОХ смањује нормално ноћно повишење вредности ТСХ, као и да хиперсекреција ТОХ доводи до нисходне регулације ТОХ рецептора у хипофизи.

Друга хипотеза претпоставља да је у основи дисрегулације супклинички хипертиреозидизам, и она као потпору узима чињеницу да је код пацијената оболелих од депресије релативна вредност Т4 повишена (Jackson, 1998). Још једна од могућих хипотеза, које објашњавају дисрегулацију ХХТ осовине, у смислу сниженог одговора ТСХ на ТОХ, јесте она у вези са хиперактивношћу ХХА осовине и последично повишене серумске концентрације кортизола, која може довести до појаве снижених вредности мРНК за ТОХ у паравентрикуларном једру хипоталамуса (Duval, 2018).

Постоје бројни докази који говоре у прилог улози ТОХ као модулятора хомеостазе централног нервног система (ЦНС): нарочито у контроли ритма будност–спавање, побуђености ЦНС-а, епилептоидне активности, регулацији функције аутономног нервног система и моторике (Gary et al., 2003; Kamath et al., 2009). Према хипотези о улози ТОХ у депресији (Loosen & Prange, 1982), хиперсекреција ТОХ може се схватити и као компензаторни механизам са циљем да се нормализује серотонергичка активност (Post & Weiss, 1992; Duval et al., 1999). Снижење серотонергичке активности код депресивних пацијената доводи до повишења секреције ТОХ, која последично нормализује серотонергијску неуротрансмисију и у исто време одржава нормалну функцију тиреоидне жлезде и нивоа хормона Т3 и Т4. Показано је да овај компензаторни механизам није ефикасан код оних пацијената оболелих од депресије у чијим се анамнезама бележе покушаји суицида (Duval et al., 2010; Duval et al., 2017). Такође, ово може играти значајну улогу у хроничној серотонергијској хипоактивности, која је код депресивних пацијената снажно повезана са суицидалним понашањем, као и осталим симптомима депресије (Mann, 2013).

Поред биолошких фактора, издвојићемо и најзначајније психосоцијалне чиниоце који имају улогу у јављању депресивног поремећаја. Преморбидне црте личности и утицај стресогених животних догађаја подстичу, у одређеној мери, развој депресије, а у објашњењу су најзаступљеније: когнитивна, бихејвиорална и психодинамска теорија.

- 1) Под социјалним факторима издвојили бисмо стресне животне догађаје, који предиспонирају појаву прве депресивне епизоде (Hammen, 2005). Једно од објашњења је да стрес, праћен првом епизодом депресије, резултира дуготрајним променама у биологији мозга. Ове промене могу утицати на неуротрансмитере и интранеурални сигнални систем, који води ка губитку неурона и значајном смањењу у синаптичким контактима. Када се ово деси на нивоу биологије мозга, особа чак и не мора да проживи нови стресогени догађај да би се подстакла нова депресивна епизода. Најзначајнијим стресогеним животним догађајем сматра се губитак једног од родитеља пре једанаесте године живота. Током одраслог доба особе, најстреснији животни догађаји, који подстичу јављање депресије, јесу: губитак детета, губитак супружника, незапосленост и др. Такође, ране трауме, попут емоционалног и сексуалног злостављања, воде појави депресије још у раном узрасту.
- 2) Када су у питању црте личности, не постоји ниједна црта или тип личности који директно узрокују развој депресије. Међутим, постоје одређене црте које се чешће јављају удружено с депресијом, а то су: перфекционизам, опсесивно-компулзивне, зависне и хистериичне црте. Ове црте најчешће су везане за поремећаје личности, као што су гранични, зависни и хистерионични тип, који као резултат често имају депресију као коморбидитет (Timotijević & Draganić Gajić, 2010; Newton-Howes, Tyrer, & Johnson, 2006).
- 3) Психодинамске теорије почињу са Сигмундом Фројдом, који у својој књизи *Жалост и меланхолија* описује развој поремећаја из психоаналитичког угла и наглашава разлику између туге и депресије (Freud, 1917). Фројд је сматрао да депресија настаје преваходно услед биолошких фактора, али да у појединим случајевима може настати услед губитка родитеља или пак родитељског одбацивања детета. Депресија се, према његовим речима, може јавити услед стварног или симболичног губитка, који подсећају особу на губитак привржености и љубави њој значајне особе (најчешће родитеља), у раном узрасту. Касније је Фројд модификовао своју теорију и сматрао да депресија настаје као последица ригидног супер-ега. Заправо, на нивоу организације личности долази до „сукоба“ између ега и супер-ега, при чему супер-его преовлађује (Marić, 2005). Период настанка основе за развој депресије јесте време оралне фазе. Особа остаје фиксирана у оралној фази услед физичког или емоционалног губитка вољене особе. Овај губитак доводи до јављања агресивности, која бива потиснута. Пошто је изгубљени објекат посматран са помешаним осећањима љубави и мржње, осећање беса усмерено је ка сопственој личности (селфу), уместо ка објекту, и тај бес према селфу води у депресију (Robertson, 1979).
- 4) Према когнитивним теоријама, депресија се јавља као последица ирационалних и негативних уверења. Арон Бек је сматрао да постоје три механизма који су узрочници депресије: когнитивна тријада (негативна аутоматска уверења), негативне представе о себи, и грешке у закључивању (Beck, 1967). Један од најчешће испитиваних механизма јесте управо когнитивна тријада, која представља негативне мисли, типичне код депресивних особа (Abela & D'Allesandro, 2002). Ова тријада представља



аутоматске, спонтане и наизглед неконтролабилне мисли, док сама депресија настаје као последица погрешне когнитивне обраде у односу на:

- (1) себе, односно доживљај селфа (негативна самоперцепција),
- (2) свет, односно окружења (свет је хостилно место),
- (3) будућност (очекивања неуспеха и патње).

Други Беков механизам настанка депресије јесте негативна селф-схема, или негативне представе о себи, при чему особа гаји сет негативних и песимистичних уверења. Ова врста уверења настаје превасходно услед трауматичних искустава у детињству, како тврди Бек, а то су најчешће смрт блиског члана породице, занемаривање и злостављање, и сл. На овај начин ствара се предиспозиција за јављање депресије, а једном када се негативна схема активира, прати је велики број ирационалних уверења, која постају преодминантан начин размишљања.

Грешке у закључивању последњи су сегмент Бекове теорије и настају као последица селективног бирања информација. Другим речима, особе са депресијом ће у већој мери *приметити* информацију која је у складу са њиховим негативним виђењем, чешће *протумачити* на негативан начин било коју информацију и чешће *запамтити* негативне догађаје. Такви догађаји се у највећем броју случајева приписују *стабилним, општим и унутрашњим* факторима, чије се последице за сопствену вредност сматрају трајним (Abramson, Alloy, Hankin, Naeffel et al., 2002). На пример: „Ово је у потпуности моја кривица“, „Увек погрешим овако“, „То само показује колико сам бескористан“ и сл. Са друге стране, позитивни догађаји приписују се *привременим, специфичним и спољашњим* факторима, чије последице пак нису трајне. Рецимо: „То што сам положио испит била је пука срећа“, „То је изузетак који потврђује правило“, „То је успело само зато што сам имао помоћ пријатеља“ итд.

Терапија депресије заснива се на мењању ових когнитивних схема, учвршћујући нове, позитивне тј. рационалне обрасце и мишљење (Beck, Rush, Shaw, & Emery, 1987).

- 5) Теорија научене беспомоћности потекла је из бихејвиоралних теорија, а њен творац је Мартин Селигман. Према овој теорији, депресија се јавља када особа научи да је немогуће избећи бол у одређеној ситуацији (Seligman, 1972). Односно, особа с временом престаје да избегава бол и непријатности, уколико се они понављају и уколико сматра да се не могу избећи. Особе се, сходно томе, осећају беспомоћно и постају пасивне. Да би се прекинуо образац научене беспомоћности, особа мора да научи како да постигне одређени ниво контроле над окружењем. С обзиром на то да је Селигман теорију базирао првенствено на понашању и емоцијама, недостајао му је когнитивни процес у развоју депресије. Својој почетној теорији он је, 1978. године, додао и когнитивну основу – атрибуционе процесе (начин на који људи објашњавају узрок догађаја) (Abramson, Seligman & Teasdale, 1978). Атрибутивни стил депресије заснива се на трима димензијама: локусу (да ли је узрок унутрашњи или спољашњи), стабилности (да ли је узрок стабилан и трајан, или нестабилан и пролазан), и глобалној или специфичној димензији (да ли се узрок односи на особу у целисти или само на одређену карактеристику). У овој новој ревизији, не сматра се довољним само присуство негативног догађаја како би се произвео осећај беспомоћности и развила депресивна епизода. Уместо тога, нова теорија упућује на то да код особа које неуспех приписују унутрашњим, стабилним и глобалним узроцима постоји већа

вероватноћа да постану депресивне, него код оних које неуспех приписују спољашњим, нестабилним и специфичним узроцима.

### 1.3 Класификација депресивног поремећаја

Према Међународној класификацији болести (МКБ-10), депресивни поремећај сврстава се у поремећаје расположења (World Health Organization, 1992). Дијагноза варира од степена интензитета депресивне епизоде (блага, умерена, тешка), рекурентности и постојања психотичних симптома (депресија са психотичним симптомима или без њих). Депресија се, према МКБ-10, класификује уколико постоје неки од следећих симптома: оштећена пажња и концентрација, поремећај сна, осећај кривице и безвредности, песимистичан поглед на будућност, губитак енергије, заморљивост, анхедонија, поремећај апетита, идеје о суициду или самоповређивању. Депресије су класификоване према шифрама F32 и F33, и то следећим редом:

- F32 Депресивна епизода
  - F32.0 Блага депресивна епизода
  - F32.1 Умерена депресивна епизода
  - F32.2 Тешка депресивна епизода без симптома психозе
  - F32.3 Тешка депресивна епизода са симптомима психозе
  - F32.8 Друге депресивне епизоде
  - F32.9 Депресивна епизода, неспецифична
- F33 Повратни депресивни поремећај
  - F33.0 Благи повратни депресивни поремећај
  - F33.1 Умерен повратни депресивни поремећај
  - F33.2 Тежак повратни депресивни поремећај без симптома психозе
  - F33.3 Тежак повратни депресивни поремећај са симптомима психозе
  - F33.4 Повратан депресивни поремећај, у ремисији
  - F33.8 Други повратни депресивни поремећај
  - F33.9 Повратни депресивни поремећај, неспецифичан

Као што можемо видети према подели класификације МКБ, депресије делимо на благе, умерене и тешке:

- 1) Благу депресивну епизоду карактерише присуство најмање четири симптома, од тога обавезно бар два типична симптома;
- 2) Умерену депресивну епизоду карактерише присуство најмање шест симптома, од тога обавезно бар два типична;
- 3) Тешку депресивну епизоду карактерише присуство најмање осам симптома, од тога обавезно три типична симптома (Maes & Meltzer, 2000).

Под типичним симптомима подразумевају се:

- 1) Изражено депресивно расположење, отпорно на утицаје из околине, и које траје најмање две недеље;
- 2) Губитак интересовања и задовољства;
- 3) Смањена енергија и осећај заморљивости.

Остали симптоми, који се не сврставају у типичне, јесу:

- 1) Губитак самопоуздања и самопоштовања;
- 2) Самопонижавање или осећај кривице;
- 3) Суицидалне мисли или понашање;
- 4) Отежано мишљење, смањена концентрација;
- 5) Психомоторна агитација или ретардација;
- 6) Инсомнија или хиперсомнија;
- 7) Смањен или појачан апетит.

С друге стране, DSM 4 класификација предлаже дијагностиковање депресије уколико су испуњени доле наведени критеријуми:

А. Пет (или више) од следећих симптома присутни су истовремено током две недеље и представљају промену у односу на претходно функционисање: бар један од симптома је или (1) депресивно расположење, или (2) губитак интересовања или задовољства:

- 1) Депресивно расположење или иритабилност скоро током целог дана, скоро сваки дан, које се региструје или аутоанамнестички (нпр. осећање туге или празнине) или хетероанамнестички (нпр. изгледа плачљиво);
- 2) Смањено интересовање или задовољство у свим или скоро свим активностима, скоро сваки дан;
- 3) Значајне промене у килажи, без држања дијете (5%), или повећање телесне масе (нпр. више од 5% телесне тежине у месецу) или смањење или повећање апетита скоро сваког дана;
- 4) Инсомнија или хиперсомнија скоро сваки дан;
- 5) Психомоторна агитација или ретардација скоро сваког дана (када особу посматрају други, не само субјективно осећање немира или успорености);
- 6) Заморљивост или губитак енергије скоро сваког дана;
- 7) Осећање безвредности или претеране или непримерене кривице (што може бити обмана) готово сваког дана (не само самоповређивање или кривица због болести);
- 8) Смањена способност размишљања, концентрације, или неодлучност, скоро сваки дан (било да су исказани субјективно или их примећују други);
- 9) Понављајуће размишљање о смрти (не само страх од умирања), понављајуће самоубилачке идеје без специфичног плана, или покушај самоубиства, или специфичан план за извршење самоубиства.

Б. Симптоми узрокују клинички значајан стрес, оштећење у друштвеном или другим важним областима функционисања.

В. Једна епизода не може се приписати физиолошким ефектима супстанци или другом здравственом стању.

Г. Појава депресивне епизоде није превасходно објашњена схизоафективним поремећајем, схизофренијом, схизофрениформним поремећајем, делузијама или другачије спецификованим и неодређеним спектром схизофреније и другим психотичним поремећајем.

Д. Никада није постојала манична епизода или епизода хипоманије (American Psychiatric Association, 2013).

Код депресивних поремећаја разликујемо:

- Велики депресивни поремећај
  - Појединачни/хронични/повратни
  - Атипични
  - Меланхолични
  - Кататони
  - Психотични
  - Постпартални
  - Сезонски
- Дистимични поремећај
- Неспецифични депресивни поремећај

## 1.4 Клиничка слика депресивног поремећаја

Код особа са депресивним поремећајем, у највећој мери поремећени су: емоције, нагони, мишљење и воља, али и друге психичке функције, које ће бити побројане у наставку текста.

- 1) *Емоције* су негативно оријентисане, у виду безразложне туге или туге која интензитетом или трајањем превазилази узрок који ју је изазвао. Јавља се осећање нерасположености и дубоке туге, а понекад и равнодушност, утученост и осећање празнине. Индивидуа са депресијом може бити плачљива, међутим, код тежих облика депресије особа није у стању да заплаче. Као коморбидитет, често се јавља анксиозност.
- 2) Когнитивни домен (односно *мишљење*) најбоље се објашњава Бековом „когнитивном тријадом“, при чему особа негативно доживљава себе, свет и будућност. Јавља се руминација поводом догађаја из прошлости (реалних или субјективних), а прошлост се сагледава изразито негативно и промашено. Присутна су осећања кривице, губитака, беспомоћности, безнадежности, губитка самопоштовања и суицидне идеације. Код појединих индивидуа може се јавити и мисаони блок. Често се јавља латенца у давању одговора, а одговори су често кратки и прожети плачљивошћу. У случају депресије са психотичним симптомима, могу се јавити сумануте идеје са различитим садржајима и оне могу бити усаглашене или неусаглашене са депресивним расположењем.
- 3) Код поремећаја *воље* јављају се хипобулија и абулија, дакле, долази до гашења вољних активности. Највећи број особа са депресијом жали се на недостатак енергије и на заморљивост. Већином су те особе психомоторно успорене, а некада чак нису у стању да обављају ни елементарне радње (као што је одржавање личне хигијене, устајање из кревета и сл.). Може се јавити и стање ступора, нарочито код млађих особа са тежим обликом депресије. Међутим, има и оних код којих се јавља психомоторна агитација, за коју је карактеристичан убрзан говор и различите моторне активности, као што су: врпољење, потреба за сталним кретањем, чупкање косе, цупкање, грицкање усана или ноктију и сл.
- 4) Од *нагона*, поремећени су: апетит, сан, сексуални нагон и нагон за животом.
  - Апетит може бити повећан или снижен, мада је у највећем броју случајева забележен снижен апетит. Губитак на тежини више од 5% за месец дана говори о тежим облицима депресије.
  - Поремећај спавања такође је учестали симптом, а може се јавити у облику иницијалне, интермитентне и терминалне инсомније, као и хиперсомније. Иницијална инсомнија, или проблем са успављивањем, јавља се углавном због руминација или тешких мисли, које тиште особе са депресијом пред спавање. Интермитентну инсомнију, тј. буђење током ноћи, најчешће карактеришу кошмарни снови, услед којих особа не може да оствари неиспрекидан сан. Терминална инсомнија најчешће се одсликава као рано јутарње буђење, отприлике два сата пре уобичајеног времена буђења, уобичајено је повезана са страхом од преживљавања новог дана, а често је повезана са тежим облицима депресије. Хиперсомнија, или предуго спавање, чешће се јавља код млађих особа или особа које пате од сезонског облика депресије.
  - Проблеми са либидом могу се јавити и код мушкараца и код жена. Код мушкараца се ти проблеми испољавају у виду импотенције, која је повезана са депресивним расположењем, док се код жена може јавити и поремећај менструалног циклуса.

- Честе су жалбе пацијената и на анхедонију, а у зависности од тежине депресивног расположења анхедонија се може јавити или као смањено интересовање за активности које су некада причињавале задовољство, или, у тежим случајевима, као потпуни губитак интересовања за било коју врсту активности. Уз то, снижен нагон за животом одликује се често и суицидалним идејама, суицидалним размишљањем, али и покушајима суицида, код тежих облика депресије.

Поред поремећаја најважнијих психичких функција, које смо претходно навели, осврнућемо се и на друге, не мање важне, функције које такође имају удела у депресији.

- 5) *Памћење* може бити оштећено, у виду тешкоћа упамћивања и заборавности. Некада пад ових функција може бити до те мере изражен да се јавља тзв. „депресивна псеудодеменија“. Такође, јављају се фалсификати сећања у виду аломнезија, услед деловања депресивног афекта.
- 6) Тенацитет *пажње* је повишен, а вигилност снижена. Пажња се, дакле, усмерава на одређене теме, као што су: губитак, смрт, болест, кривица и сл. Особе често имају поремећај пажње, у виду расејаности или тешкоћа у концентрацији.
- 7) Код депресивних пацијената са психотичним симптомима јавља се поремећај *перцепције*, у виду халуцинација, најчешће акустичних. Халуцинације су углавном у складу са депресивним расположењем.

Важно је напоменути да су свест и интелигенција код депресивних пацијената очувани. Иако на тестовима интелигенције (код нас, Векслеров индивидуални тест интелигенције – ВИТИ) испитаници постижу нешто ниже скорове у односу на здраву популацију, тај когнитивни пад је привремен и обично се когнитивни капацитети враћају у првобитно стање када код особе почну да се повлаче депресивни симптоми (Noi-Okvei, 2010).

Коморбидитети код депресије су чести и веома је важно да се пре почетка третмана установи да ли се депресија јавља самостално или као последица неког другог обољења. Када је депресија присутна истовремено са другим менталним обољењем, она се теже лечи, већи је ризик од суицида и прогноза је тежа него код депресивног поремећаја без коморбидитета (Kessler, Nelson, McGonagle, Zhao et al., 1996).

Приликом процене депресивног поремећаја, неопходно је узети у обзир да ли је особа претходно имала периоде изразито повишеног расположења (што би упућивало на биполарни поремећај), као и да ли су симптоми заправо део неког другог органског поремећаја. Подаци говоре да се депресивни поремећај веома често јавља удружено са појединим хроничним физичким обољењима, једним или више њих, и то у просеку између 9,3% и 23,0% (Moussavi, Chatterji, Verdes, Tandon et al., 2007). Испитивана је једногодишња преваленца за обољења као што су: ангина пекторис (4,5%), артритис (4,1%), астма (3,3%) и дијабетес (2,0%).

Чест је случај да се депресивни поремећај јавља и као последица неких других психолошких стања. Најчешће се депресивна симптоматологија јавља приликом злоупотребе психоактивних супстанци, попут опијата, алкохола, кокаина, амфетамина, анксиолитика и др. Поред овога, депресија се јавља удружено и са анксиозним поремећајима, шизофренијом и шизоафективним поремећајем, али и са поремећајима личности (Mimura, 2001).

Најчешћим коморбидним поремећајем удруженим са депресијом сматра се анксиозни поремећај. Истраживања кажу да тај проценат иде и до 50% (Kessler et al., 1996, Fava, Rankin, Wright, Alpert et al., 2000). У другим истраживањима, тај је број мањи – 35%, а најчешће су у питању: панични поремећај, специфичне фобије, социјална

фобија, генерализовани анксиозни поремећај, опсесивно-компулзивни поремећај и агорафобија (Lenze, Mulsant, Shear, Schulberg et al., 2000). Када је анксиозност удружена са депресијом, постоји већи ниво соматских симптома, лошије социјално функционисање, а са генерализованим анксиозним поремећајем повећан је и степен суицидалности.

Депресивни поремећај може да се јави и као коморбидитет са поремећајима личности, било да депресија претходи поремећају личности, да поремећај личности претходи јављању депресије, или се јављају симултано (Hirschfeld, 1999). Најчешће се депресивна симптоматологија јавља у оквиру кластера *C* (*це*) поремећаја личности, према DSM класификационом систему (Vilaplana, McKenney, Riesco, Autonell et al., 2010). Под кластер *C* потпадају тзв. „страшљивци“, односно анксиозни, зависни и опсесивно-компулзивни поремећај личности. Међутим, и код других типова поремећаја личности заступљена је депресивна симптоматологија, односно депресија се поред кластера *C* често јавља и код кластера *B* (*бе*), у који сврставамо: гранични, нарцисоидни, хистрионични и антисоцијални поремећај личности.

Злоупотреба психоактивних супстанци (ПАС) такође је често удружена са депресивним поремећајем. Истраживања показују да се проценти крећу од 16,5% за злоупотребу алкохола, односно 18% за злоупотребу дрога (Quello, Brady, Sonne, 2005). Друго истраживање даје сличне резултате: од 16,4% за злоупотребу алкохола и 27,5% за злоупотребу наркотика (Stinson, Grant, Dawson, Ruan et al., 2006). Постоје различите теорије које објашњавају узрок удружености ова два поремећаја, а три најзаступљеније су оне које тврде да (Swendsen & Merikangas, 2000):

- Постоје генетски фактори који утичу на појаву депресивног поремећаја, а исти ти гени предиспонирају и појаву злоупотребе психоактивних супстанци;
- Преклапање неуробиолошких путева води појави депресије и злоупотреби психоактивних супстанци, односно постоји основна неуробиолошка тенденција где постоји изразита осетљивост, како на ПАС, тако и на депресију;
- Особе почињу да злоупотребљавају ПАС како би умирале своје расположење, односно супстанце користе да би „уклониле“ осећаје који су за њих неподношљиви.

Постоје подаци да се код схизофреније у чак 50% случајева јавља депресија (Buckley, Miller, Lehrer, & Castle, 2009). Постоје три типа депресивног поремећаја, који се јављају у оквиру схизофреније:

- 1) Депресивни симптоми су секундарни у односу на органске факторе;
- 2) Неорганска депресија у оквиру акутне психотичне епизоде;
- 3) Депресивни симптоми који нису привремени и не личе на продромални синдром (Bartels & Drake, 1998).

## 1.5 Процена депресивног поремећаја

За конципирање плана лечења неопходно је исправно поставити дијагнозу и, уколико је потребно, диференцијалну дијагнозу. Подаци добијени од пацијента и информације добијене од блиских особа, као и постављање клиничке слике, кључни су кораци за поставку дијагнозе. Мерење степена депресије, као и бележење ремисије, у истраживањима и клиничким условима углавном се заснива на скалама за процењивање симптома. Ови инструменти се разликују по начину задавања, а деле се на: скале за самопроцену (при чему пацијенти сами уписују одговоре на задате ставке инструмента) и инструменте које администрирају клиничари (психијатри постављају пацијенту питања и бележе одговоре за сваку ставку).

Међу стручњацима који примењују инструменте за процену депресивности, постоји неусаглашеност по питању тога да ли су бољи инструменти за самопроцену или они које попуњавају клиничари. Од инструмената за самопроцену, најчешће се користи Беков инвентар депресије (BDI – Beck Depression Inventory; Beck et al., 1961), који се иначе често употребљава у психотерапији, а од инструмената које задају психијатри најчешће се користе Хамилтонова скала за депресију (Hamilton, 1960) и Монтгомери-Ашберг скала за процену депресије (MADRS, Montgomery & Asberg, 1979) (Moller & von Zerssen, 1995). Поједина истраживања наводе да је све заступљеније коришћење инструмената за самопроцену, али не због бољих резултата, већ због лакшег задавања и мањег утрошка времена (Rush et al., 2006).

Корубле и сарадници наводе ранија истраживања, која истичу да разлика између наведене две врсте мерења депресије постоји услед утицаја разних фактора, као што су: црте личности, тежина депресије, коморбидитети и др. (Corruble et al., 1999). Поред овога, разлика може да се јави и због тога што најчешће испитивани инструменти из обе категорије нису уједначени (на пример, Беков инвентар нема иста питања као HAMD). Због тога су креирани инструменти који имају једну верзију за самопроцену и једну коју задају психијатри. Такође, резултати овог истраживања наводе да не постоје статистички значајне разлике између типа задавања инструмената за процену депресивности, односно да се резултати самопроцене пацијената и процене психијатара слажу. Потенцијална разлика на коначним резултатима оба типа инструмената може се јавити услед коморбидитета са анксиозним и психотичним поремећајима, као што се може десити да ови пацијенти чешће преувеличавају своје симптоме на инструментима за самопроцену.

Генерални закључак је да и инструменти за самопроцену, као и инструменти које администрирају психијатри, имају своје предности и мане, а да се најбољи резултати добијају када се користе оба типа заједно (Uher et al., 2012). Оба типа инструмената пружају информације које су битне за процену клиничког тока, а резултати ће зависити преваходно од инструмента који је задаван.

Један од најчешће коришћених упитника за уочавање симптома и мерење тежине депресивне епизоде јесте Упитник о здрављу пацијената (The Patient Health Questionnaire – PHQ) – упитник за самопроцену помоћу којег се може утврдити осам дијагноза, које у великој мери одговарају поремећајима постављеним DSM класификацијом (Kroenke, Spitzer, & Williams, 2001). За процену депресивних симптома користи се PHQ – 9, који се састоји од девет питања која одговарају критеријумима за постављање дијагнозе депресивног поремећаја, постављеним у DSM класификацији (Lowe, Kroenke, Herzog, & Grafe, 2004). Укупни скор од 10 и више указује, са великом вероватноћом, на то да се код пацијента може поставити дијагноза депресивне епизоде. Упитник садржи и питања о суицидалности, а његова највећа предност је у томе што може бити попуњен и скорован веома брзо (Lečić-Toševski, Đukić-Dejanović, Nedić, Mihajlović i sar., 2011).

Поред ових упитника, за процену депресивних стања користе се и: Хамилтонова скала за депресију (Hamilton Depression Rating Scale – HDRS), затим Монтгомери-Ашберг скала за процену депресије (MADRS – Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), Инвентар симптоматологије депресије (IDS – Inventory of Depressive Symptomatology), Беков инвентар депресије (BDI – Beck Depression Inventory), Скала болничке анксиозности и депресије (HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale), Единбуршка скала за процену депресије (EPDS, користи се за процену постпарталне депресије), Корнелова скала (за утврђивање депресије код пацијената за деменцијом), Геријатријска скала депресије (GDS – Geriatric Depression Scale), Беков упитник за депресију за старије адолесценте (Beck's Depression Inventory for Older Adolescents), Скала за депресију код деце (CDRS-R – Children's Depression Rating Scale) и сл.

За сврхе овог истраживања коришћена су два инструмента за процену депресије: Хамилтонова и Монтгомери-Ашберг скала. Као што је већ речено, наведени инструменти служе за процену депресивних поремећаја и могу се сврстати у ред клиничких инструмената, односно представљају психијатријске мерне инструменте за процену тежине депресије. Оба инструмента убрајају се у скале које администрирају психијатри.

### 1.5.1 Хамилтонова скала за процену депресивности (Hamilton Depression Rating Scale – HAMD)

HAMD је скала која служи за процену степена изражености депресије и за процену опоравка. Оригиналну верзију је конструисао Макс Хамилтон, 1960. године, а након тога је ревидирана још неколико пута (Hamilton, 1960). Хамилтон је начинио скалу услед потребе за стандардизованом проценом симптома депресивности, али се она не користи за постављање дијагнозе, већ за процену тежине депресивности код већ дијагностикованих појединаца. Хамилтону је било важно да постоји инструмент доступан научној јавности, који ће мерити депресију не само описно, на шта су се клиничари претежно ослањали путем интервјуа, већ тако да се подаци могу измерити и бројчано, што обезбеђује већу валидност информација добијених од пацијента. Аутор скале такође напомиње да вредност инструмента заправо лежи у умешности испитивача да добије све релевантне податке од пацијента, јер се једино на тај начин инструмент може сматрати валидним.

Скала је сачињена за одрасле испитанике и испитује: расположење, осећање кривице, суицидне идеације, проблеме са сном, психомоторну агитацију или ретардацију, анксиозност, проблеме с апетитом и телесном тежином, као и соматске симптоме.

Хамилтонова скала за процену депресивности оригинално садржи седамнаест ставки, са додатне четири, које служе као помоћне и не улазе у финални резултат, мада поједини истраживачи и њих убрајају у коначни скор (Williams, 2001). Задаје се у виду вођеног интервјуа, током којег испитивач попуњава упитник на основу испитаникових одговора.

HAMD је инструмент за процену тежине депресије, коју клиничари оцењују следећим ставкама и начином скоровања: (1) депресивно расположење 0–4; (2) осећање кривице 0–4; (3) самоубиство 0–4; (4) рана несаница 0–2; (5) тешкоће проснивања 0–2; (6) касна несаница 0–2; (7) рад и активности 0–4; (8) ретардација 0–4; (9) агитација 0–4; (10) психичка анксиозност 0–4; (11) соматска анксиозност 0–4; (12) гастроинтестинални симптоми/апетит 0–2; (13) општи соматски симптоми 0–2; (14) генитални симптоми 0–2; (15) хипохондрија 0–4; (16) губитак тежине 0–2; и (17) увид у болест 0–2. Укупан резултат представља збир свих одговора, у којем виши резултати одражавају тежи степен депресије.

Код верзије од седамнаест ставки, процена депресивности одређује се следећим начином скоровања (Hamilton, 1960; Timotijević & Paunović, 2010):

- од 0 до 7 бодова – без депресивности;
- од 8 до 15 – умерена депресија;
- 16 и више – тешка депресија.

Поред овог начина процене депресивности, наводи се да одсуство депресије може да се одреди не само уколико пацијент добије скор 7 или нижи, већ и ако је укупни скор на крају третмана за 50% нижи од почетног (Тимотијевић и Пауновић, 2010).



Валидација инструмента у Пољској показала је задовољавајуће психометријске карактеристике, у смислу да HAMD-17 добро предвиђа депресивни поремећај према DSM-IV критеријумима ( $p < 0.0001$ ) (Wiglusz, Landowski, Michalak, Cubala, 2016). Корејско истраживање показује добру интерну конзистентност (Кронбах алфа коефицијент = 0.76) и сагласност независних испитивача ( $r = 0.94$ ,  $p < 0.001$ ). Факторском анализом добијена су четири фактора, који објашњавају 50,4% варијансе. Корелација овог инструмента са скалом MADRS износи 0.58 (Yi, Bae, Ahn, Park et al., 2005).

Међутим, постоје истраживања која показују да HAMD ипак није толико добар показатељ за процену изражености депресије као што се мислило. Мада је дуго био сматран „златним стандардом“ у клиничкој процени (а неки га и даље тако виде), све су бројнија истраживања која налазе да је HAMD психометријски и концептуално лоше постављен (Bagby et al., 2004). Иако истраживања говоре о томе да је интерна конзистентност инструмента одговарајућа и да су конвергентна и дискриминативна валидност адекватне, постоје ставке које не објашњавају довољно тежину депресивности. Овој скали се замера да је лонгитудинално непоуздана и са неоптималним бројем понуђених одговора, док се валидност садржаја такође сматра незадовољавајућом.

Једно скорије истраживање (Zimmerman, Martinez, Young, Chelminski et al., 2013) понудило је нов систем скоровања тежине депресивног поремећаја за HAMD. Наиме, новије класификације разликују три типа тежине депресивног поремећаја: лаки, умерени и тешки. Хамилтон је задржао поделу на две категорије: умерену и тешку депресију. Како би се добили финији и психометријски адекватнији резултати, али и употребно практичнији и смисленији, нова верзија предлаже следећи систем скоровања:

- од 0 до 7 бодова – без депресивних симптома;
- од 8 до 16 – лака депресија;
- од 17 до 23 – умерена депресија;
- 24 и више – тешка депресија.

Овакав начин скоровања је испитан и утврђено је да се статистички разликују лака од умерене депресије, и умерена од тешке: испитаници са лаком депресијом имају знатно ниже резултате од оних са умереном, а утврђено је и да испитаници са умереном депресијом имају значајно ниже резултате у односу на оне са тешком депресијом.

Истраживања рађена на HAMD инструменту највише му замерају мултидимензионалност, односно поставља се питање да ли HAMD мери јединствен конструкт, то јест депресију, или више различитих симптома који могу чинити депресију (Faries et al., 2000; Gibbons et al., 1993). Поред овога, Милер и сарадници наводе да HAMD има још неколико недостатака:

1) скоровање за сваку од ставки је проблематично: ставке имају различит број скорова и нису прецизно дефинисане;

2) захтеван је: неопходна је обука за задавање инструмента;

3) сужен је опсег симптома: питања се највише фокусирају на соматске, а занемарују друге битне симптоме депресије (Miller et al., 1985).

Багби и сарадници спровели су истраживање свих претходних студија, почев од 1979. године, у којима је употребљаван HAMD-17 инструмент (Bagby et al., 2004). Узето је у обзир преко седамдесет различитих истраживања и аутори су закључили да је HAMD далеко од „златног стандарда“ и да чак ни ревидиране верзије не могу помоћи у добијању статистички добрих показатеља, те да се мора пронаћи други инструмент који ће се сматрати „златним стандардом“. Анализирајући претходна истраживања, Багби и сарадници су нашли да је највећа замерка што поједине ставке не доприносе мерењу

тежине депресије, са чим су се у свом истраживању сложили Милер и сарадници (Miller et al., 1985); потом, да је ваљаност садржаја лоша, као и да су лоши резултати лонгитудиналних истраживања са ретестом.

### 1.5.2 Монтгомери-Ашберг скала за процену депресије (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – MADRS)

MADRS су научној јавности по први пут, 1979. године, изложили њени аутори Монтгомери и Ашбергова, по којима је инструмент и назван (Montgomery & Asberg, 1979). Њихов примарни циљ је био да на објективан начин процене дејство психофармакотерапије код пацијената и да на тај начин имају увид у делотворност ординираних терапија, у то да ли тренутну терапију треба мењати уколико не доноси жељену промену, односно да ли терапију треба кориговати на мање дозе, сходно пацијентовом побољшању. Скала служи за процену нивоа депресивности, а погодна је и за праћење промене стања депресивности код пацијената (Santen, Danhof, & DellaPasqua, 2009; Carmody, Rush, Bernstein, Warden, Brannan et al., 2006). Настала је као пандан Хамилтоновој скали депресивности, на узорку британских и шведских пацијената (Montgomery & Asberg, 1979).

Аутори су одлучили да се коначна верзија MADRS скале састоји од десет ставки. Одговори су представљени у виду седмостепене скале Ликертовог типа и крећу се од 0 до 6, при чему 0 означава одсуство датог симптома, а 6 његово изражено присуство. Укупни резултат је збир свих одговора, а виши резултат указује на озбиљнији степен депресије.

Скалу примењују и оцењују психијатри и сва питања су осмишљена за сврху вођеног интервјуа. Скорови се крећу од 0 до 6 за свако питање, а само парна питања (0, 2, 4, 6) имају дефинисане одговоре, за разлику од непарних. Непарна питања су наменски остављена „отворена“, у случају да се испитивач премишља између оцена. Укупан скор варира од 0 до 60, а што је скор већи, то је већа тежина депресије. Процена нивоа депресивности одређује се на следећи начин:

- од 0 до 6 – без симптома депресије;
- од 7 до 19 – блага депресија;
- од 20 до 34 – умерена депресија;
- више од 34 – тешка депресија.

Скала садржи питања о следећим симптомима:

- 1) уочљива туга,
- 2) саопштена туга,
- 3) унутрашњи немир,
- 4) поремећен сан,
- 5) поремећен апетит,
- 6) тешкоће у концентрацији,
- 7) посусталост,
- 8) неспособност осећања,
- 9) песимистичне мисли,
- 10) мисли о самоубиству.

Као што можемо видети, свако питање обухвата одређени аспект депресивног расположења. На пример, једна од ставки која се односи на суицидалност гласи: „Колико често размишљате о самоубиству?“ У том случају, 0 означава да испитаник воли живот и прихвата га онаквим какав јесте, док 6 означава планирање или активну припрему за суицид.

Истраживање Монтгомерија и Ашбергове показало је да постоји значајна поузданост приликом оцењивања више испитивача, што значи да је инструмент независан од особе која врши испитивање. Такође, њихово истраживање је показало да је MADRS валидан инструмент. Последњи резултат који је приказан у поменутом истраживању јесу корелације између категорија и промена у скоровима, при чему су поређене верзије MADRS са седамнаест ставки, десет ставки и HAMD. MADRS са десет ставки показао је најбоље резултате ( $r = .70$ ), а најлошији резултат имао је HAMD ( $r = .59$ ). Задржана је финална верзија од десет ставки, не само због тога што су добијени повољнији резултати, већ и зато што су аутори сматрали да је краћа верзија једноставнија за коришћење, што би нарочито било од значаја за почетнике, као и за психијатре који немају много времена на располагању. Ових десет ставки сачињавају кључне симптоме депресивног поремећаја и због тога су увршћене у коначну верзију инструмента. Међутим, аутори су одлучили да из финалне верзије изоставе неке од битних симптома, као што је, на пример, моторна ретардација. Иако је овај симптом један од упечатљивијих симптома депресије, Монтгомери и Ашбергова наводе да се није показао као симптом који се често јавља, бар када је у питању популација у датом истраживању (63–69%). Даље наводе да је MADRS боља скала у односу на HAMD, зато што има мањи број ставки, те је бржа и једноставнија за коришћење, и прецизније мери промене код пацијената.

Психометријске карактеристике MADRS инструмента су следеће: интерна конзистентност (Кронбах алфа коефицијент) 0.88; тест-ретест поузданост 0.94; осетљивост на промену 2.05, што значи да инструмент показује задовољавајуће психометријске карактеристике (Lobo, Chamorro, Luque, & Dal-Re, 2001). Корејска верзија скале MADRS дала је задовољавајуће психометријске карактеристике: Кронбах алфа коефицијент 0.79, корелације сваке ставке са укупним скором статистички су значајне ( $r = 0.47-0.75$ ,  $p < 0.001$ ), сагласност између испитивача је висока и на укупном скору ( $r = 0.89$ ,  $p < 0.001$ ) и за индивидуални скор ( $r = 0.74-0.95$ ,  $p = 0.001$ ). Факторска анализа је дала два фактора који објашњавају 39% и 11,1% варијансе, MADRS има значајне корелације са HAMD и BDI (Ahn, Lee, Yi, Kang et al., 2005). Слични резултати добијени су и у једном истраживању у Немачкој (Schmidtke, Fleckenstein, Moises, & Beckmann, 1985).

Бројна истраживања, спроведена на различитим групама особа са депресивним поремећајем, показују да MADRS поседује задовољавајуће психометријске особине, у смислу добре унутрашње конзистенције, тест-ретест стабилности и конвергентне валидности (Bernstein et al., 2010; Carmody et al., 2006; Davidson et al., 1986; Uher, et al., 2008). Такође, показано је да укупни резултат на MADRS има добру конструктну ваљаност за једнодимензионалну меру, која је усмерена на сржне симптоме депресије (Bernstein et al., 2010; Carmody et al., 2006) и даје најпрецизнији одраз тежине депресије на укупном скору (Uher, et al., 2008). Неке студије су показале да конструкт MADRS може бити представљен са два до три фактора, који су у основи различитих симптома депресије, као што су: дисфорија, ретардација и вегетативни симптоми (Bech et al., 2014; Suzuki et al., 2005), што треба узети у обзир у процени депресије. Добра поузданост и валидност су такође показане у бројним истраживањима широм света, у различитим језичким верзијама, као што су: бенгалски (Soron, 2017), португалски (у Бразилу) (Carneiro, Fernandes & Moreno, 2015), кинески (Liu et al., 2014), француски (Bondolfi et al., 2010), корејски (Ahn et al., 2005), малајски (Yee et al., 2015), персијски (Ahmadpanah et al., 2016), шпански (Cano, Gomez Restrepo, & Rondón, 2016; Lobo et al., 2002) и тајландски (Sattthapisit et al., 2007).

Истраживања су још показала да постоји умерена до висока повезаност између коначних резултата на скали MADRS између пацијента и лекара (Bondolfi et al., 2010;

Cunningham et al., 2011). Другим речима, у истраживању је испитивано да ли је могуће да се добију исти резултати, било да пацијент процењује себе или да га процењује стручно лице, тј. психијатар. Даље, испитивано је да ли су резултати MADRS били бољи када је то учињено помоћу структурисаног интервјуа или без њега, и испоставило се да скала има задовољавајућу поузданост, без обзира на то да ли је коришћен структурисани интервју или није (Montgomery & Asberg, 1979). Анализирајући сваку ставку појединачно, инструмент MADRS осетљив је на промене и крајњи резултат је осетљивији на промене у третману, у поређењу са скалом HAMД (Santen, Danhof & DellaPasqua, 2009).

У одређеним истраживањима, MADRS показује већу осетљивост у разликовању умерене и тешке депресије у односу на HAMД (Muller, Himmerich, Kienzle & Szegedi, 2003). Друго истраживање показује да се на скали MADRS добијају значајно виши резултати у односу на HAMД (Zimmerman, Posternak & Chelminski, 2004). Аутори сматрају да је то зато што инструменти нису изједначени и да би услед њихове калибрације резултати били изједначени. Другим речима, резултати крајњег скорa између HAMД и MADRS били би изједначени уколико би граница пресека за депресију на MADRS била 12, уместо оригиналних 6 поена. Могуће скраћене верзије за HAMД и MADRS такође су испитиване без ставки које се односе на соматске симптоме (нпр. сан, апетит, итд.) (Reijnders, Lousberg & Leentjens, 2010). У случају да је потребна само брза тријажа, могу се користити краће верзије инструмената, али ако се скала употребљава у дијагностичке сврхе, онда се препоручују оригиналне верзије обе скале.

Превод на српски језик за MADRS инструмент урађен је два пута, први превод 2008. а други 2012. године (Burkov, M., 2008, за TransCom Global Ltd. и MAPI Institute, 2012) (в. Додатак). За превођење скале на српски језик, лингвистички стручњак је превео MADRS са енглеског на српски, и ова верзија је упоређена са оригиналом, како би се разрешила потенцијална одступања. Затим је други професионални преводилац превео инструмент на енглески језик. Повратни превод је упоређен са оригиналним инструментом и, након неопходних измена, упитник је прослеђен на даљу процедуру. У следећем кораку, урађена је валидност садржаја, при чему су инструмент оцењивала два психијатра независно, а за исте пацијенте. Све ставке су оцењене као прикладне и коначна верзија скале је прихваћена.

## 1.6 Ток и лечење депресивног поремећаја

Пацијенти који се јаве на лечење поводом депресије налазе се у акутној фази и њихов третман највише зависи од тежине депресивног поремећаја, али и од психолошких и социјалних чинилаца. На почетку је важно прво обавестити пацијента о томе шта је депресија, који су њени симптоми, какав је предложени план лечења, које још опције за лечење постоје, када да очекује промену у симптомима, као и који нежељени ефекти могу да се јаве и на који начин.

Прва епизода депресије јавља се, у просеку, око тридесете године живота, са почетком чак од осамнаесте године, код неких особа (Kessler, Berglund, & Demler, 2005). Поједина истраживања говоре да, што је ранији почетак депресивне епизоде, већи је ризик од рекурентности (Gilman, Kawachi, Fitzmaurice, & Buka, 2003). Међутим, налази неких истраживања (нпр. Birmaher, Williamson, Dahl, Axelson et al, 2004) сугеришу супротно, те не можемо са сигурношћу тврдити да је почетак депресивне епизоде повезан са рекурентношћу. Најбољи показатељ рекурентности јесте тежина прве епизоде, односно озбиљност симптома који се током те прве епизоде јаве, као и постојање коморбидитета (Bursusa & Iacono, 2007). Код појединаца код којих се развије

рекурентни депресивни поремећај, већи је број рецидива и смањује се период између јављања две епизоде.

У зависности од тога да ли је депресивна епизода откривена и лечена на време, њено трајање варира од три до дванаест месеци, са просеком од око шест месеци по епизоди (Spijker, de Graaf, Bijl, Beekman et al, 2002). Уколико се са лечењем почне на време, симптоми су блажи и трајање епизоде се скраћује. У току прва три месеца долази до побољшања код 50% пацијената, до шестог месеца код 63%, након дванаест месеци код 76%, а након двадесет и првог месеца код укупно 80% пацијената долази до рецидива.

Депресивни поремећај се лечи на неколико начина и сваки од тих начина може се примењивати засебно или комбиновано. Да ли ће терапија садржати један или више различитих начина лечења зависи од неколико фактора, пре свега од тежине депресивног поремећаја, резистентности на терапију, коморбидитета (физичких или психичких), мотивисаности пацијента и др. Уз то, сваком пацијенту се терапија прилагођава на основу процене симптома (American Psychiatric Association, 2011). Приликом процене, битно је укључити у разматрање следеће ставке (Ellis, Nickie, & Smith, 2003):

- процена ризика (суицидалност);
- тип, трајање и озбиљност депресивног поремећаја;
- коморбидитет (физички, психолошки и/или злоупотреба супстанци);
- тренутни стресни догађаји и подршка;
- лична и породична историја, нарочито она у вези са менталним обољењима.

Укратко ћемо представити најзначајније видове лечења депресије, који су до данас опште прихваћени.

- 1) **Фармакотерапија** – антидепресиви су начин лечења депресије, а јављају се у неколико различитих облика, у зависности од начина деловања. Код здравих особа антидепресиви немају дејство. Сви антидепресиви су делотворни, а највећа разлика међу њима је у нежељеним дејствима. Делују на серотонергички, норадренергички, допаминергички и друге неуротрансмитерске системе. Како би се постигао иницијални жељени ефекат дејства антидепресива, неопходно је да прође најмање десет дана од првог узимања терапије. Све до шесте недеље стање се прати, како би се увидело да ли је код пацијента одређени антидепресив постигао дејство. Неуспех, до којег може доћи током лечења антидепресивима, настаје услед неадекватних начина избора лека, дозирања и дужине трајања третмана. Циљ је да се постигне потпуна ремисија и да се поврати пређашњи начин функционисања. У најбољем случају, код блажих облика депресија, до ремисије долази у року од шест месеци, након чега се постепено смањује доза лека и то у периоду између једног и три месеца. Терапија се мења у случају када првобитна није деловала у периоду између шест и осам недеља (Kupfer, 2005).

Антидепресиви се разврставају на следећи начин: трициклички антидепресиви, инхибитори моноаминооксидазе, селективни инхибитори за преузимање серотонина, селективни инхибитори за преузимање норадреналина, инхибитори за преузимање норадреналина и серотонина.

- Трициклички антидепресиви (ТСА) сврставају се у најстарију врсту фармакотерапије депресије. По хемијској грађи, имају три прстена у молекулу. Представљају неселективне инхибиторе преузимања моноамина (појачавају норадренергичку и серотонергичку трансмисију). Ту се убрајају терцијерни амини (амитриптилин, имипрамин, тримипрамин, доксепин) и секундарни амини (десипрамин, нортриптилин и протриптилин). Најпогоднији су за

третирање агитованих и тешких депресија (Bauer, Whybrow, Angst, Versiani et al., 2002). Не препоручују се као примарна фармакотерапија, зато што су праћени бројним нежељеним дејствима, као што су антихолинергички и кардиоваскуларни проблеми, па чак и постојање могућности епилептичног напада (Gelder, Mayou, & Geddes, 2009; Damjanović, Ivković & Paunović, 2005).

- Инхибитори моноаминооксидазе (Monoamine oxidase inhibitors – MAO) ређе се примењују од трицикличних антидепресива, због бројних нежељених ефеката и негативних реакција са другим лековима и намирницама. Нежељени ефекти обухватају: хепатотоксичност, неповољна дејства на аутономни нервни систем (сува уста, опстипација, тешкоће с мокрењем, постурална хипотензија, вртоглавица) и централни нервни систем (подрхтавање, парестезије, главобоље) (Gelder, Mayou, & Geddes, 2009). Код предозирања долази до делиријума, хипертермије, конвулзија и коме. Најчешће се користе код тежих облика депресија, депресивних поремећаја који нису другачије одређени (не испуњавају се критеријуми за специфични поремећај расположења), код дистимије и циклотимије, мада је препорука да се примењују само у лечењу депресија које су резистентне на друге лекове (Janicak, Sharma, Comaty, & Davis, 1992).
  - Селективни инхибитори преузимања серотонина (Selective serotonin reuptake inhibitors – SSRI) убрајају се у новије врсте лекова и узрокују мање нежељених ефеката у односу на MAO и TCA. Нежељени ефекти су ретки, благи и пролазни. Добро реагују када постоји коморбидни поремећај уз депресију, нарочито када су у питању соматска обољења (Thase, Entsuah, & Rudolph, 2001). Ови лекови селективно инхибирају преузимање серотонина у пресинаптичке неуроне и не показују значајно дејство на норадренергички, допаминергички, холинергички и хистаминергички систем. Америчка психијатријска асоцијација (American Psychiatric Association – APA) сматра ову врсту антидепресива најбољом у лечењу деце, адолесцената и старијих особа (APA, 2011). Најчешће примењивани SSRI су: флуоксетин, пароксетин, сертралин и есциталопрам.
  - Антидепресиви са двојном активношћу истовремено инхибирају преузимање серотонина и норадреналина, односно могу деловати и на оба система, посредством норадренергичких механизма. Представљају најновију генерацију антидепресива, а неки од њих су: венлафаксин, миртазапин, тразодон, нефазодон, бупропион (Timotijević, 2011). Узрокују сличне нежељене ефекте као SSRI, а венлафаксин се сматра нешто делотворнијим од SSRI (Gelder, Mayou, & Geddes, 2009).
- 2) **Психотерапија** – у лечењу депресије најефикаснијим су се показали модалитети когнитивно-бихејвиоралне терапије (КБТ), рационално-емотивна бихејвиорална терапија (РЕБТ), терапија посвећености и прихватања (енг. Acceptance and Commitment Therapy – АСТ), психодинамске терапије (ПДТ), интерперсоналне терапије (ИПТ) и технике и третмани настали у оквиру ових модалитета (Cuijpers, van Straten, Andersson, van Oppen, 2008). Психотерапија је ефикасна у лечењу благог до тешког депресивног поремећаја и обухвата унапређење социјално-психолошког функционисања, побољшање квалитета живота и спречавање рецидива. Удружена са фармакотерапијом, показује боље резултате у односу на лечење искључиво једним обликом терапије, било фармакотерапијом или психотерапијом (*Ibid.*).

Истраживања су показала да психотерапија има исти ефекат као и психофармакотерапија у лечењу депресије (De Maat et al., 2006; Hollon et al.,

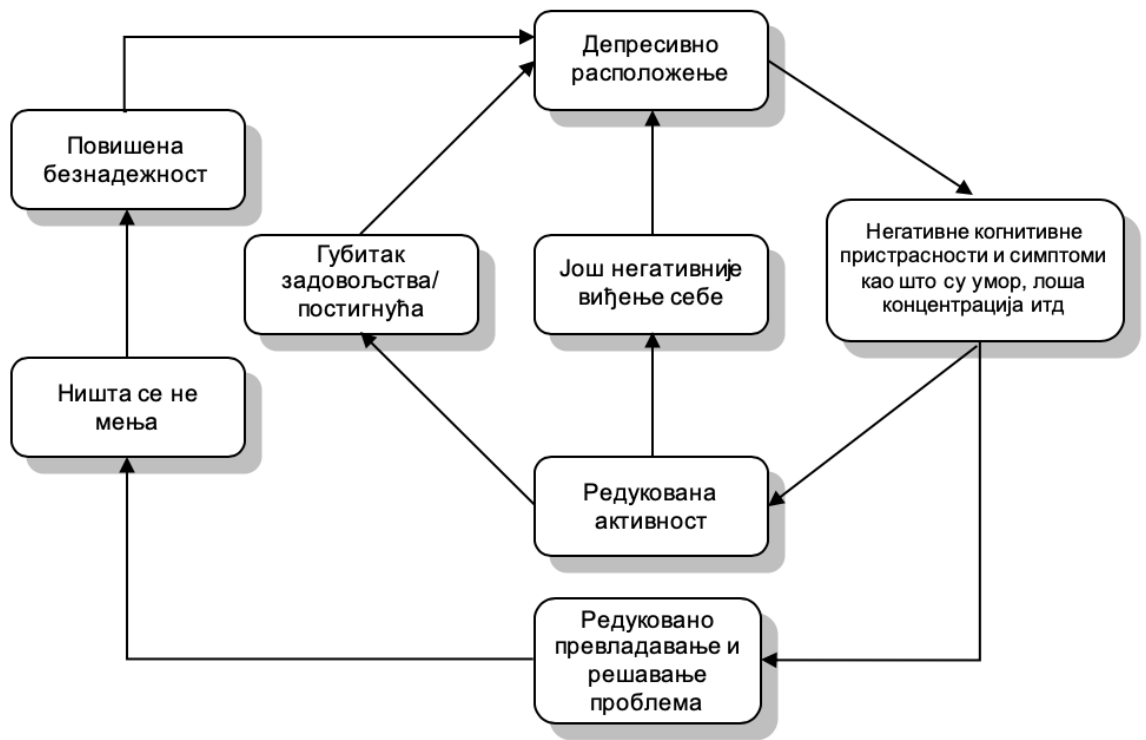
2005), као и то да удружено постижу бољи ефекат него појединачно (Keller et al., 2000). Општа препорука психијатара је да се депресија третира удвојено, медикаментима и психотерапијом (American Psychiatric Association, 1993). Према истраживању Келера и сарадника, након дванаест недеља комбинованог третмана терапија, чак 85% пацијената са депресијом показало је побољшање, наспрам 55% пацијената лечених само нефазодоном, односно 52% пацијената са побољшањем након лечења само психотерапијом. Такође, у истраживању се наводи да фармакотерапија, тј. антидепресиви, имају брже дејство у лечењу током првих пар недеља, док психотерапија показује ефекте тек након отприлике шест недеља лечења.

Неколико истраживања упоређивало је ефекте психотерапије и фармакотерапије на релапс и ремисију депресије код пацијената, и биће наведени даље у тексту. Ниренберг и сарадници наводе да је дугорочно, у неким случајевима чак целоживотно, лечење фармакотерапијом неопходно како би се спречили релапси и рецидиви депресивних симптома, али да КБТ може помоћи у превенцији релапса и рецидива (Nierenberg et al., 2003). Друго истраживање, које има конгруентне податке са Ниренбергом и сарадницима, наводи да, након двогодишњег праћења пацијената, они који су лечени само помоћу КБТ, или у комбинацији са фармакотерапијом, показују упола мање релапса (Evans et al., 1992).

У оквиру једног истраживања, било је праћено стање пацијената током три године, при чему су пацијенти били подељени у пет група, унутар којих су различито лечени: антидепресивима са психотерапијом, само антидепресивима уз психијатријско праћење, психотерапијом са плацебом, само психотерапијом, плацебом уз психијатријско праћење (Frank et al., 1990). Резултати су показали да постоји процентуално приближан број рецидива (око 20%) код пацијената који су користили само антидепресиве, уз континуирано праћење и комбинацијом антидепресива са психотерапијом, да су пацијенти који су користили само услуге психотерапије имали 61,5% рецидива, а група са плацебо лечењем имала је најлошије резултате – 78,2% пацијената са ремисијом.

Метааналитичко испитивање депресивних особа и релапса услед коришћења психотерапије показало је да две године након завршетка психотерапије постоји велики број релапса (око 50% испитаника), али је тај број знатно мањи у односу на друге видове лечења, као што је плацебо и сл. (око 70% особа доживи релапс) (Steinert et al., 2014).

- Когнитивно-бихејвиорална терапија је кратка врста психотерапије (до двадесет сеанси), усмерена на модификацију искривљених, негативних уверења која воде ка модификацији понашања. КБТ полази од претпоставке да су наше емоције (самим тим и поремећаји који проистичу из негативних и узнемирујућих емоција) резултат наше интерпретације догађаја, а не догађаја самог по себи (Myles & Shafran, 2015). Ова врста психотерапије не бави се кореном проблема, као што то чине психодинамске психотерапије, већ је фокусирана на специфичан проблем у садашњости. Оправдање за такав метод рада лежи у метафори са „шибицом и пожаром“. Наиме, уколико избије пожар, да ли је смисленије да прекинемо оно што га одржава (ватру, топлоту, кисеоник) или ћемо да трагамо за шибицом која га је проузроковала? Због тога се у овој терапији доста ради на прекидању *механизма који одржавају поремећај*. На Дијаграму 1 можемо видети схематски приказ једног таквог механизма.



Дијаграм 1. Когнитивни модел депресије  
(прилагођено из: Westbrook, Kennerley, & Kirk, 2014)

Особа се у почетку бихејвиорално активира, јер редукцијом активности долази и до редуковања задовољства које је некада осећала. Такође, она, кроз задатке које добија од терапеута, ради на себи и између сеанси, те се ирационална негативна уверења постепено гасе или се макар смањују, а самим тим ишчезавају и симптоми депресије (Beck, Rush, Shaw, & Emery, 1979). Уколико постоји потреба, клијент се обучава вештинама решавања проблема. До краја терапије очекује се смањење или нестанак депресивних симптома, а то се постиже редукцијом аутоматских мисли и дисфункционалних уверења. Бројна истраживања су показала ефикасност КБТ модалитета у лечењу депресије (Furlong & Oei, 2002; Hawley, Padesky, Hollon, Mancuso et al., 2017; Lepping, Whittington, Sambhi, Lane et al., *in press*).

- Интерперсонална психотерапија је облик кратке психотерапије, чији је фокус на односима између клијента и битних особа из његовог окружења, али и на откривању проблема који су у основи дистреса и који га одржавају. ИПТ су 1970. године креирали Џералд Клерман и Мирна Вајзман, управо за лечење депресивног поремећаја, а тек касније су откривени и други поремећаји који могу да се лече овом врстом терапије (Cuijpers, Donker, Weissman, Ravitz et al., 2016). Циљеви су: разрешење симптома, побољшање интерперсоналног функционисања и повећање социјалне подршке (Markowitz & Weissman, 2004). Ова психотерапија почива на два претпоставкама: прва је да су тренутни интерперсонални проблеми укорењени у раним дисфункционалним односима (премиса из теорије афективног везивања), а друга је да тренутни међуљудски



проблеми имају улогу у перципитирању и перпетуирању тренутних депресивних симптома. Као што се може приметити, теоријске основе су преузете из теорије афективног везивања и теорије комуникација. Слично као и КБТ, терапија траје до двадесет сеанси, са одржавањем стања након завршетка третмана. Иако је ова врста лечења још увек нова за нас, истраживања показују да даје веома добре резултате у лечењу депресије, слично као и КБТ (Frank, Kupfer, Buysee, Swartz et al., 2007; Markowitz, 2008).

- Психодинамске психотерапије произашле су из оригиналне Фројдове психоаналитичке психотерапије. Одредница „психодинамске“ представља суштину онога чиме се ове терапије баве, а то је динамика три инстанце личности (ид, его и супер-его). Постоји више десетина различитих праваца у оквиру психодинамских психотерапија, али су основе у схватању поремећаја међу њима исте или сличне. Доста се разликују од КБТ и ИПТ терапија, првенствено због дужине трајања и „дубине“ обухватања проблема. Иако постоје и кратке психодинамске психотерапије, оне нису временски ограничене као друге две врсте психотерапија. Некада ове терапије могу да трају и годинама, а ефекти су углавном дискутабилни. Циљ психоаналитичких психотерапија је да промене структуру личности, односно карактер особе, и да на тај начин редукују или елиминишу симптоме. Психодинамски психотерапеути верују да не постоји брзо решење проблема, јер су тренутни симптоми одраз неразрешених конфликта из детињства и перзистирају и током одраслог доба, уколико се рани конфликти не разреше. Истраживања често показују контрадикторне резултате. У једном истраживању, показало се да се психодинамска психотерапија не разликује значајно од КБТ терапије у односу на ефикасност, али да је КБТ недовољно дуготрајна за одређени број пацијената и да симптоми настављају да перзистирају (Driessen, Van, Don, Peen et al., 2013). Краткотрајна ПДТ је ефикаснија у односу на дуготрајну у том периоду, али након три године дуготрајна ПДТ даје значајно боље резултате (Knekt, Laaksonen, Raitasalo, Naaramo, et al., 2010). На крају, ПДТ постиже ефекте у лечењу депресије, било да је дуготрајна или краткотрајна (Shedler, 2011). Међутим, ти ефекти су умерени у односу на остале психотерапијске модалитете, првенствено у односу на КБТ (Fonagy, 2015). Главна проблематика, кад су посредни ова истраживања, тиче се управо постојања великог броја различитих врста ПДТ, па ни резултати истраживања не могу бити једнозначни, јер постоји велика разлика у раду са клијентима у зависности од уже оријентације у оквиру самих ПДТ.

- 3) **Електроконвулзивна терапија (ЕКТ)** представља вид лечења депресивног поремећаја, али се употребљава само уколико је особа фармакорезистентна (Pagnin, Queiroz, Pini, Cassano et al., 2004). Преко лобање се примењује електрична стимулација и изазива се епилептичка активност, а моторика која се у тим ситуацијама јавља бива заустављена миорелаксантом. Она може бити билатерална и унилатерална, а сматра се да је билатерална ЕКТ ефективнија и погоднија када је неопходан брз одговор и када унилатерална није била делотворна. Постоје још неке ситуације када се ЕКТ употребљава, а то је код ступора, кататоне помаме и великог ризика од суицида (Lisanby, 2007). Када се пацијенту предложи ЕКТ, неопходно је тражити информисану сагласност, због могућих нежељених ефеката. Поступак се састоји од шест до дванаест третмана,

два до три пута недељно. Углавном се ефекти примећују након два до три третмана, а уколико након шест третмана не дође до побољшања, нема потребе настављати са овим видом лечења, јер надаље неће имати ефекта (Kellner, Knapp, Petrides, 2006). Често се након завршетка ЕКТ третмана дају антидепресиви, како би се спречио релапс и одржала ремисија. ЕКТ је, генерално гледано, веома ефективна и постиже учинак у 80–90% случајева (Petrides, Fink, & Husain, 2001).

Нежељени ефекти најчешће се јављају у виду главобоља, неко време након примене ЕКТ, а неретко се пацијенти жале и на потешкоће у когнитивном домену, превасходно на проблеме са антероградном и ретроградном меморијом (Sackeim, Dillingham, Prudic, Cooper et al., 2009). Неки пацијенти се жале на губитак аутобиографског памћења, али се још увек не зна да ли је то последица депресије (код које постоји когнитивни пад) или последица примене ЕКТ. Поред овога, понекад се јављају проблеми због анестетика који се даје приликом ЕКТ. Контраиндикације које се могу јавити јесу: обољење срца, церебрална анеуризма и повишен интракранијални притисак. Највећи проблем код ЕКТ је што може изазвати смрт, а стопа смртности износи око четири случаја на 100.000 терапијских поступака (Gelder, Mayou, & Geddes, 2009).

- 4) **Други облици лечења** депресије су, нпр., лечење светлошћу и физичка активност. Лечење светлошћу је могуће само код сезонских депресија, јер код класичних врста депресије ова терапија нема реакцију, као што је имају антидепресиви (Golden, Gaynes, Ekstrom, Hamer et al., 2005). Терапија светлошћу користи се свакога дана, између 30 и 90 минута дневно, а нарочито се примењује у зимском периоду. Могући нежељени ефекти су: иритација очију, главобоља, узнемиреност и др. По питању физичких активности, студије су показале да вежбање има повољан ефекат код депресије, али само краткорочно, док код тежих облика депресија, и на дуже стазе, нема ефекта (Krough, Nordentoft, Sterne, & Lawlor, 2011).

## 2. Проблем и циљеви истраживања

### 2.1 Проблем и циљ

Скале за процену депресије представљају кључну допуну дијагностици, процени напретка терапије и праћењу многих нежељених дејстава при лечењу депресије. У нашој земљи користе се бројне скале, али скоро да нема публикованих резултата о нормама и карактеристикама примењених скала на нашој популацији (Novović, Mihić, Tovilović, Jovanović i Biro, 2011). То директно указује на проблеме норми које се тренутно користе у нашој земљи. Стога, основни проблем овог истраживања јесте стандардизација Монтгомери-Ашберг скале за процену депресивности за примену у Србији.

Циљеви истраживања подразумевају: стандардизацију Монтгомери-Ашберг скале за процену депресивности (MADRS) на клиничкој и неклиничкој популацији у Србији, поређење резултата и конвергенцију са Хамилтоновом скалом за процену депресивности (HAMД), као и потврђивање предиктивне валидности MADRS инструмента. Постављамо питање да ли је MADRS заиста поузданији и дискриминативнији инструмент од HAMД, а уколико је то случај, бићемо у могућности да психијатрима у Србији приложимо један објективнији тест за процену степена депресивности.

Специфични циљеви истраживања су:

- 1) Проверити јачину и смер корелације између MADRS и HAMД;
- 2) Утврдити поузданост MADRS у поређењу са HAMД;
- 3) Утврдити предиктивну валидност MADRS и HAMД путем тест-ретест методе;
- 4) Проценити дискриминативност MADRS и HAMД инструмената поређењем клиничке и контролне (неклиничке) групе, као и дати процену дискриминативности у односу на тежину депресивности;
- 5) Проверити постоје ли разлике у скоровима између различитих категорија пола и старосних узраста на MADRS и HAMД.

### 2.2 Хипотезе

Из наведених циљева можемо извести следеће хипотезе истраживања:

- 1) MADRS ће имати задовољавајуће психометријске карактеристике;
- 2) Између MADRS и HAMД постојаће висока позитивна корелација;
- 3) MADRS ће бити поузданији инструмент у односу на HAMД;
- 4) Постојаће висока корелација између тест и ретест резултата на оба инструмента;
- 5) Постојаће значајна дискриминативност између опште популације и популације пацијената, односно и MADRS и HAMД ће успети да разликују особе без значајних сметњи и оне које имају симптоме депресије; такође, очекујемо да ће MADRS бити сензитивнији у односу на HAMД при процени тежине депресивног поремећаја (лаки, умерени, тешки);
- 6) Неће бити разлика у скоровима MADRS и HAMД у односу на старосну доб и пол.

### 3. Методологија истраживања

#### 3.1 Снага студије

За психометријске студије у којима се тестирају упитници предлаже се да се за сваку варијаблу у упитнику, то јест питање, обезбеди бар 10 испитаника (Abela & D'Allesandro, 2002). С обзиром на то да MADRS, као основни инструмент који је задат испитаницима, садржи 10 питања, било је потребно прикупити податке од најмање 100 испитаника. У хипотезама у претходном делу рада очекује се да MADRS и HAMD имају корелацију која је најмање средњег степена (око 0.5). Стога, према G\*Power програму, када је  $\alpha = 0.05$ , а снага студије  $(1-\beta) = 0.80$ , потребан је број од 68 испитаника. Надаље, према G\*Power програму, када је  $\alpha = 0.05$ , а снага студије  $(1-\beta) = 0.80$ , за тестирање разлика између две групе т-тестом (на пример група испитаника са депресијом или без ње) потребан је барем 51 испитаник по групи. Према томе, потребно је око 102 испитаника по групи, подједнако распоређених према полу и годинама старости. На крају, према G\*Power програму, када је  $\alpha = 0.05$ , а снага студије  $(1-\beta) = 0.80$ , а за тестирање разлика између три групе ANOVA тестом (нпр. испитаници са лаком, умереном и тешком депресијом), потребан је укупан број од 156 испитаника, са сличном расподелом испитаника према полу и годинама, по групама. Пратећи логику, било је потребно укључити најмање 160 испитаника из клиничке популације и најмање 110 испитаника из неклиничке.

#### 3.2 Узорак и процедура

За потребе истраживања коришћен је пригодни узорак консекутивног карактера. У периоду од јуна до децембра 2017. године испитана су 272 испитаника, који су задовољавали унапред дефинисане критеријуме за укључивање и искључивање испитаника са депресијом/без депресије, те су стога постојала два узорка: клинички и неклинички.

Групу клиничког узорка чинили су пацијенти тј. резиденти Клинике за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ у Београду. Критеријуми за укључивање пацијената са депресијом у студију били су:

- дијагноза униполарне депресије без коморбидитета на основу МКБ-10 класификације;
- године старости: најмање 18 година;
- стабилно стање болести у последња два месеца;
- терапија антидепресивима без измена терапијског режима у последња два месеца;
- српски језик као матерњи.

Код испитаника из клиничке популације, додатно се водило рачуна о дијагнози, те су узети у обзир сви пацијенти са депресивним поремећајем (Ф32 и Ф33), изузев дијагноза са психотичним симптомима (Ф32.3 и Ф33.3).

У истраживање је укључен добровољни узорак испитаника из опште популације, запослених у ЈКП „Београд пут“ и „Електропривреди Србије“. Поред тога, један део података прикупљен је од особља Клинике за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ у Београду, као и од особа које су у истраживање ступиле по препоруци оних који су ушли у избор за испитивање опште популације. Критеријуми за укључивање испитаника из опште популације су:

- одсуство психијатријских поремећаја (испитано инструментом BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale));

- године старости: најмање 18 година;
- српски језик као матерњи.

Критеријум за искључивање код обе групације био је присуство неуролошких и/или психијатријских обољења, а искључени су и они испитаници којима нисмо успели да урадимо ретест након две недеље од првог тестирања. Учешће у студији понуђено је свим испитаницима који су у периоду извођења студије испуњавали критеријуме за укључивање и искључивање.

Од свих испитаника, у обе групације, тражен је пристанак за учешће у студији, путем информисане сагласности. Пацијенти из клиничке групе и испитаници из неклиничке групе били су укључени у студију тек пошто су прочитали обавештење које им је намењено и потписали пристанак за учешће. Основни начини за добијање података од испитаника био је усменим путем: поред одговора на питања на инструментима HAMD и MADRS, испитаници из обе популације саопштавали су своју старост, пол и ниво образовања. Испитаницима из опште популације је, пре одговарања на питања из инструмената HAMD и MADRS, задат BPRS, чиме је утврђено (не)постојање менталног поремећаја (Newton-Howes et al., 2006). Низак резултат на овом тесту био је индикатор непостојања психопатологије тј. претходне психијатријске историје болести.

Узорак неклиничке популације био је усклађен у односу на демографске карактеристике, добијене у клиничком узорку у категоријама пола, узраста и образовног статуса, како би се остварила већа могућност поређења двеју наведених група.

### 3.3 Инструменти

Истраживање које је спроведено подразумевало је неекспериментални поступак са испитивањем дијагностичких тестова. Инструменти су задавани искључиво индивидуално, а резултати су бележени на основу аутоанамнестичких података пацијената.

Коришћена су три инструмента:

- 1) Монтгомери-Ашберг скала за процену депресије (MADRS), која се састоји од 10 питања на седмостепеној скали (од 0 – без потешкоћа или са незнатним потешкоћама, до 6 – знатне потешкоће, односно тешка депресија). Процена нивоа депресивности одређује се на следећи начин: од 0 до 6 бодова – без симптома; од 7 до 19 бодова – блага депресија; од 20 до 34 бода – умерена депресија; више од 34 бода – тешка депресија.
- 2) Хамилтонова скала за процену депресивности (HAMD), која служи за процену степена изражености депресије. Коришћена је верзија од 17 ајтема, а процена депресивности одређује се према следећем начину скоровања: од 0 до 7 – без депресивности, од 8 до 15 – умерена депресија, а 16 и више бодова – тешка депресија (Burton, 1883; Davison, 2006).
- 3) BPRS је скала са 19 ставки, рађена на седмостепеној скали Ликертовог типа (од 0 од 6) и обухвата процену: афекта, мишљења, анксиозности, оријентације и моторне и бихејвиоралне манифестације (Newton-Howes et al., 2006). Овај инструмент коришћен је искључиво код неклиничке популације. Истраживања су показала задовољавајућу поузданост (Кронбах алфа 0.74,  $p < .05$ ) и валидност (Wilks A = 0.298,  $F[36, 1124] = 25.97$ ,  $p < .001$ ) (Robertson, 1979). С обзиром на то да ова скала оригинално нема прецизно дефинисану границу за раздвајање особа са психијатријским потешкоћама и особа без њих, за наше истраживање користили смо

граничне вредности које су предложили Лојхт и сарадници (Leucht et al., 2005). Према наведеном истраживању, граничне вредности су следеће: 0–30 поена – без потешкоћа, 31–40 поена – благи поремећај, 41–52 поена – умерен поремећај, преко 52 поена – изразит поремећај.

Поред ових инструмената, коришћени су и подаци добијени из историје болести, одакле су преузете психијатријске дијагнозе, према МКБ класификационом систему.

### 3.4 Варијабле

С обзиром на то да је истраживање било неекспериментално, пре се може говорити о предикторским и критеријумским варијаблама, него о зависним и независним. Варијабле су следеће:

1. Критеријумска варијабла била је дијагноза депресије, на основу које су се разликовали депресивни од недепресивних испитаника из опште популације, а депресивни пацијенти делили на оне са лаком, умереном и тешком депресивном епизодом.
2. Предикторске варијабле биле су скорови на инструментима HAMD и MADRS.

Контролне варијабле које су узете у обзир биле су: пол, старост и образовни статус. Ове социодемографске варијабле изабране су због тога што се није очекивало да ће резултати на инструментима HAMD и MADRS бити другачији у односу на њих. Другачије речено, очекивало се да ниједна од наведене три варијабле неће утицати на резултате, било појединачно или укупно, већ да ће на депресивност утицати друге варијабле које су тестовима и мерене.

Могућа конфундирајућа (збуњујућа) варијабла било је дејство фармакотерапије, у смислу да ће промена зависити од врсте лека, дозе примене лека и реактивности на терапију. Друге конфундирајуће варијабле односиле су се на промене у окружењу испитаника, које нису под контролом истраживача (побољшање у односима с ближњима, дејство психотерапије и сл.).

## 4. Резултати

### 4.1 Дескриптивна статистика

Дескриптивна статистика је врло значајан алат, будући да подразумева скуп статистичких техника за квантификовање описних особина популације, или за сумирање резултата на целокупној популацији (Mann, 1995). За овај рад коришћено је квантитативно приказивање података, пошто оно даје шире информације о популацији.

Као што је већ речено, укупан број испитаника потребан за истраживање овог типа био је, према прорачунима, 270, а на крају су сакупљени подаци од 272 испитаника и тиме је задовољена потреба за поузданошћу и релевантношћу студије.

У Табели 1 може се видети да је већи број испитаника припадао клиничкој популацији (59,6%), док је нешто мањи био узорак неклиничке, тј. опште популације, са 40,4 одсто.

**Табела 1**

*Основна дескриптивна статистика узорка са поделом у односу на популацију*

	<u>Број</u>	<u>Проценти</u>
<b>Клиничка популација</b>	162	59,6%
<b>Неклиничка популација</b>	110	40,4%
<b>Укупно</b>	272	100%

У Табели 2 може се видети да је од тог броја већа била заступљеност мушкараца него жена. Слична расподела налази се и код клиничке и неклиничке популације, где је у обе било нешто више испитаника него испитаница.

**Табела 2**

*Дескриптивна статистика пола, бројчано и процентуално у односу на популацију*

	Пол	
	<u>Жене</u>	<u>Мушкарци</u>
<b>Клиничка популација</b>	70 (43,2%)	92 (56,8%)
<b>Неклиничка популација</b>	42 (38,2%)	68 (61,8%)
<b>Укупно</b>	112 (41,2%)	160 (58,8%)

Поред пола, за истраживање су коришћени подаци о старости и образовању испитаника. Старост испитаника је накнадно, приликом обраде, подељена у четири приближно једнаке категорије. У Табели 3 може се видети на који начин су те четири групе подељене. Основна статистика показује да су испитаници у истраживању били стари између 20 и 79 година, са средњом вредношћу  $M = 42.26$ , и стандардном девијацијом  $SD = 11.53$ .

**Табела 3**

*Расподела испитаника према старости, подељених у четири приближно једнаке категорије*

Старост испитаника	Фреквенције	Проценти
<b>&lt;= 34</b>	71	26,1
<b>35–42</b>	71	26,1
<b>43–51</b>	66	24,3
<b>52+</b>	64	23,5
<b>Укупно</b>	272	100,0

Образовање је подељено редом, према нивоу образовања у односу на степен који је испитаник завршио. Као што се у Табели 4 може видети, највећи број испитаника има завршену средњу школу, чак 59,1% од укупног броја испитаника. Исто важи и за обе популације појединачно: у групи клиничке популације било је чак 66,9% испитаника са завршеном средњом школом, а у оквиру неклиничке 49,1 одсто. На другом месту по броју налазе се испитаници са завршеним основним академским студијама, и то у оквиру обе популације, при чему у општој популацији има нешто више особа са завршеним факултетским образовањем (30%), него што их има у клиничкој популацији (11,3%). Већи број испитаника са завршеном основном школом је из клиничке популације (10,6%), наспрам неклиничке (2,7%).

**Табела 4**

*Образовање испитаника из обе популације, према степену стручне спреме*

Образовање	Клиничка популација	Неклиничка популација	Укупно
Основна школа	15 (10,6%)	3 (2,7%)	18 (7,1%)
Средња стручна спрема	95 (66,9%)	54 (49,1%)	149 (59,1%)
Виша стручна спрема	13 (9,2%)	18 (16,4%)	31 (12,3%)
Основне академске студије	16 (11,3%)	33 (30,0%)	49 (19,4%)
Мастер студије	2 (1,4%)	2 (1,8%)	4 (1,6%)
Докторске студије	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)



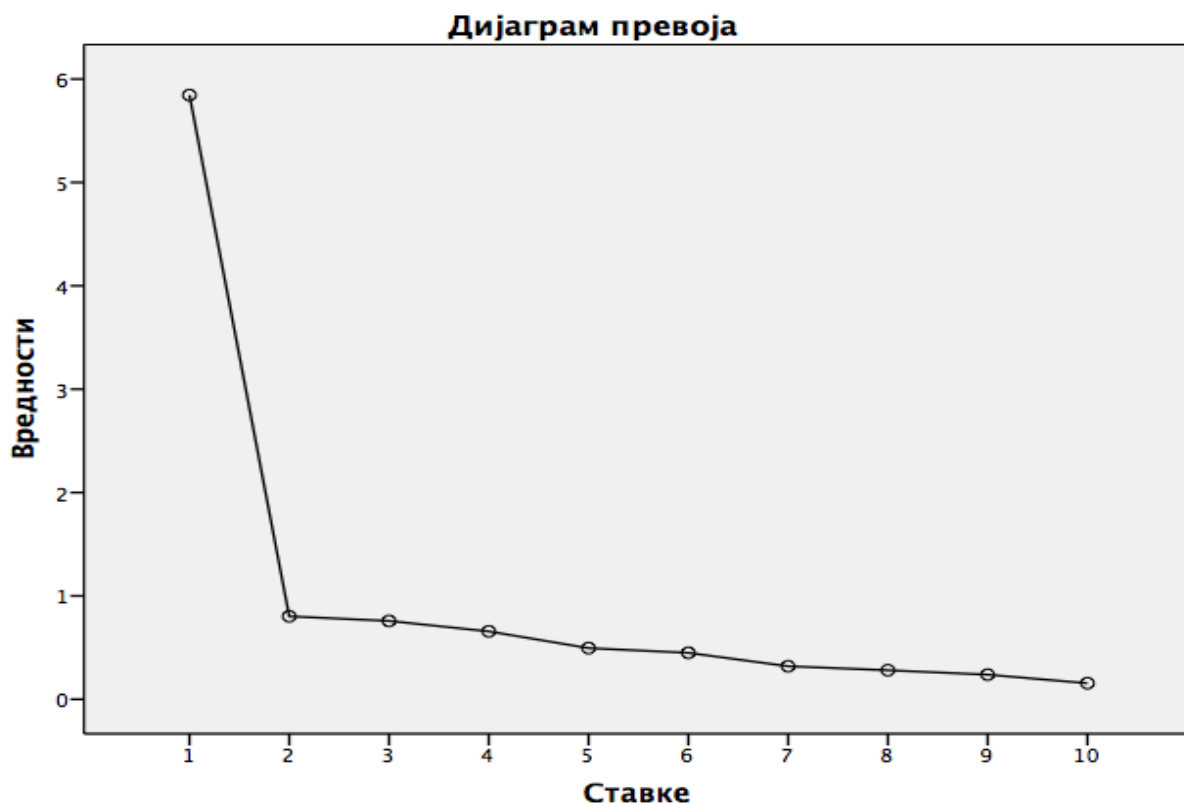
## 4.2 Факторска анализа

Факторска анализа је метод који се користи за описивање варијабилности онога што се посматра (Lawley & Maxwell, 1962). Факторска анализа је урађена како би се дао одговор на прву хипотезу. Иако је главни предмет испитивања био MADRS инструмент, факторска анализа спроведена је и за MADRS и за HAMD-17, како би било могуће упоредити MADRS са резултатима HAMD-17.

### 4.2.1 Факторска анализа инструмента MADRS

#### *Прво тестирање*

Вредност Кајзер-Мејер-Олкиновог (КМО) показатеља била је 0.90, што премашује препоручену вредност од 0.6 (Kaiser 1970; Kaiser, 1974). Бартлетов тест сферичности (Bartlett, 1954) био је статистички значајан ( $p = .000$ ). Ова два податка указују на факторабилност корелационе матрице. Анализа главних компоненти издвојила је један фактор који објашњава 58,45% укупне варијансе. У прилог једнофакторској структури говори и дијаграм превоја, приказан на Дијаграму 2.

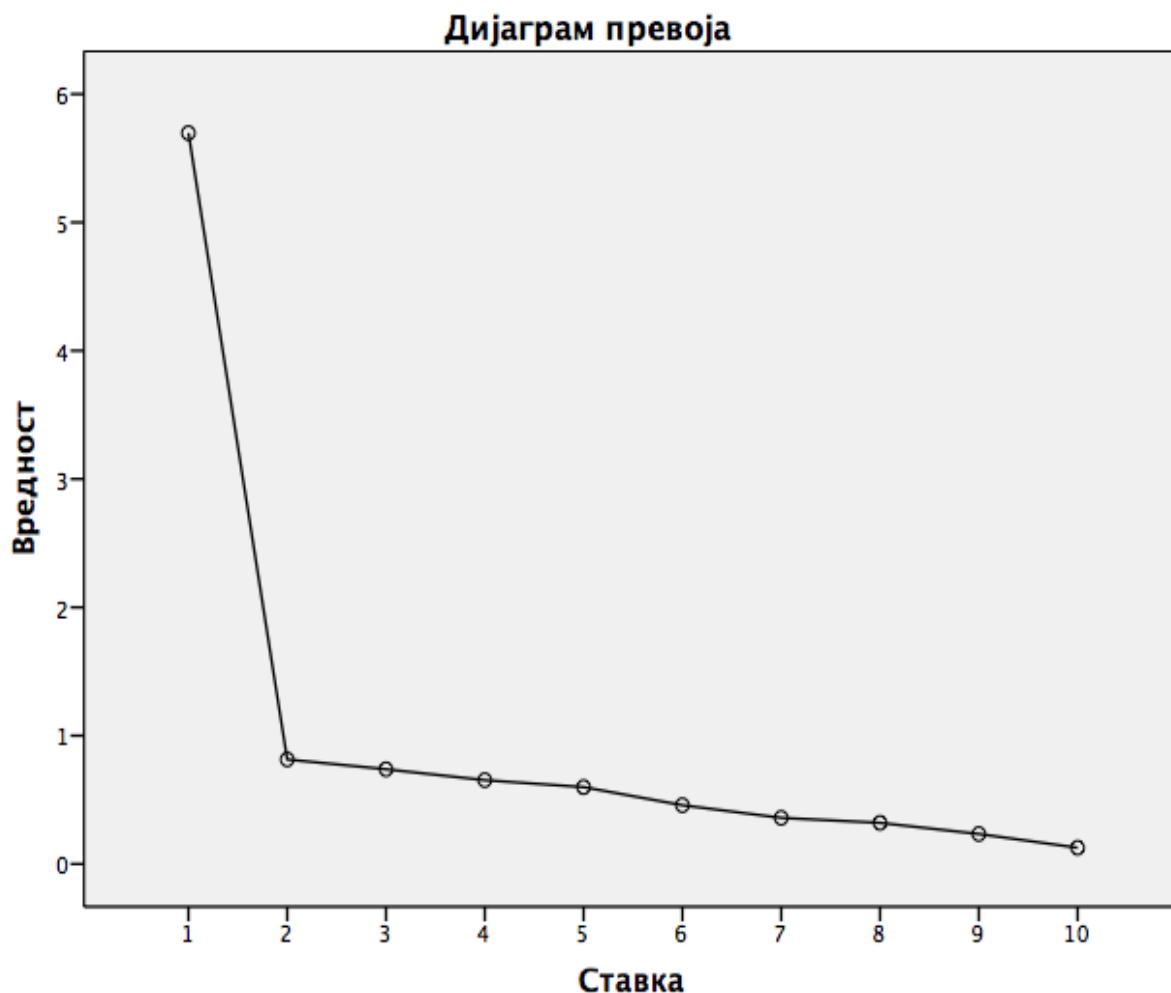


Дијаграм 2. Дијаграм превоја за MADRS у првом тестирању

Анализирајући појединачно ставке у Табели 5, може се видети да ставка 6 (тешкоће са концентрацијом) обезбеђује највећи удео у објашњењу варијансе са .72, а одмах до ње су ставка 2 са .71 (исказана туга), ставка 7 са .69 (посусталост тј. тешкоће у започињању активности) и ставка 1, која такође износи .69 (уочљива туга).

### Друго тестирање

КМО показатељ износио је 0.90, а Бартлетов тест сферичности био је значајан на нивоу 0.001. У том смислу, резултати првог и другог тестирања нису се разликовали, барем када је значајност у питању. У ретесту се такође издваја један фактор, који објашњава укупно 56,97% варијансе. Дијаграм превоја такође веродостојно приказује једнофакторско решење (Дијаграм 3).



Дијаграм 3. Дијаграм превоја за MADRS у другом тестирању

Појединачне ставке које имају највећег удела у објашњењу варијансе су, редом, ставке: 7, 1, 2 и 6, што је исто као и у факторској анализи у првом тестирању, али је распоред ставки другачији. Ставка 7 износи .73, ставка 1 – .70, ставка 2 – .68, и ставка 6 – .65.

Као што се може приметити, оба резултата дају сличне показатеље са незнатним разликама. Добијене вредности су препоручене, и очекиване су за MADRS, као признат и широко испитиван инструмент. Гледајући ставке појединачно, ставка 7 (која говори о тешкоћама приликом започињања свакодневних активности) дала је највећа засићења, при чему је приликом ретеста дала нешто већи удео објашњене варијансе него што је било у првом тестирању.

MADRS је показао изразито добре резултате на факторској анализи. Наиме, екстрахован је један фактор. У Табели 5 може се приметити да је свака појединачна

ставка инструмента статистички значајна, а значајнима се сматрају све ставке чија је засићеност преко 0.30. Ово важи за тест, као и за ретест ситуацију.

Табела 5

*Факторске тежине и део објашњене варијансе заједничким фактором за MADRS инструмент у тест и ретест ситуацији*

Ставка	Тест		Ретест	
	<u>Факторске тежине</u>	<u>Објашњена варијанса</u>	<u>Факторске тежине</u>	<u>Објашњена варијанса</u>
1. Уочљива туга	.830	.689	.836	.698
2. Исказана туга	.844	.712	.822	.676
3. Унутрашњи немир	.692	.479	.584	.341
4. Поремећен сан	.695	.483	.722	.521
5. Поремећен апетит	.652	.425	.647	.418
6. Тешкоће у концентрацији	.846	.716	.804	.646
7. Посусталост	.832	.693	.852	.726
8. Неспособност осећања	.772	.596	.787	.619
9. Песимистичне мисли	.727	.528	.732	.536
10. Самоубилачке мисли	.723	.523	.717	.514

\* Напомена: Свака факторска тежина већа од .30 сматра се значајном.

#### 4.2.2 Факторска анализа HAMD-17

Анализом фактора HAMD-17 инструмента добијен је комплекснији резултат у односу на MADRS. Прелиминарне анализе показале су да се издвајају четири фактора и за прво и за друго тестирање. У наредном делу ће, ради прегледности, резултати бити приказани одвојено, за прво тестирање (Табеле 6 и 7), и за друго (Табеле 8 и 9), али и одвојено за факторске тежине (Табеле 6 и 8) и коефицијенте корелације променљивих и фактора (Табеле 7 и 9).

##### *Прво тестирање*

КМО показатељи дали су значајне резултате, износећи .88, а Бартлетов тест сферичности био је статистички значајан ( $p = .000$ ). Четири фактора објашњавају 57,91% варијансе резултата, а од тога први фактор има највећи удео у објашњењу, са 36,13% објашњене варијансе (Табеле 6). Највећи удео објашњене варијансе имају ставке 16 и 12 (.86 и .85), које се односе на губитак телесне тежине (ставка 16) и на губитак апетита (ставка 12).

Табела 6

*Факторске тежине и део објашњене варијансе заједничким фактором за HAMD-17 у првом тестирању*

Ставка бр.	Факторске тежине				Објашњена варијанса
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	
HAMD4	.798				.604
HAMD5	.783				.521
HAMD6	.732				.601
HAMD2	.508			-.325	.461
HAMD11	.492				.490
HAMD1	.464			-.420	.605
HAMD3	.443				.529
HAMD10	.409				.379
HAMD9	.380				.317
HAMD17		.797			.647
HAMD14		.626		-.369	.647
HAMD16			-.966		.861
HAMD12			-.847		.845
HAMD13				-.842	.661
HAMD8				-.741	.700
HAMD7	.423			-.511	.654
HAMD15		-.367		-.374	.321

\* Напомена: Све факторске тежине мање од .30 уклоњене су из табеле, зарад прегледности. Све ставке мање од .30 не сматрају се статистички значајним.

Коефицијенти корелације променљивих и фактора такође указују на стабилност првог фактора, а трећи и четврти фактор показују негативну корелацију, и то на свим ставкама које имају засићеност изнад .30 (Табела 7).

Табела 7

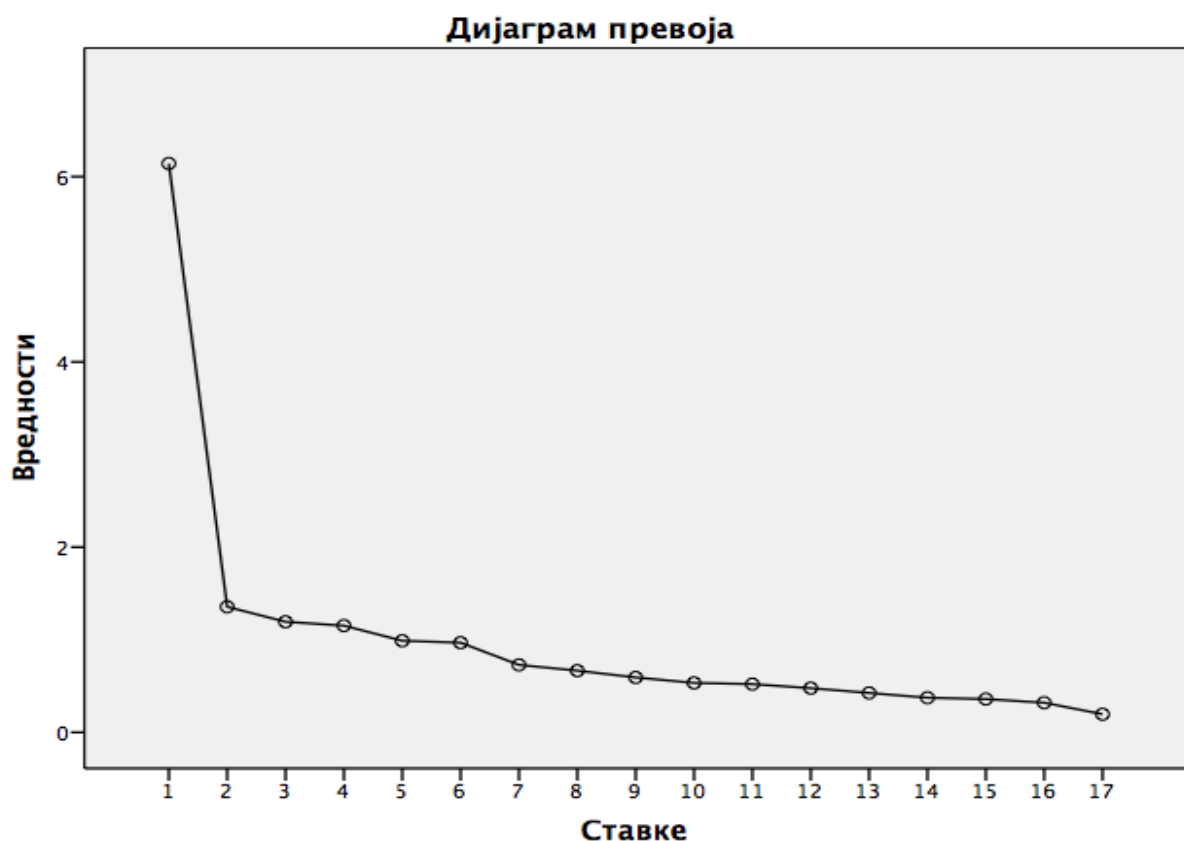
*Коефицијенти корелације променљивих и фактора за сваку ставку на HAMD-17 у првом тестирању*

Ставка бр.	Коефицијенти корелације променљивих и фактора			
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
HAMD6	.758		-.313	-.350
HAMD4	.748		-.342	
HAMD5	.709			
HAMD1	.668		-.382	-.641
HAMD11	.639		-.421	-.467
HAMD3	.626		-.475	-.498
HAMD2	.591			-.489

HAMD10	.550		-.305	-.474
HAMD9	.506		-.320	-.399
HAMD17		.798		
HAMD14		.636	-.384	-.437
HAMD16			-.912	
HAMD12	.452		-.907	-.394
HAMD8	.420		-.418	-.813
HAMD13				-.810
HAMD7	.654		-.365	-.702
HAMD15		-.361		-.423

\* Напомена: Све факторске тежине мање од .30 уклоњене су из табеле, зарад прегледности. Све ставке мање од .30 не сматрају се статистички значајним.

Иако претходне анализе дају решење од четири фактора, детаљнијом анализом ставки, као и анализом дијаграма превоја, добијамо превасходно једнофакторско решење. На Дијаграму 4 можемо видети неколико преломних тачака: на првој, четвртој и шестој ставци. Иако се може прихватити четворофакторско, а можда чак и шестофакторско објашњење, делује да је највероватније једнофакторско, судећи по резултатима.



Дијаграм 4. Дијаграм превоја за HAMD-17 у првом тестирању

### Друго тестирање

Ретест је дао сличне резултате као и први тест: постоји статистичка значајност код Бартлетовог теста сферичности, са значајношћу од .000, КМО показатељи су били поуздани и добри, са вредношћу .87. Такође, као и на првом тестирању, добија се четворофакторска структура (Табела 8). За разлику од првог тестирања, на ретесту мање јасно можемо да издвојимо један фактор, посматрајући само факторске тежине и коефицијенте корелације. Највећи проценат објашњене варијансе даје ставка 16, која говори о губитку телесне тежине (.81).

Табела 8

*Факторске тежине и део објашњене варијансе заједничким фактором за HAMD-17 у другом тестирању*

Ставка бр.	Факторске тежине				Објашњена варијанса
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	
HAMD13	.783		-.374		.714
HAMD2	.775				.590
HAMD8	.726				.642
HAMD7	.644				.668
HAMD1	.629				.637
HAMD11		-.604			.576
HAMD17		.592	.418		.500
HAMD10		-.554			.473
HAMD15		-.549			.327
HAMD9		-.546	.319		.497
HAMD5			.764		.624
HAMD4			.679		.588
HAMD6			.626		.556
HAMD3			.323	.314	.466
HAMD16				.925	.805
HAMD12				.824	.740
HAMD14	.384			.497	.511

\* Напомена: Све факторске тежине мање од .30 уклоњене су из табеле, зарад прегледности. Све ставке мање од .30 не сматрају се статистички значајним.

Коефицијенти корелације (Табела 9) показују негативну корелацију на свим ставкама другог фактора, барем од оних који имају значајну засићеност, преко .30.

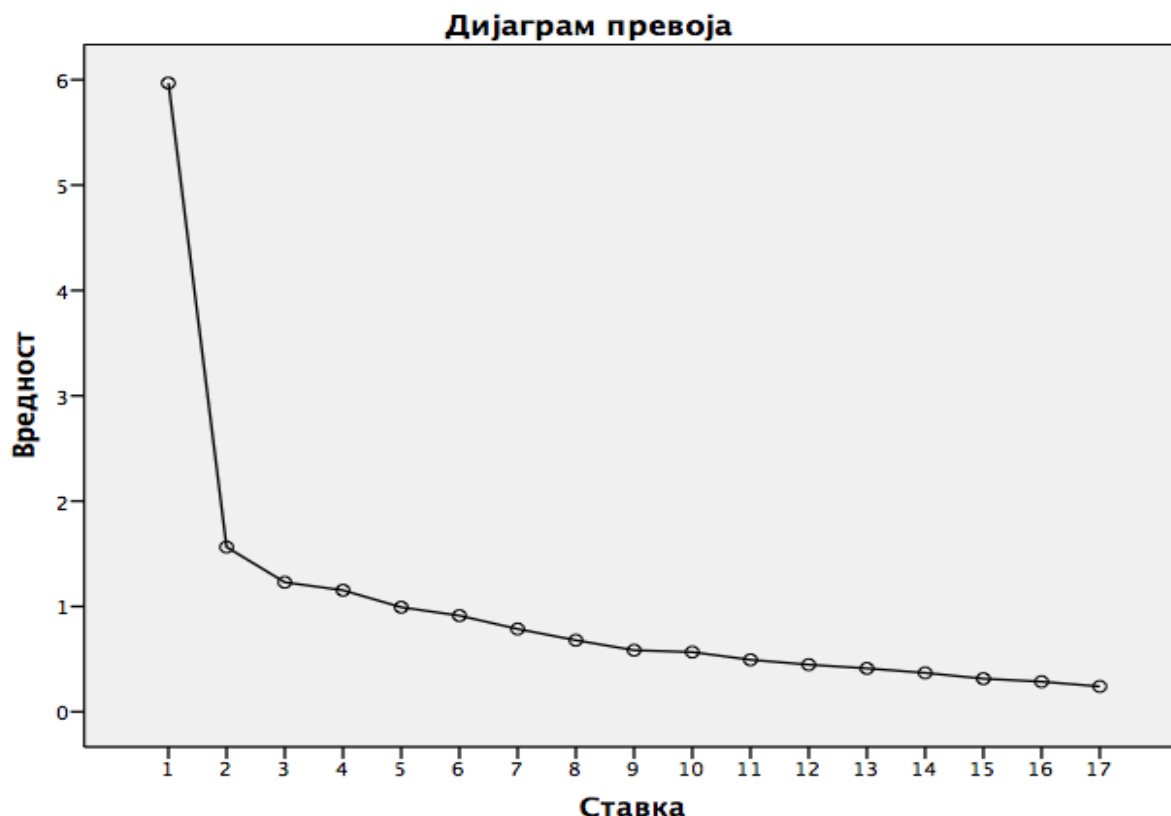
Табела 9

*Коефицијенти корелације променљивих и фактора за сваку ставку на HAMD-17 у другом тестирању*

Ставка бр.	Коефицијенти корелације променљивих и фактора			
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
HAMD8	.791		.355	.379
HAMD7	.782	-.317	.439	.451
HAMD1	.756		.524	.315
HAMD13	.746	-.306		.435
HAMD2	.730		.385	
HAMD3	.513		.509	.492
HAMD11	.407	-.685	.406	
HAMD10	.368	-.627	.322	
HAMD9	.325	-.614	.435	
HAMD15		-.568		
HAMD17		.462	.405	
HAMD5	.341		.786	
HAMD4	.418		.749	
HAMD6	.361		.698	.363
HAMD16				.894
HAMD12	.331		.332	.846
HAMD14	.536			.621

\* Напомена: Све факторске тежине мање од .30 уклоњене су из табеле, зарад прегледности. Све ставке мање од .30 не сматрају се статистички значајним.

Дијаграм превоја (Дијаграм 5) даје изражен први фактор, али се на основу њега не може искључити и четворофакторска структура



Дијаграм 5. Дијаграм превоја за HAMD-17 у другом тестирању

Као и у претходним резултатима за друго тестирање, обе опције остају за разматрање тога колико фактора садржи HAMD-17, а нарочито због нешто другачијих резултата у односу на резултате факторске анализе првог тестирања. Због могућности да је једнофакторска структура прихватљивија, али и вероватнија, урађена је и анализа са фиксираним бројем фактора, односно једним фактором. На основу Кателовог критеријума (Catell, 1966), одлучено је да се за даље истраживање задржи једна компонента. Резултати теста и ретеста за једнофакторско решење дати су у Табели 10.

КМО је дао задовољавајуће вредности од .88 за прво тестирање, и .87, за друго. Бартлетов тест је био значајан на нивоу  $p = .000$ , и за прво и за друго тестирање. Факторске тежине показале су се значајним, изузев за ставку 17, где се не показује резултат због тога што је тежина мања од .30, што је неопходно да би се ставка узела као значајна (Табела 10). Ставка 17 (која говори о увиду особе у своје депресивно стање) дала је најмањи удео објашњене варијансе, и то драстично мање у односу на све друге ставке.

Ставке које највише варијансе објашњавају у првом тестирању су 7 и 1, а износе .61 и .58. Ставка 7 се односи на тешкоће са започињањем активности, а ставка 1 на исказану и уочљиву тугу. Код другог тестирања се такође, као и код првог, највише издвајају ставке 7 и 1, са вредностима .61 и .57.



Табела 10

*Факторске тежине и део објашњене варијансе заједничким фактором за HAMD-17 инструмент у тест и ретест ситуацији*

Ставка бр.	Тест		Ретест	
	Факторске тежине	Објашњена варијанса	Факторске тежине	Објашњена варијанса
HAMD1	.763	.582	.752	.566
HAMD2	.595	.355	.575	.330
HAMD3	.697	.485	.667	.445
HAMD4	.593	.352	.635	.403
HAMD5	.541	.292	.584	.341
HAMD6	.681	.464	.629	.396
HAMD7	.780	.608	.783	.614
HAMD8	.709	.503	.726	.528
HAMD9	.545	.297	.508	.258
HAMD10	.600	.360	.546	.299
HAMD11	.679	.461	.586	.343
HAMD12	.681	.463	.600	.360
HAMD13	.576	.332	.601	.361
HAMD14	.447	.200	.564	.318
HAMD15	.357	.128	.332	.110
HAMD16	.493	.243	.504	.254
HAMD17		.016		.042

\* Напомена: Свака факторска тежина већа од .30 сматра се значајном.

Дијаграми превоја неће бити приказани, с обзиром на то да су показали готово идентичне преломе као на већ приказаним Дијаграмима 4 и 5. Свакако је јасно да дијаграми указују на то да је најповољнији прелом на првом фактору, те дају додатну потврду о једнофакторској структури HAMD-17.

#### 4.2.3 Генерални закључак факторске анализе

Поређењем резултата факторске анализе између MADRS и HAMD-17 инструмента утврђена је једнофакторска структура резултата код оба инструмента и то у оквиру оба тестирања. MADRS има нешто боље објашњене резултате ротацијом, где се подразумевају већа факторска засићења за сваку ставку понаособ, али и већи део објашњене варијансе заједничким фактором за сваку ставку. Један од најзначајнијих налаза јесте да се MADRS и HAMD-17 поклапају у ставкама које се односе на исказивање туге и на тешкоће у започињању свакодневних активности. То би значило да управо ове ставке највише учествују у процени депресивности, а то су ставке 1, 2 и 7 на MADRS инструменту, односно 1 и 7 на HAMD-17. У поређењу са класификацијом МКБ-10, ове ставке убрајају се у основне симптоме депресивног расположења, као што је наведено раније, а то су:

- 1) изражено депресивно расположење,
- 2) губитак интересовања и задовољства,
- 3) смањена енергија и осећај заморљивости.

### 4.3 Испитивање поузданости инструмената

Поузданост је испитана за оба инструмента, HAMD-17 и MADRS, како бисмо их упоредили. Поузданост, какву смо испитивали, дефинише се као распон у којем мере могу да буду поновљене (Zaki, Bulgiba, Nordin & Ismail, 2013). Другим речима, поузданост показује степен корелације и слагање између мера (ставки). За потребе овог истраживања коришћена је техника интракласног (или међукласног) коефицијента корелација (Intraclass correlation coefficient – ICC). ICC се користи у случајевима када у истраживању постоји више испитивача или више поновљених мерења, те је стога погодан и за ову студију. Све мере, дате у табелама које следе, односе се на удружене мере теста и ретеста. На основу интервала поузданости од 95% за ICC, вредности мање од .50 сматрају се малим, између .50 и .75 умереним, између .75 и .90 добрим, и .90 и више одличним показатељима поузданости (Koo & Li, 2016).

Табела 11

#### *Интракласни коефицијент корелације на свакој од ставки за MADRS*

Ставка бр.	M	SD	ICC	95% CI	
				Доња	Горња
1	2.06	2.93	.87	.83	.90
2	2.01	2.83	.84	.80	.88
3	2.18	2.48	.88	.85	.91
4	1.75	2.78	.90	.87	.92
5	.78	2.01	.86	.82	.89
6	1.45	2.52	.87	.84	.90
7	1.55	2.54	.86	.82	.89
8	1.41	2.65	.88	.84	.90
9	1.39	2.19	.84	.80	.88
10	.56	1.72	.87	.83	.90
Укупно	15.13	19.37	.93	.91	.95

\* Напомена: Све ставке за колону ICC статистички су значајне на нивоу 0.01.

Све ставке на MADRS инструменту, појединачно, као и у укупном резултату, дају добре показатеље поузданости. Као што се може приметити у Табели 11, ставка број 4 показала је најбољу поузданост (ICC = .90,  $p = .000$ ). Ова ставка односи се на спавање, односно на то да ли особа има потешкоће са успављивањем, буђењем или испрекиданим сном. Цео инструмент је, такође, показао одличну поузданост (ICC = .93,  $p = .000$ ). Ово значи да MADRS даје добре показатеље при поновљеним мерењима, те упућује на то да лонгитудинална мерења можемо сматрати поузданим.

У Табели 12 дате су вредности поузданости за све ставке и за цео инструмент HAMD-17. Свака од ставки показала је добру поузданост, при чему се 3 и 11 издвајају јер имају вредност .90 или више од тога, што показује одличну поузданост. Ставка 3 односи се на суицидне мисли, односно намеру или покушај суицида особе (ICC = .91,  $p = .000$ ). Ставка 11 говори о соматској анксиозности, која може бити: кардиоваскуларна, гастроинтестинална, респираторна и сл. (ICC = .90,  $p = .000$ ). Ниједна ставка инструмента не показује ICC вредност мању од .80, што говори о томе да ниједна ставка не показује мање од добре поузданости. Цео инструмент даје одличну поузданост (ICC = .94,  $p = .000$ ) и може се сматрати значајним за лонгитудинално праћење.

Табела 12

*Интракласни коефицијент корелације на свакој од ставки за HAMD-17*

Ставка бр.	<u>M</u>	<u>SD</u>	<u>ICC</u>	<u>95% CI</u>	
				<u>Доња</u>	<u>Горња</u>
1	1.40	1.99	.85	.81	.88
2	.85	1.43	.85	.81	.88
3	.32	1.12	.91	.88	.93
4	.71	1.23	.82	.78	.86
5	.55	1.09	.83	.79	.87
6	.39	.92	.85	.80	.88
7	1.19	1.94	.89	.87	.92
8	.91	1.32	.86	.82	.89
9	.91	1.64	.87	.84	.90
10	1.20	1.49	.86	.82	.89
11	.63	1.29	.90	.88	.93
12	.26	.70	.80	.75	.85
13	.89	1.25	.82	.77	.86
14	.53	1.03	.85	.80	.88
15	.45	1.24	.88	.85	.91
16	.18	.66	.81	.75	.85
17	.17	.70	.85	.81	.88
Укупно	11.53	13.17	.94	.92	.95

\* Напомена: Све ставке за колону ICC статистички су значајне на нивоу 0.01.

Оба инструмента показала су поузданост на ICC и све ставке су показале поузданости у распону од добре до одличне. Ниједна ставка, ни на једном од оба инструмента, није имала вредност мању од .80, што су веома добри резултати и указују на то да су инструменти поуздани и у лонгитудиналним мерењима, барем када између поновљених мерења постоји размак од две недеље.

#### 4.4 Испитивање корелација

Резултати Пирсонове корелације за оба инструмента, у обе тест ситуације, показали су се статистички значајним (Табела 13). Све испитане корелације показале су се као генерално позитивне и високе (преко .60).

Утврђено је да инструмент MADRS има значајне корелације на свим ставкама за тест и ретест, а  $r$  вредност се креће између .73 и .82, док је  $p < .01$ . Укупна сума на скали MADRS између теста и ретеста такође показује значајне корелације ( $r = .89$ ,  $p < .01$ ). Сличне корелације су нађене и за HAMD-17, где  $r$  за тест и ретест варира између .67 и .86 ( $p < .01$ ), а корелације сума теста и ретеста такође показују добре резултате ( $r = .89$ ,  $p < .01$ ). Утврђено је да између инструмената HAMD и MADRS постоји статистички значајна позитивна корелација, која је веома висока ( $r = .96$ ,  $p < .01$ ).

Табела 13

*Пирсонове корелације за HAMD-17 и MADRS за тест и ретест по ставкама*

<b>HAMD-17</b>		<b>MADRS</b>	
df = (N-2)	Корелација између теста и ретеста	df = (N-2)	Корелација између теста и ретеста
1	.75*	1	.78*
2	.75*	2	.73*
3	.86*	3	.79*
4	.71*	4	.82*
5	.73*	5	.77*
6	.75*	6	.80*
7	.81*	7	.76*
8	.77*	8	.78*
9	.78*	9	.74*
10	.76*	10	.81*
11	.84*		
12	.67*		
13	.70*		
14	.75*		
15	.80*		
16	.68*		
17	.74*		
SUM(17)	.89*	SUM(10)	.89*

\* Корелација је значајна на нивоу 0.01.

## 4.5 Испитивање разлика

### Ефекти ставки

Т-тест је анализа аритметичких средина две популације, односно т-тестом испитује се разлика између узорака када није позната варијанса две нормалне дистрибуције (Kim, 2015). Другим речима, т-тестом се пореди да ли две групе имају различите просечне вредности. Овим тестом посматрају се: статистика, дистрибуција и степени слободe, како би се одредила вероватноћа разлике између популација.

Користећи т-тест упарених узорака, може се видети утицај сваке ставке међусобно на инструменту. Табела 14 показује да се већина ставки MADRS показала статистички значајном и то на нивоу 0.01. Изузетак чине ставка 8, која је значајна на нивоу 0.05, и ставка 5 која се показала као статистички незначајна. Ово значи да постоји значајна разлика између теста и ретеста на поменутих ставкама, али и да се резултати за цео инструмент разликују између тест и ретест ситуације.

Коенов  $d$  показује величину ефекта који има одређена варијабла и дефинисан је као разлика између две аритметичке средине, подељене стандардним одступањем података (Cohen, 1992). У том смислу, Коен предлаже да се, уколико је  $d$  0.2, сматра да је утицај мали, 0.5 представља умерен ефекат, а 0.8 велики (Sawilowsky, 2009). У овом истраживању, ставке 2, 4 и 6 имају малу величину ефекта од 0.2, изузев ставка 4 која има негативан предзнак, тј. реверзна је. Ставка 5 показује велики ефекат, али није статистички значајна. Остале ставке не показују ни мали ефекат, иако су статистички значајне. Цео MADRS инструмент показује статистичку значајност на нивоу 0.01, али је величина ефекта генерално мала ( $d = 0.21$ ).

Табела 14

### Резултати т-теста за MADRS са првим и другим тестирањем, укључујући Коенов $d$

Ставка бр.	Тест		Ретест		t	95% CI	$d$
	<u>M</u>	<u>SD</u>	<u>M</u>	<u>SD</u>			
1	1.18	1.68	.88	1.43	4.72*	0.18–0.43	0.19
2	1.16	1.60	.85	1.43	4.51*	0.17–0.44	0.20
3	1.20	1.36	.97	1.26	4.45*	0.13–0.33	0.18
4	.43	1.54	.79	1.38	3.03*	0.06–0.27	-0.25
5	.96	1.18	.35	.96	1.84	-0.01–0.18	0.57
6	.86	1.49	.59	1.17	5.07*	0.17–0.38	0.20
7	.89	1.46	.66	1.28	3.97*	0.12–0.35	0.17
8	.77	1.44	.64	1.35	2.22**	0.01–0.24	0.09
9	.80	1.28	.59	1.08	3.89*	0.10–0.31	0.18
10	.35	1.06	.21	.75	3.76*	0.07–0.22	0.15
Укупно	8.60	10.80	6.53	9.15	6.75*	1.47–2.67	0.21

\* Корелација је значајна на нивоу 0.01.

\*\* Корелација је значајна на нивоу 0.05.

Резултати на HAMD-17 показали су да је постојала статистичка значајност на нивоу целог инструмента ( $p = 0.01$ ), али је величина ефекта била мала ( $d = 0.26$ ), што се може видети у Табели 15. Анализирајући појединачне ставке, већина је показала статистичку значајност. Конкретније, ставке: 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14 и 15 биле су значајне на нивоу 0.01, док је ставка 4 значајна на нивоу 0.05. Без статистичке значајности испоставиле су се ставке 12, 16 и 17. Величина ефекта  $d$  говори да, иако су одређене ставке значајне, немају све довољно велики утицај. Наиме, појављују се само

оне са малим утицајем, а то су ставке 2, 8, 10 и 13. Не постоји ниједна која има утицај већи од 0.20. Уопштено говорећи, нађено је да постоји разлика између тест и ретест групе, иако је та разлика мала.

Табела 15

*Резултати т-теста за HAMD-17 са првим и другим тестирањем, укључујући Коенов d*

Ставка бр.	Тест		Ретест		t	95% CI	d
	M	SD	M	SD			
1	.79	1.13	.61	.99	3.82*	0.09–0.27	0.17
2	.50	.82	.35	.70	4.64*	0.09–0.22	0.20
3	.19	.65	.13	.51	3.24*	0.03–0.11	0.10
4	.39	.73	.32	.60	2.34**	0.01–0.14	0.10
5	.33	.66	.22	.52	4.34*	0.06–0.17	0.16
6	.22	.54	.17	.44	2.70*	0.02–0.10	0.10
7	.68	1.07	.50	.96	4.70*	0.11–0.26	0.18
8	.55	.78	.36	.63	6.30*	0.13–0.25	0.27
9	.53	.94	.38	.79	4.03*	0.07–0.21	0.17
10	.68	.84	.52	.74	4.82*	0.10–0.23	0.20
11	.36	.73	.27	.61	3.50*	0.04–0.13	0.13
12	.13	.38	.13	.38	0.39	-0.00–0.04	0.0
13	.53	.71	.36	.65	5.26*	0.11–0.23	0.25
14	.32	.69	.21	.50	4.48*	0.06–0.16	0.18
15	.26	.61	.19	.61	2.87*	0.02–0.12	0.11
16	.09	.37	.08	.35	1.04	-0.02–0.05	0.03
17	.10	.37	.08	.38	0.45	-0.03–0.04	0.05
Укупно	6.66	7.32	4.87	6.21	8.95*	1.40–2.18	0.26

\* Корелација је значајна на нивоу 0.01.

\*\* Корелација је значајна на нивоу 0.05.

#### Полне разлике

Када су у питању полне разлике, т-тест је показао да на HAMD-17 инструменту у дијагнози депресије постоје статистички значајне разлике између мушкараца и жена, и то на нивоу значајности 0.05 (Табела 16). Међутим, ефекти тих разлика могу се окарактерисати као мали ( $d = 0.25$ ). Насупрот томе, MADRS показује да не постоје статистички значајне разлике у односу на пол, што је и очекивано.

Табела 16

*Разлике између полова на HAMD-17 и MADRS за тест и ретест ситуације*

	Женски		Мушки		t	95% CI		Коенов d
	M	SD	M	SD		доњи	горњи	
<b>HAMD тест</b>	7.75	8.46	5.89	6.31	1.97**	0.00	3.71	0.25
<b>HAMD ретест</b>	5.80	7.33	4.21	5.22	1.97**	0.00	3.18	0.25
<b>MADRS тест</b>	10.08	12.59	7.56	9.26	1.80	-1.06	-0.24	0.23
<b>MADRS ретест</b>	7.78	10.93	5.66	7.58	1.78	-0.18	-0.24	0.23

\*\* Значајно на нивоу 0.05.

### Разлике између клиничке и опште популације

Резултати т-теста говоре у прилог томе да постоје статистички значајне разлике између клиничке и неклиничке популације у дијагнози депресије, као што је и хипотезирано (Табела 17). Оба инструмента (MADRS и HAMD-17), у обе ситуације (тест и ретест) показују значајност на нивоу  $p = 0.01$  и имају величине ефеката преко 0.8, што указује на велики ефекат ( $d = 1.19$  до  $d = 1.37$ ). Другим речима, на оба инструмента се у одређеном временском размаку могу утврдити разлике између опште и клиничке популације, код које је дијагностикован поремећај депресије.

Табела 17

*Т-тест између клиничке и неклиничке популације на HAMD-17 и MADRS за тест и ретест*

	Клиничка		Неклиничка		t	95% CI		Коенов d
	M	SD	M	SD		доњи	горњи	
<b>HAMD тест</b>	9.77	7.95	2.07	2.04	11.77*	6.41	8.99	1.33
<b>HAMD ретест</b>	7.30	6.96	1.28	1.66	10.58*	4.90	7.14	1.19
<b>MADRS тест</b>	13.28	11.80	1.70	1.96	12.25*	9.72	13.45	1.37
<b>MADRS ретест</b>	10.23	10.27	1.08	1.42	11.18*	7.53	10.76	1.25

\* Значајно на нивоу 0.01.

### Старосне разлике и разлике у образовању

Једнофакторском анализом варијансе истражен је утицај старости и образовања у односу на оба инструмента, и то у обе тест ситуације. У Табели 18 приказани су резултати за варијаблу старост, која је подељена у четири групе, због приближне уједначености броја испитаника по групама, и то на следећи начин:

- прва група: 34 или мање година;
- друга група: од 35 до 42 године;
- трећа група: од 43 до 51 године;
- четврта група: 52 године или више.

Табела 18

*Старосне разлике за HAMD-17 и MADRS*

		Сума квадрата	df	Средњи квадрат	F
HAMD-17	Између група	827.252	3	275.751	
	Унутар група	13679.951	268	51.045	5.40*
	Укупно	14507.202	271		
MADRS	Између група	2144.29	3	714.76	
	Унутар група	29493.03	268	110.05	6.50*
	Укупно	31637.32	271		

\* Значајно на нивоу 0.01.

Утврђена је статистички значајна разлика у дијагнози депресије за HAMD-17 између старосних група ( $F(3,268) = 5.40$ ,  $p < 0.01$ ). Разлика између средњих вредности група је мала, при чему је величина те разлике добијена помоћу F-та квадрата и износи 0.06. Додатна поређења рађена су помоћу Тукејевог ХСД теста и показују да се средња вредност групе 2, у којој су се нашли испитаници стари између 35 и 42 године ( $M = 4.32$ ,

SD = 6.07), значајно разликује од средње вредности групе 4, у којој су се нашли испитаници старости 52 или више година (M = 9.28, SD = 8.12). Све остале групе се у дијагнози депресије међусобно не разликују.

Даље, за MADRS је утврђена статистички значајна разлика у оквиру старосних група (F(3, 268) = 6.50, p < 0.01), али је та разлика веома мала (Ета квадрат износи 0.07). Тукејев ХСД тест за поређење између група показује да се средња вредност групе 2 (испитаници између 35 и 42 године) (M = 4.70, SD = 7.70) значајно разликује од средње вредности групе 4 (испитаници од 52 или више година) (M = 12.64, SD = 12.60). Остале групе међусобно немају статистички значајне разлике у дијагнози депресије.

Табела 19 приказује резултате једнофакторске анализе варијансе за оба инструмента, у односу на образовање. Варијабла образовање подељена је у четири групе на следећи начин:

- прва група – завршена основна школа;
- друга група – средња стручна спрема;
- трећа група – виша стручна спрема;
- четврта група – висока стручна спрема (укључујући и постдипломске студије). Постдипломске студије (мастер и докторске студије) уврштене су у групу ВСС, зато што је мали број испитаника одговорио да је такве студије завршио, те није било оправданих разлога за поделу на више од четири групе.

Табела 19

*Разлике у образовању за HAMD-17 и MADRS*

		<u>Сума квадрата</u>	<u>df</u>	<u>Средњи квадрат</u>	<u>F</u>
HAMD-17	Између група	1159.54	3	386.51	10.29*
	Унутар група	9318.57	248	37.58	
	Укупно	10478.11	251		
MADRS	Између група	2403.74	3	801.25	9.68*
	Унутар група	20520.36	248	82.74	
	Укупно	22924.11	251		

\* Значајно на нивоу 0.01.

За HAMD-17 утврђена је статистички значајна разлика у дијагнози депресије, у зависности од нивоа образовања (F(3, 248) = 10.29, p < 0.01). Међутим, упркос статистичкој значајности, стварна разлика између средњих вредности група је мала, а величина те разлике износи 0.11 (Ета квадрат). Помоћу Тукејевог ХСД теста, резултати показују да се средња вредност групе 1 (завршена основна школа) (M = 12.22, SD = 9.78) значајно разликује од средње вредности групе 2 (средња стручна спрема) (M = 6.14, SD = 6.45), групе 3 (виша стручна спрема) (M = 2.77, SD = 3.38) и групе 4 (висока стручна спрема) (M = 4.33, SD = 4.73). Група са високом стручном спремом статистички се значајно разликује у резултатима на тесту у односу на групу са завршеном основном школом. Група са средњом стручном спремом значајно се разликује од групе са завршеном вишом стручном спремом. Између група 3 и 4 (виша стручна спрема и висока стручна спрема) нема статистички значајних разлика у дијагнози депресије.

MADRS такође показује статистички значајне разлике између група у дијагнози депресије (F(3, 248) = 9.68, p < 0.01), али је та разлика мала (Ета квадрат износи 0.10). Тукејев ХСД тест за поређење између група показује да се средња вредност групе 1 (завршена основна школа) (M = 16.39, SD = 13.91) значајно разликује од средњих



вредности свих осталих група: групе 2 ( $M = 7.81$ ,  $SD = 9.89$ ), групе 3 ( $M = 2.84$ ,  $SD = 4.27$ ) и групе 4 ( $M = 5.09$ ,  $SD = 6.46$ ). Такође, показало се да се средња вредност групе 2 (средња стручна спрема) значајно разликује од групе 3 (виша стручна спрема). Другим речима, може се приметити да се разлике односе (као и код HAMD) на оне између особа које имају завршену само основну школу и особа које су стекле више образовање. Између група 3 и 4 (виша и висока стручна спрема) нема статистички значајних разлика у дијагнози депресије.

## 5. Дискусија и закључак

Према резултатима истраживања, може се закључити да MADRS има задовољавајуће психометријске карактеристике у тест-ретест ситуацији. КМО показатељ за оба тестирања износи .90, што је више у односу на граничну вредност која се препоручује и која износи .60. Бартлетов тест сферичности је показао да постоји статистичка значајност ( $p < .01$ ). Анализа главних компоненти издвојила је један фактор који објашњава више од 50% укупне варијансе. Ставке које су се показале најзначајнијим у обе тест ситуације су: тешкоће са концентрацијом, исказана туга, тешкоће у започињању активности и уочљива туга.

За MADRS скалу су у претходним студијама предложене различите граничне вредности, укључујући вредности од 6 и 8 (Snaith, Harrop, Newby, & Teale, 1985; Kjaergaard, Arfwedson Wang, Waterloo et al., 2014). Вредности скорa на MADRS скали у неклиничкој популацији, према неким истраживањима, износе 4 (Zimmerman, Chelminski & Posternak, 2004). Резултати осталих студија у складу су са овом просечном вредношћу, што указује на то да се MADRS скала показала одличном у дискриминисању особа са депресијом у односу на оне које не пате од депресије (Ketharanathan, Hanwella, Weerasundera, & de Silva, 2016). У овом истраживању показане су статистички значајне разлике у просечним MADRS скоровима за општу и клиничку популацију, а граничне вредности скорова су за популацију оболелих од депресије нешто више него у наведеним истраживањима. Овакав резултат је очекиван, с обзиром на то да су претходна истраживања имала на располагању узорке из опште популације, док је узорак у овом истраживању био из популације особа којима је дијагностикована депресија. Граничне вредности скорова су за општу популацију нешто ниже од добијених у претходним студијама, што се може објаснити величином узорка коришћеним у овом истраживању.

Анализа главних компоненти, која је урађена за MADRS скалу, показала је да се може издвојити један фактор, што се и очекивало приликом постављања истраживачке хипотезе о добрим метријским карактеристикама. На тај начин потврђено је да MADRS скала мери јединствен конструкт – депресију. Једнодимензионалност MADRS скале претходно је показана у обимној, мултинационалној студији која је укључивала депресивне пацијенте (Uher et al., 2008). Малезијска верзија скале издваја један фактор у анализи (Yee, Yassim Abdul, Huai, Chong et al., 2015), док су Галиновски и Лехерт (Galinowski & Lehert, 1995) на свом узорку показали да један фактор објашњава чак 66% варијансе.

Међутим, на узорку пацијената који болују од деменције са раним почетком издвојена су два фактора у анализи (Rosness, Varca, & Engedal, 2010), као и код старијих особа са различитим медицинским коморбидитетима (Hammond, 1998). Једна од новијих студија спроведена је у Бангладешу, у популацији особа са мајор депресијом. Експлораторна факторска анализа на датом узорку издвојила је два чиниоца који су објаснили 56% варијансе. Уочљива туга објаснила је 46%, а исказана туга 10% варијансе у наведеној студији (Sorop, 2017).

Бројне студије су издвојиле три фактора у анализи, и то на истраживању у различитим популацијама оболелих: особа са повредом мозга (Andersson, Krogstad & Finset, 1999), благим когнитивним недостатком (Gabryelewicz, Styczynska, Pfeffer, Wasiak et al., 2004), геријатријском депресијом (Parker, Flint, Bosworth, Pieper et al., 2003), као и код одраслих појединаца са депресијом (Suzuki, Aoshima, Fukusawa, Yoshida et al., 2005). Поједине студије су и у поновној анализи издвојиле три фактора, јер се таква

анализа показала корисном у испитивању мајор депресије и издвајању подгрупа пацијената са појединим израженијим симптомима у оквиру популације депресивних пацијената (Ketharanathan et al., 2016). У јапанској верзији MADRS скале, факторска анализа је издвојила три фактора који објашњавају 61% варијансе. Студија Паркера и сарадника из 2003. године издвојила је три фактора, а у анализу су били укључени испитаници са мајор депресијом, без других психијатријских коморбидитета. Први фактор сачињавали су: замор, уочена туга, исказана туга, неспособност осећања и проблеми са концентрацијом; други фактор: унутрашња тензија, суицидалне мисли и песимистичне мисли; а трећи фактор састојао се од проблема са спавањем и смањеног апетита. Ова студија, као и она спроведена у јапанској популацији, дале су сличне резултате у смислу броја фактора, али и њихове структуре (Parker et al., 2003; Suzuki et al., 2005).

Чак је и четворофакторски модел описан у обимној студији изведеној међу особама са депресијом које се лече амбулантно, а у датом моделу издвајају се следећи фактори: прикривена туга, негативне мисли, отуђеност, као и неуровегетативни симптоми (Quilty, Robinson, Rolland, Fruyt et al., 2013). Налази из споменутог истраживања ишли су у прилог резултатима друге студије (Williamson, Brown, Perlis, Ahl et al., 2006), у којој су аутори предложили четворофакторски модел који је укључивао тугу, негативне мисли, отуђеност и неуровегетативне симптоме. Такође, једна студија из 2013. године подржала је и хијерархијски модел у коме су: туга, негативне мисли, отуђеност и неуровегетативни домени депресивног синдрома заправо други ниво јединственог фактора, који обухвата целокупну депресију (Quilty et al., 2013). Наведени резултати подржавају употребу укупног скорa MADRS скале, као додатак подскалама, како би се циљано одредили посебни симптоми депресије уколико је то оправдано или потребно. Подскале обезбеђују процену третмана која је фокусирана на сам ток болести и то чине боље и прецизније у односу на укупан скор MADRS инструмента; иако ове скале показују неадекватну интерну поузданост на првом мерењу, адекватне су за употребу у одређеним тачкама (*Ibid.*).

С обзиром на то да се у више различитих истраживања екстрахује вишефакторска структура конструкта депресије, многи истраживачи настојали су да кластерима фактора придају једнозначје. Тако је Хамонд показао да туга, унутрашња напетост и мисли о самоубиству чине један кластер, који је назвао дисфоријом (Hammond, 1998). С друге стране, неки аутори издвајају „тугу – анхедонију“ као групу коју сачињавају: уочљива туга, исказана туга, проблеми са концентрацијом, умор, немогућност осећања, песимистичне мисли и суицидалне идеје, док су исти аутори „анксиозност“ издвојили као другу групу, коју чине: проблеми са спавањем и унутрашња напетост; трећа група, означена именом „вегетативни симптоми“, односи се на губитак апетита. Паркер и сарадници унутрашњу тензију, песимистичне мисли и суицидалне мисли именују појмом „психичка анксиозност“ (Parker et al., 2003).

Чињеница да се у различитим популацијама, на којима су тестиране психометријске карактеристике MADRS скале, екстрахује различит број фактора може се бар једним делом објаснити управо хетерогеношћу популације, тј. хетерогеним узорцима који су у студијама коришћени. Студија која је за циљ имала валидацију MADRS скале у индијској популацији показала је да груписање симптома, које произлази из факторске анализе, заправо разјашњава факторску структуру депресије која је приказана у многим студијама. Наведена студија издвојила је чак четири фактора, и то „песимистичне мисли“ као ставку која објашњава варијансу у највећем проценту, а која се издваја у чак два различита фактора: психичком немиру и песимизму (Basu, Chadda, Sood, & Rizwan, 2017). Ова индијска студија укључила је хетерогену популацију у којој су неке особе имале оштећење централног нервног система, док су остатак

узорац популације чинили геријатријски пацијенти и особе са биполарним поремећајем. Исти аутори навели су и величину узорка као један од фактора за добијање резултата који се разликују од налаза других аутора. Такође, оно што додатно доприноси хетерогености узорка није искључиво његова разноликост, у смислу дијагноза испитаника, већ и разнородност у смислу етничке припадности, културолошких различитости итд. (*Ibid.*). Узорак који је коришћен у овом истраживању био је хомогенији јер су га сачињавали оболели од депресије и здрава популација које је служила као контролни узорак.

Најсофистициранија статистичка аналитичка процедура подржава једнофакторски модел MADRS скале (Uher et al., 2008; Carmody et al., 2006a; Carmody et al., 2006b), који је такође показан и у нашој анализи, тако да можемо закључити да су резултати овог истраживања у сагласности са резултатима појединих аутора који користе новије статистичке методе. Али, не сме се запоставити чињеница да дискрепанца која постоји у аналитичким процедурама ограничава поређење различитих студија (Quilty, 2013).

У појединим истраживањима је факторска стабилност MADRS скале током третмана доведена у питање управо кроз промене факторске структуре инструмента, из мултифакторске на почетку третмана, до једнофакторске након једног или неколико месеци третмана (Galinowski & Lehert, 1995; Rocca et al., 2002).

Други део анализе састојао се у испитивању карактеристика Хамилтонове скале. КМО износи .88 за прво, односно .87 за друго тестирање, док је Бартлетов тест сферичности за оба мерења статистички значајан ( $p < .001$ ). Издвојена су четири фактора, како у првом, тако и у другом тестирању. Четири фактора објашњавају 57,91% варијансе, при чему први фактор има највећи удео у објашњењу варијансе са више од 36%, а највећи део варијансе објашњен је ставкама које се односе на губитак телесне тежине и губитак апетита. Међутим, у ретестирању можемо јасније издвојити један фактор, док ставка која се односи на губитак телесне тежине и у ретесту објашњава варијансу у највећем проценту. Када су у питању претходне студије, у којима су испитане психометријске карактеристике ове слике, резултати су слични иако постоји мање консензуса по питању броја фактора. Бразилско истраживање је идентификовало чак шест компоненти, при чему прва и друга заједно објашњавају 37,5% варијансе (Bech, Csillag, Helstrom & de Almeida Fleck, 2013). Истраживање које је испитивало структуру HAMD-17 скале на узорку испитаника који болују од схизофреније добило је резултате да је КМО показатељ .79 (Grover, Sahoo, Dua, Chakrabarti et al., 2017). У истој студији, иницијална факторска анализа HAMD-17 скале открила је четири факторска решења која објашњавају 61,5% варијансе. Међутим, треба узети у обзир и различите фазе обољења, јер се тада објашњава 65% варијансе код пацијената код којих је постигнута ремисија и 72% код оних код којих није. На основу мултиплих факторских анализа, прихваћен је трофакторски модел HAMD-17 скале за целокупан узорак, како за оне код којих је постигнута ремисија, тако и за оне код којих није. Наведени налази импликују сличне закључке, који су изнети и за MADRS скалу, а то је да структура HAMD-17 скале, као и ајтеми који су укључени у издвојене факторе, у великој мери зависе од испитиване популације. И раније студије су указивале на чињеницу да је факторска структура HAMD-17 скале нестабилна у различитим временским оквирима (на пример, уочавају се разлике на пријему и отпусту пацијента) (Addington, Addington, & Atkinson, 1996; Schennach, Obermeir, Seemuller, Jager et al., 2012).

Поред факторске анализе, у овом истраживању је испитивана и поузданост скала MADRS и HAMD-17. Добијено је да MADRS у целини показује задовољавајућу поузданост, какву такође имају и све ставке појединачно. Овај налаз указује на чињеницу да MADRS даје добре резултате при поновљеним мерењима. Једна од првих

студија које су испитивале поузданост ове скале спроведена је 1986. године (Davidson, Turnbull, Strickland, Miller, & Graves, 1986). Добијени резултати су показали да су интеркласни коефицијенти високи за све ставке наведене скале, као и за скалу у целисти. Интеркласни коефицијент за читаву скалу износио је .76, а за појединачне ајтеме кретао се у распону од .57 до .76. Наши резултати су у сагласности са резултатима наведених аутора, у смислу поузданости скале и појединачних ставки које садржи, с том разликом да је наше истраживање показало више вредности, и то .90 за ајтем број 4, где је забележена највиша вредност. И други истраживачи су показали да MADRS скала има добре психометријске карактеристике, при чему се интеркласни коефицијент креће у опсегу од .89 до чак .97, у зависности од особе која спроводи интервју са пацијентом (Sajatovic, Chen, & Young, 2015). Други аутори су такође процењивали психометријске карактеристике MADRS и HAMD-17 скале. Једна од таквих студија спроведена је у Ирану (Shabani, Akbari, & Dadashi, 2010). Из ње је проистекао следећи кључни резултат: персијска верзија MADRS скале, која је имала за циљ да процени симптоме и тежину депресије код особа са мајор депресијом, показала је врло сличне скорове као и претходно валидирани инструмент, тј. скала HAMD-17 (Hamilton, 1960). У датој студији, интракласни коефицијенти MADRS скале износили су .96 и код испитаника са мајор депресијом и код контролне групе. Резултати у нашем истраживању у сагласности су са претходно наведеним резултатима. Претходно наведена студија посебно је важна, зато што је укључила велики узорак испитаника са мајор депресијом, истовремено обезбеђујући поређење са контролном групом (Ahmadpanah, Sheikbabaie, Haghghi, Roham et al., 2016).

Наши резултати су у складу и са резултатима других аутора, који су такође показали поузданост скале HAMD-17 (Hamilton, 1960; Bagby et al., 2004; Rehm & O'Hara, 1983). Када говоримо о MADRS скали, поузданост је такође била очекивана, показујући вредности које су у сагласности са резултатима других студија (Montgomery & Asberg, 1979; Cusin, Yang, Yeung, & Fava, 2009; Zimmerman et al., 2004). Стога можемо да закључимо да наши, као и резултати других аутора, иду у прилог закључку да су обе скале конзистентне у процени симптома депресије.

Даља анализа односи се на корелације између инструмената HAMD-17 и MADRS. Резултати показују да су све корелације, изражене кроз Пирсонов коефицијент, позитивне и јаке (више од .60). MADRS скала је такође показала јаку позитивну корелацију између тоталних скорова на тесту и ретесту, а слична ситуација утврђена је и код HAMD-17 скале. Оно што је нарочито значајно јесте јака позитивна корелација између ових двеју скала ( $r = .96$ ;  $p < .01$ ), која је била очекивана приликом постављања хипотеза. Једна од првих студија која је испитивала психометријске карактеристике MADRS скале такође је показала да су корелације између ставки ове скале позитивне и умерене до јаке, а значајност је показана на већини ставки. MADRS је у значајној корелацији са Хамилтоновом скалом, а наши резултати су у сагласности са наведеним (Davidson et al., 1986). Налаз да су корелације између појединачних ставки MADRS скале јаке и позитивне добили су и истраживачи у претходним истраживањима (Iannuzzo et al., 2006). Слични резултати добијени су и код HAMD-17 скале, а и резултати споменуте студије (*Ibid.*) говорили су у прилог резултатима добијеним у нашем истраживању – да скале међусобно изразито позитивно корелирају. Метаанализа, која је спроведена 2007. године, имала је за циљ управо да покаже каква је корелација између скала HAMD-17 и MADRS. Корелација коју смо добили у истраживању такође је виша у односу на претходно наведену студију. Исту ситуацију су у свом истраживању забележили Зимерман и сарадници у мешовитим добним групама (од 18 до 79 година) (Zimmerman et al., 2004). Сличне податке износе и друга истраживања (Tignol, Pujol-Domenech,

Chatres, Leger et al., 1998; Roose, Sackeim, Krishnan, Pollock, et al., 2004; Schatzberg & Roose, 2006).

Бројне студије које су упоређивале MADRS и HAMД скалу показале су да MADRS има већу сензитивност на промене које настају под дејством терапије (Mulder, Joyce, & Frampton, 2003; Davidson et al., 1986; Senra, 1996). Потенцијална лимитација MADRS скале јесте у томе што не користи стандардизовани клинички интервју приликом процене степена депресије, што може да умањи њену поузданост. Употреба структурисаног упитника приликом интервјуа показала се као добра у повећању поузданости између испитивача, бар када се ради о HAMД-17 скали, и то на нивоу појединачних ајтема, као и на нивоу укупног скорa (Williams, 1988). Било би оправдано помислити да употреба структурисаног упитника приликом интервјуа повећава и поузданост MADRS скале. Други потенцијални недостатак ове скале је у томе што не дозвољава процену атипичних и „додатних“ симптома депресије, што је, са друге стране, могуће употребом неколико верзија HAMД скале (Iannuzzo et al., 2006). Стога, дакле, обе скале одликују се јединственим предностима у процени тежине депресије, као и лимитацијама када се користе појединачно.

Следећа анализа која је рађена био је т-тест зависних узорака, који је показао да је већина ставки статистички значајна, и то на нивоу од .01. Показано је да између теста и ретеста постоји статистички значајна разлика за целу скалу. Међутим, изузев за поједине ставке, укупна величина ефекта за цео инструмент је мала. У складу са овим, Ахмадпанах и сарадници (Ahmadpanah et al., 2016) показали су да су се скорови разликовали између теста и ретеста, као и да је разлика била статистички значајна. Међутим, исти аутори су у свом истраживању показали средњу величину ефекта, за разлику од наше студије, где је величина ефекта мала. Студија која је 1987. године спроведена у Бразилу (Dratcu, da Costa Ribeiro, & Calil, 1987), такође је показала да постоји значајна разлика између скорова на тестирању и ретестирању, али на нивоу од .05. Ово истраживање је значајно, као једно од првих у којима се примењивала MADRS скала. И друге студије су потврдиле сензитивност ове скале на промене, при чему је измерена величина ефекта износила 2.8, што је било више у односу на вредност забележену у нашој студији (Fantino & Moore, 2009).

Што се тиче HAMД-17 скале, резултати т-теста показали су да постоји статистичка значајност на нивоу од .01, а величина ефекта је мала и за ову скалу. Већина појединачних ајтема показује статистичку значајност. Разлика између теста и ретеста постоји, али је она мала. Претходно поменута бразилска студија показала је разлике између теста и ретеста које су значајне на нивоу од .05 (Dratcu et al., 1987).

На основу скорова MADRS скале, запажамо да нема разлике између мушкараца и жена по питању дијагнозе депресије, док скорови HAMД-17 показују да разлике постоје, као и да су статистички значајне. Међутим, величина ефекта и даље остаје мала. Са друге стране, и једна и друга скала показале су да постоје статистички значајне разлике између експерименталне и контролне групе, што је посебно значајно и указује на чињеницу да су оба инструмента способна да праве разлике између особе са депресијом и оних без депресије, што је показано и на тесту и на ретесту. Раније поменута иранска студија (Ahmadpanah et al., 2016) такође је показала да се MADRS скорови код особа са депресијом и код оних из контролне групе значајно разликују, што је и очекивано. Наведени аутори су управо овај податак и издвојили као један од најважнијих закључака студије, који говори у прилог томе да се MADRS, као и претходно валидирана HAMД-17 скала, одликује добром дискриминативношћу.

Следећа анализа је показала да се скорови на HAMД-17 скали значајно разликују између особа различитих узраста, али да је ова разлика у стварности мала, без обзира на то што је статистичка анализа показала значајност. Додатне анализе указале су на

значајност између узрасних група до 34 године и преко 52 године. MADRS скорови такође показују да постоји разлика између различитих узрасних група која јесте статистички значајна, али веома мала. Нажалост, мали број радова испитивао је разлике у скоровима MADRS скале у различитим узрасним групама. Међутим, оно што може да се закључи на основу резултата бројних студија јесте да је MADRS скала показала сличне скорове међу популацијама различитих узраста, тј. и међу геријатријском популацијом, као и код особа других узрасних група. Једна од првих студија која је проучавала примену MADRS скале јесте она спроведена у Бразилу, а у којој се узраст испитаника кретао између 23 и 77 година (Dratcu et al., 1987). Аутори нису анализирали разлике између различитих узрасних група, али су на укупном узорку показали да скала има добре психометријске карактеристике. Слична ситуација показана је и за HAMD-17 скалу. Друге студије нису испитивале постојање разлике у скоровима на HAMD-17 скали у различитим узрастима, али су укључивале различите узрасне групе и у свакој показале да скала поседује добре психометријске карактеристике, што посредно објашњава и наше резултате, тј. иде у прилог чињеници да су разлике које постоје у нашем истраживању у стварности изузетно мале. Међутим, постоје студије у којима је показано да се одређене ставке у оквиру MADRS скале скорују различито у односу на одређене демографске карактеристике испитаника, укључујући и узраст (Dmitrieva, Fyffe, Mukherjee, Fieo et al., 2015).

На крају, када се сви резултати сумирају, можемо рећи да је MADRS скала подједнако валидна као и HAMD, која се користи као „златни стандард“. Такође, може се извести закључак да је MADRS инструмент у могућности да разликује особе које имају депресију од оних које је немају, тј. да је дискриминативна валидност адекватна. Тест-ретест анализа је показала да је скала поуздана са протоком времена. У поређењу са HAMD-17, потенцијална предност MADRS инструмента је у томе што је краћи, тј. има мањи број ајтема (10, у поређењу са 17 на HAMD-17), па је самим тим време попуњавања упитника краће. Потом, у поређењу са MADRS, HAMD-17 поред симптома депресије фокус усмерава и на анксиозност и физичке симптоме дистреса, као и на главне психијатријске симптоме, као што су: деперсонализација, параноидна осећања, опсесивна осећања, осећање кривице и агитација (међутим, према неким истраживачима присуство агитације представља предиктор лоше прогнозе код пацијената који болују од мајор депресије) (Wollmer, Kalak, Jung, de Boer et al., 2014; Jung, Wollmer, & Kruger, 2015). Према другим истраживачима, додатна предност MADRS скале јесте и скоровање сваке појединачне ставке на седмостепеној Ликертовој скали од 0 до 6, где 0 означава одсуство симптома, а 6 максимално изражене симптоме, док се скоровање на HAMD скали одвија кроз мањи број скорова, од 0 до 4, и варира од ајтема до ајтема (Ahmadpanah et al., 2016).

Узимајући у обзир све добијене резултате, може се рећи да се MADRS и HAMD-17 одликују приближним психометријским карактеристикама, са благом предношћу MADRS инструмента, могуће и стога што је потребан већи узорак од оног који је прикупљен за наше истраживање, али и услед потенцијалних недостатака самог HAMD инструмента.

Кан и сарадници наводе да је главни недостатак HAMD инструмента управо у самим ставкама (Khan et al., 2002). Наиме, HAMD садржи чак три ставке у вези са инсомнијом, што значајно утиче на крајњи резултат; три ставке се односе на анксиозност, која није кључни фактор за процену депресије (соматска анксиозност, психичка анксиозност и хипохондрија); постоји проблем око ставке у вези са општим соматским симптомима, која је уопштенија него што је за процену депресије потребно. Поред овога, проблем се јавља и око скоровања ставки, при чему је статистички проблематично то што поједине ставке имају скор од 0 до 2, а друге од 0 до 4. Ова

разлика може допринети фиктивној валидности инструмента, јер је коначан скор непоуздан. Такође, проблематичном се испоставља и добијена вишефакторска структура, с обзиром на то да би инструмент требало да даје само један конструкт – депресију. Поставља се питање који су то други фактори издвојени факторском анализом, као и да ли ти фактори можда мере коморбидитете депресије, а не само депресију.

Са друге стране, MADRS даје једнофакторску структуру, што је добар показатељ валидности. Свака ставка садржи фиксиран број понуђених одговора, тј. све ставке су на седмостепеној скали Ликертовог типа. Постоји јединствена ставка за процену инсомније и једна ставка за процену анксиозности. Генерално, MADRS скала показала се одговарајућом мером за рутинске, клиничке процене појединаца са депресијом. Испоставило се да би ова мера могла да пружи поуздане и валидне процене тежине депресије и да је могуће разликовати клинички значајно побољшање од грешке мерења са великом извесношћу. Међутим, узимајући у обзир ограничења ове студије, биће потребна додатна истраживања на различитим узорцима, како би MADRS заменио HAM-D, као „златни стандард“ у свакодневној психијатријској пракси.



## Литература

- Abela, J. R. Z., D'Allesandro, D. U. (2002). Beck's cognitive theory of depression: The diathesis-stress and causal mediation components. *British Journal of Clinical Psychology, 41*, 111–128.
- Abramson, L. Y., Alloy, L. B., Hankin, B. L., Haeffel, G. J., MacCoon, D. G., & Gibb, B. E. (2002). Cognitive vulnerability-stress models of depression in a self-regulatory, psychobiological context. In I. H. Gotlib & C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of depression*. New York: Guilford.
- Abramson, L. Y., Seligman, M. E., & Teasdale, J. D. (1978). Learned helplessness in humans: Critique and reformulation. *Journal of Abnormal Psychology, 87*(1), 49–74.
- Addington, D., Addington, J., & Atkinson, M. (1996). A psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale. *Schizophrenia Research, 19*, 205–212.
- Ahmadpanah, M., Sheikhabaei, M., Haghighi, M., Roham, F., Jahangard, L., Akhondim, A., Sadeghi Bahmani, D., Bajoghli, H., Holsboer-Trachsler, E. & Brand, S. (2016). Validity and test-retest reliability of the Persian version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 12*, 603–607.
- Ahn, Y. M., Lee, K. Y., Yi, J. S., Kang, M. H., Kim, D. H., Kim, J. L., Shin, J., Shin, H. K., Yeon, B. K., Lee, J. H., Chung, S. K., Cho, I. H., Pyo, K. S., Han, S. H., Kim, Y. S. (2005). A Validation Study of the Korean Version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *Journal of Korean Neuropsychiatric Association, 44*, 466–476.
- Albuquerque, E. X., Pereira, E. F., Alkondon, M. & Rogers, S. W. (2009). Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. *Physiological Reviews, 89*, 73–120.
- American Psychiatric Association. (1993). Practice guidelines for major depressive disorder in adults. *American Journal of Psychiatry, 150* (4 Suppl), 1–26.
- American Psychiatric Association. (2011). *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder (3<sup>rd</sup> edition)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5<sup>th</sup> ed)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Anacker, C., Zunszain, P. A., Carvalho, L. A. & Pariante, C. M. (2011). The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology, 36*(3), 415–425.
- Andersson, S., Krogstad, J. M., & Finset, A. (1999). Apathy and depressed mood in acquired brain damage: relationship to lesion localization and psychophysiological reactivity. *Psychological Medicine, 29*, 447–456.

- Bagby, R. M., Ryder, A. G., Schuller, D. R., Marshall, M. B. (2004). The Hamilton Depression Rating Scale: Has the Gold Standard Become a Lead Weight? *The American Journal of Psychiatry*, *161*, 2163–2177.
- Bartels, S. J., Drake, R. E. (1998). Depressive symptoms in schizophrenia: comprehensive differential diagnosis. *Comprehensive Psychiatry*, *29*, 467–483.
- Bartalena, L., Placidi, G. F., Martino, E., Falcone, M., Pellegrini, L., Dell’Osso, L., Pacchiarotti, A. & Pinchera, A. (1990). Nocturnal serum Thyrotropin (TSH) surge and the TSH response to TSH-releasing hormone: dissociated behavior in untreated depressives. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *71*, 650–655.
- Bartlett, M. S. (1954). A note on multiplying factors for various chi-squared approximations. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, *16*, 296–298.
- Basu, A., Chadda, R., Sood, M. & Rizwan, S. A. (2017). Pre-treatment factor structures of the Montgomery and Asberg Depression Rating scale as predictors of response to escitalopram in Indian patients with non-psychotic major depressive disorder. *Asian Journal of Psychiatry*, *28*, 154–159.
- Bauer, M., Whybrow, P. C., Angst, J., Versiani, M., & Moller, H. J. (2002). World Federation of Societies of Biological Psychiatry Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, part 2. Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World Journal of Biological Psychiatry*, *3*, 69–86.
- Bauman, U. (1976). Methodische Untersuchungen zur Hamilton-Depression-Skala. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, *222*, 359–375.
- Bech, P., Csillag, C., Hellström, L. & de Almeida Fleck, M. P. (2013). The time has come to stop rotations for the identification of structures in the Hamilton Depression Scale (HAM-D17). *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *35*, 360–363.
- Beck, A. T. (1967). *Depression: Causes and treatment*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press.
- Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., Emery, G. (1979). *Cognitive Therapy of Depression*. New York: Guilford.
- Beck, A. T., Rush, J. A., Shaw, B. F., Emery, G. (1987). *Cognitive Therapy of Depression*. New York, NY: Guilford Press.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, *4*, 561–571.
- Bennett, M. R., 2010. Synapse regression in depression: the role of 5-HT receptors in modulating NMDA receptor function and synaptic plasticity. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *44*, 301–308.
- Bernstein, I. H., Rush, A. J., Stegman, D., Macleod, L., Witte, B. & Trivedi, M. H. (2010). A comparison of the QIDS-C16, QIDS-SR16, and the MADRS in an adult outpatient clinical sample. *CNS spectrums*, *15*(7), 458–468.

- Birmaher, B., Williamson, D. E., Dahl, R. E., Axelson, D. A., Kaufman, J., Dorn, L. D., Ryan, N. D. (2004). Clinical presentation and course of depression in youth: does onset in childhood differ from onset in adolescence? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *43*, 63–70.
- Bondolfi, G., Jermann, F., WeberRouget, B., Gex-Fabry, M., McQuillan, A., Dupont-Willemin, A., Aubry, J.M., Nguyen, C. (2010). Self- and clinician-rated Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale: Evaluation in clinical practice. *Journal of Affective Disorders*, *121*, 268–272.
- Brujinzeel, A. W., Prado, M. & Isaac, S. (2009). Corticotropin-releasing factor-1 receptor activation mediates nicotine withdrawal-induced deficit in brain reward function and stress-induced relapse. *Biological Psychiatry*, *66*, 110–117.
- Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S., Castle, D. J. (2009). Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *35*, 383–402.
- Burcusa, S. L., Iacono, W. G. (2007). Risk for Recurrence in Depression. *Clinical Psychology Review*, *27*, 959–985.
- Burton, R. (1883). *Anatomy of melancholy*. Philadelphia, PA: E. Claxton & Company.
- Bystritsky, A., Kerwin, L., Feusner, J. D., and Vapnik, T. (2008). A pilot controlled trial of bupropion XL versus escitalopram in generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology Bulletin*, *41*, 46–51.
- Cabib, S. & Puglisi-Allegra, S. (1996). Stress, depression and the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacology*, *128*, 331–342.
- Cano, J. F., Gomez Restrepo, C. & Rondón, M. (2016). Validation of the Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) in Colombia. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, *45*(3), 146–155.
- Carmody, T. J., Rush, A. J., Bernstein, I. H., Brannan, S., Husain, M. M. & Trivedi, M. H. (2006). Making clinicians lives easier: guidance on use of the QIDS self-report in place of the MADRS. *Journal of Affective Disorders*, *95*, 115–118.
- Carmody, T.J., Rush, A.J., Bernstein, I., Warden, D., Brannan, S., Burnham, D., Woo, A., Trivedi, M.H. (2006). The Montgomery Asberg and the Hamilton ratings of depression: a comparison of measures. *European Neuropsychopharmacology*, *16*(8), 601–611.
- Carneiro, A. M., Fernandes, F., & Moreno, R. A. (2015). Hamilton depression rating scale and Montgomery–Asberg depression rating scale in depressed and bipolar I patients: psychometric properties in a Brazilian sample. *Health and Quality of Life Outcomes*, *13*, 42.
- Caspi, A. & Moffitt, T. E. (2006). Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, *7*(7), 583–590.
- Castren, E. (2005). Is mood chemistry? *Nature Reviews Neuroscience*, *6*, 241–246.
- Cattell, R. B. (1966). The Scree test for the number of factors. *Multivariate Behavioral Research*, *1*, 245–276.

- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112, 155–159.
- Coppen, A., Shaw, D. M., Herzberg, B. & Maggs, R. (1967). Tryptophan in the treatment of depression. *Lancet*, 2, 1178–1180.
- Corruble, E., Legrand, J., Zvenigorowski, H., Duret, C. & Guelfi, J. (1999). Concordance between self-report and clinician's assessment of depression. *Journal of Psychiatric Research*, 33(5), 457–465.
- Cuijpers, P., Donker, T., Weissman, M. M., Ravitz, P. & Cristea, I. A. (2016). „Interpersonal Psychotherapy for Mental Health Problems: A Comprehensive Meta-Analysis“. *American Journal of Psychiatry*, 173, 680–687.
- Cuijpers, P., van Straten, A., Andersson, G. & van Oppen, P. (2008). Psychotherapy for depression in adults: A meta-analysis of comparative outcome studies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76, 909–922.
- Cunningham, J. L., Wernoth, L., von Knorring, L., Berglund, L., Ekselius, L. (2011). Agreement between physicians' and patients' ratings on the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale. *Journal of Affective Disorders*, 135, 148–153.
- Cusin, C., Yang, H., Yeung, A., Fava, M. (2009). Rating scales for depression. In: Baer, L. & Blais, M. A. (eds.), *Handbook of Clinical Rating Scales and Assessment in Psychiatry and Mental Health*, New York: Humana Press
- Dam, H. (1988) Dexamethasone suppression test. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, 345, 38–44.
- Damjanović, A., Ivković, M., & Paunović, V. R. (2005). Terapija depresivnog poremećaja. *Acta clinica: O depresijama*, 5, 75–82.
- Davidson, J., Turnbull, C. D., Strickland, R., Miller, R., & Graves, K. (1986). The Montgomery-Asberg Depression Scale: reliability and validity. *Acta psychiatrica scandinavica*, 73(5), 544–548.
- Davison, K. (2006). Historical aspects of mood disorders. *Psychiatry*, 5, 115–118.
- De Maat, S., Dekker, J., Schoevers, R. & De Jonghe, F. (2007). Relative efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *European Psychiatry*, 22(1), 1–8.
- Depression. (2018, jyl). In *OxfordDictionaries.com*. Retrieved from <https://en.oxforddictionaries.com/definition/depression>
- Dmitrieva, N., O., Fyffe, D., Mukherjee, S., Fieo, R., Zahodne, L. B., Hamilton, J, Potter, G. G., Manly, J. J., Romero, H. R., Mungas, D., & Gibbons, L. E. (2015). Demographic characteristics do not decrease the utility of depressive symptoms assessments: Examining the practical impact of item bias in four heterogeneous samples of older adults. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 30, 88–96.
- Domenjoz, R. & Theobald, W. (1959). On the pharmacology of tofranil N-(3-dimethylaminopropyl)-iminodibenzyl hydrochloride. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*, 120, 450–489.

- Dratcu, L., da Costa Ribeiro, L. & Calil, H. M. (1987). Depression Assessment in Brazil the First Application of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *British Journal of Psychiatry*, *150*, 797–800.
- Driessen E., Van, H. L., Don, F. J., Peen, J., Kool, S., Westra, D., Hendriksen, M., Schoevers, R. A., Cuijpers, P., Twisk, J. W. R., Dekker, J. J. M. (2013). The Efficacy of Cognitive-Behavioral Therapy and Psychodynamic Therapy in the Outpatient Treatment of Major Depression: A Randomized Clinical Trial. *The American Journal of Psychiatry*, *170*, 1041–1050.
- Duman, R. S., Aghajanian, G. K., Sanacora, G. & Krystal, J. H. (2016). Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nature Medicine*, *22*(3), 238–249.
- Dunlop, B. W. & Nemeroff, C. B. (2007). The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Archives of General Psychiatry*, *64*, 327–337.
- Duval, F. (2018). Thyroid hormone treatment of mood disorders. *Current Treatment Options in Psychiatry*. Manuscript submitted for publication. DOI 10.1007/s40501-018-0155-z
- Duval, F., Macher, J. P. & Mokrani, M. C. (1990). Difference between evening and morning thyrotropin response to protirelin in major depressive episode. *Archives of General Psychiatry*, *47*, 443–448.
- Duval, F., Mokrani, M. C., Bailey, P., Correa, H., Diep, T. S., Crocq, M. A. & Macher, J. P. (1999). Thyroid axis activity and serotonin function in major depressive episode. *Psychoneuroendocrinology*, *24*, 695–712.
- Duval, F., Mokrani, M. C., Erb, A., Gonzalez Opera, F., Calleja, C. & Paris, V. (2017). Relationship between chronobiological thyrotropin and prolactin responses to protirelin (TRH) and suicidal behavior in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*, *85*, 100–109.
- Duval, F., Mokrani, M. C., Gonzalez Lopera, F. G., Diep, T. S., Rabia, H. & Fattah, S. (2010). Thyroid axis activity and suicidal behavior in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*, *35*, 1045–1054.
- Đukić Dejanović, S. (2010). *Psijhijatrija*. Kragujevac: Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu.
- Eglen, R. M. (2006). Muscarinic receptor subtypes in neuronal and nonneuronal cholinergic function. *Autonomic & Autacoid Pharmacology*, *26*, 219–233.
- Ellis, P. M., Hickie, I. B., Smith, D. A. R. (2003). Summary of Guideline for the Treatment of Depression. *Australasian Psychiatry*, *11*, 34–38.
- Evans, M. D., Hollon, S. D., DeRubeis, R. J., Piasecki, J. M., Grove, W. M., Garvey, M. J. & Tuason, V. B. (1992). Differential Relapse Following Cognitive Therapy and Pharmacotherapy for Depression. *Archives of General Psychiatry*, *49*(10), 802–808.
- Faries, D., Herrera, J., Rayamajhi, J., DeBrotta, D., Demitrack, M., & Potter, W. Z. (2000). The responsiveness of the Hamilton Depression Rating Scale. *Journal of Psychiatric Research*, *34*(1), 3–10.

- Fantino, B. & Moore, N. (2009). The self-reported Montgomery-Åsberg depression rating scale is a useful evaluative tool in major depressive disorder. *BMC Psychiatry*, 9, 26.
- Fava, M., Rankin, M. A., Wright, E. C., Alpert, J. E., Nierenberg, A. A., Pava, J., Rosenbaum, J. F. (2000). Anxiety disorders in major depression. *Comprehensive Psychiatry*, 41, 97–102.
- Fleck, M. P. A., Poirier-Littre, M. F., Guelfi, J. D., Bourdel, M. C. & Loo, H. (1995). Factorial structure of the 17-item Hamilton Depression Rating Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 92, 168–172.
- Fonagy, P. (2015). The effectiveness of psychodynamic psychotherapies: An update. *World Psychiatry*, 14, 137–150.
- Frank, E., Kupfer, D. J., Buysee, D. J., Swartz, H. A., Pilkonis, P. A., Houchk, P. R., Rucci, P., Novick, D. M., Grochocinski, V. J., Stapf, D. M. (2007). Randomized Trial of Weekly, Twice-Monthly, and Monthly Interpersonal Psychotherapy as Maintenance Treatment for Women with Recurrent Depression. *American Journal of Psychiatry*, 164, 761–767.
- Frank, E., Kupfer, D. J., Perel, J. M., Cornes, C., Jarrett, D. B., Mallinger, A. G., Thase, M. E., McEachran, A. B. & Grochocinski, V. J. (1990). Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Archives of General Psychiatry*, 47(12), 1093–1099.
- Freud, S. (1917). Mourning and melancholia. *Standard edition*, 14, 17.
- Furczyk, K., Schutová, B., Michel, T. M., Thome, J. & Büttner, A. (2013). The neurobiology of suicide – A Review of post-mortem studies. *Journal of molecular psychiatry*, 1(1), 2.
- Furlong, M., Oei, T. P. S. (2002). Changes to automatic thoughts and dysfunctional attitudes in group CBT for depression. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 30, 351–360.
- Gabryelewicz, T., Styczynska, M., Pfeffer, A., Wasiak, B., Barczak, A., Luczywek, E., Androsiuk, W. & Barcikowska, M. (2004). Prevalence of major and minor depression in elderly persons with mild cognitive impairment–MADRS factor analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19, 1168–1172.
- Galinowski, A. & Lehert, P. (1995). Structural validity of MADRS during antidepressant treatment. *International Clinical Psychopharmacology*, 10, 157–161.
- Gary, K. A., Sevarino, K. A., Yarbrough, G. G., Prange, A. J. Jr & Winokur, A. (2003). The thyrotropin-releasing hormone (TRH) hypothesis of homeostatic regulation: implications for TRH-based therapeutics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 305, 410–416.
- Gelder, M., Mayou, R., Geddes, J. (2009). *Psihijatrija*. Beograd: Data status.
- Gibbons, R. D., Clark, D. C., & Kupfer, D. J. (1993). Exactly what does the Hamilton Depression Rating Scale measure? *Journal of Psychiatric Research*, 27, 259–273.
- Gilman, S. E., Kawachi, I., Fitzmaurice, G. M., Buka, L. (2003). Socio-economic status, family disruption and residential stability in childhood: relation to onset, recurrence and remission of major depression. *Psychological Medicine*, 33, 1341–1355.

- Golden, R. N., Gaynes, B. N., Ekstrom, R. D., Hamer, R. M., Jacobsen, F. M., Suppes, T., Wisner, K. L., Nemeroff, C. B. (2005). The Efficacy of Light Therapy in the Treatment of Mood Disorders: A Review and Meta-Analysis of the Evidence. *The American Journal of Psychiatry*, *162*, 656–662.
- Gotti, C., Zoli, M. & Clementi, F. (2006) Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. *Trends in Pharmacological Sciences*, *27*, 482–491.
- Grover, S., Sahoo, S., Dua, D., Chakrabarti, S. & Avasthi, A. (2017). Scales for Assessment of Depression in Schizophrenia: Factor analysis of Calgary Depression Rating Scale and Hamilton Depression rating Scale. *Psychiatry Research*, *252*, 333–339.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *23*, 56–62.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, *6*, 278–296.
- Hammen, C. (2005). Stress and Depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, *1*, 293–319.
- Hammond, M. F. (1998). Rating depression severity in the elderly physically ill patient: reliability and factor structure of the Hamilton and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scales. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *13*, 257–261.
- Hamon, M. & Blier, P. (2013). Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *45*, 54–63.
- Hawley, C. J., Gale, T. M., Smith, V. R. H. & Sen, P. (1998). Depression rating scales can be related to each other by simple equations. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, *2*, 215–219.
- Hawley, L. L., Padesky, C. A., Hollon, S. D., Mancuso, E., Lapos, J. M., Brozina, K., Segal, Z. V. (2017). Cognitive-Behavioral Therapy for Depression Using Mind Over Mood: CBT Skill Use and Differential Symptom Alleviation. *Behavior Therapy*, *48*, 29–44.
- Heo, M., Murphy, C. F., & Meyers, B. S. (2007). Relationship Between the Hamilton Depression Rating Scale and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in Depressed Elderly: A Meta-analysis. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *15*, 10.
- Hollon, S. D., Jarrett, R. B., Nierenberg, A. A., Thase, M. E., Trivedi, M. & Rush, A. J. (2005). Psychotherapy and Medication in the Treatment of Adult and Geriatric Depression: Which Monotherapy or Combined Treatment?. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *66*(4), 455–468.
- Hirschfeld, R. M. (1999). Personality disorders and depression: comorbidity. *Depression and Anxiety*, *10*, 142–146.
- Hunt-Shanks, T., Blanchard, C., Reid, R., Fortier, M., & Cappelli, M. (2010). A psychometric evaluation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in cardiac patients: Addressing factor structure and gender invariance. *British Journal of Health Psychology*, *15*, 97–114.

- Iannuzzo, R. W., Jaeger, J., Goldberg, J. F., Kafantaris, V., & Sublette, M. E. (2006). Development and reliability of the HAM-D/MADRS Interview: An integrated depression symptom rating scale. *Psychiatric Research, 145*, 21–37.
- Jackson, I. M. (1998). The thyroid axis and depression. *Thyroid, 8*, 951–956.
- Janicak, P. G., Sharma, R., Comaty, J., Davis, J. M. (1992). *Farmakološko lečenje depresije. Psihijatrija, dijagnoza i terapija*. Beograd: Savremena administracija, D. D.
- Janowsky, D. S., el-Yousef M. K. & Davis, J. M. (1974). Acetylcholine and depression. *Psychosomatic Medicine, 36*, 248–257.
- Janowsky, D. S., el-Yousef, M. K., Davis, J. M. & Sekerke, H. J. (1972). A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet, 2*, 632–635.
- Janowsky, D. S. & Risch, C. R. (1983). Cholinomimetic and anticholinergic drugs used to investigate an acetylcholine hypothesis of affective disorders and stress. *Drug Development Research, 4*, 125–142.
- Jašović Gašić, M. & Lečić Toševski, D. (Ur.) (2010). *Psihijatrija – udžbenik za studente medicine*. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.
- Jokinen, J., Nordstrom, A. L. & Nordstrom, P. (2007). The relationship between CSF HVA/5-HIAA ratio and suicide intent in suicide attempters. *Archives of Suicide Research, 11*, 187–192.
- Jung, S., Wollmer, M. A. & Kruger, T. H. (2015). The Hamburg-Hannover Agitation Scale (H2A): Development and validation of a self-assessment tool for symptoms of agitation. *Journal of Psychiatric Research, 69*, 158–165.
- Kaiser, H., F. (1970). A second generation little jiffy. *Psychometrika, 35*, 401–415.
- Kaiser, H., F. (1974). An index of factorial simplicity. *Psychometrika, 39*, 31–36.
- Kamath, J., Yarbrough, G. G., Prange, A. J. Jr & Winokur, A. (2009). The Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH)-immune system homeostatic hypothesis. *Pharmacology and Therapeutics, 121*, 20–28.
- Kasch, K. L., Rottenberg, J., Arnow, B. A. & Gotlib, I. H. (2002). Behavioral activation and inhibition systems and the severity and course of depression. *Journal of Abnormal Psychology, 111*, 589–597.
- Keller, M. B., McCullough, J. P., Klein, D. N., Arnow, B., Dunner, D. L., Gelenberg, A. J... Zajecka, J. (2000). A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *The New England Journal of Medicine, 342*(20), 1462–1470.
- Kellner, C. H., Knapp, R. G., Petrides, Rummans, T. A., Husain, M. M., Rasmussen, K., Mueller, M., Bernstein, H. J., O'Connor, K., Smith, G., Biggs, M., Balline, S. H., Malur, C., Yim, E., McClintock, S., Sampson, S., Fink, M. (2006). Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Archive of General Psychiatry, 63*, 1337–1344.



- Kendler, K.S., Kessler, R. C., Walters, E. E., MacLean, C., Neale, M. C., Heath, A. C. & Eaves, L. J. (1995). Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *American Journal of Psychiatry*, *152*(6), 833–842.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, *62*, 593–602.
- Kessler, R. C., Nelson, C. B., McGonagle, K. A., Zhao, S., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H. U., Kendler, K.S. (1996). Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *The British Journal of Psychiatry*, *168*, 17–30.
- Ketharanathan, T., Hanwella, R., Weerasundera, R. & de Silva, V. A. (2016). Diagnostic Validity and Factor Analysis of Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in Parkinson Disease Population. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *29*, 115–119.
- Khan, A., Khan, S. R., Shankles, E. B., & Polissar, N. L. (2002). Relative sensitivity of the Montgomery Åsberg Depression Rating Scale, the Hamilton Depression Rating Scale and the Clinical Global Impressions Ratings Scale in antidepressant clinical trials. *International Clinical Psychopharmacology*, *17*, 281–285.
- Kim, T. K. (2015). T test as a parametric statistic. *Korean Journal of Anesthesiology*, *68*, 540–546.
- Kjaergaard, M., Arfwedson Wang, C. E., Waterloo, K. & Jorde, R. (2014). A study of the psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II, the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale, and the Hospital Anxiety and Depression Scale in a sample from a healthy population. *Scandinavian Journal of Psychology*, *55*, 83–89.
- Kjellman, B. F., Beck-Friis, J., Ljunggren, J. G. & Wetterberg, L. (1984). Twenty-four hour serum levels of TSH in affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *69*, 491–502.
- Klimek, V., Stockmeier, C., Overholser, J., Meltzer, H. Y., Kalka, S., Dilley, G. & Ordway, G. A. (1997). Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression. *Journal of Neuroscience*, *17*(21), 8451–8458.
- Knekt, P., Laaksonen, M. A., Raitasalo, R., Haaramo, P., Lindfors, O. (2010). Changes in lifestyle for psychiatric patients three years after the start of short- and long-term psychodynamic psychotherapy and solution-focused therapy. *European Psychiatry*, *25*, 1–7.
- Koo, T. K. & Li, M. Y. (2016). A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of Chiropractic Medicine*, *15*, 155–163.
- Krogh, J., Nordentoft, M., Sterne, J. A., Lawlor, D. A. (2011). The effect of exercise in clinically depressed adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, *72*, 529–538.

- Kuhn, R. (1957). Treatment of depressive states with an iminodibenzyl derivative (G 22355). *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 87, 1135–1140.
- Kupfer, D. J. (2005). The pharmacological management of depression. *Dialogs in Clinical Neuroscience*, 7, 191–205.
- Krystal, J. H., Sanacora, G. & Duman, R.S. (2013). Rapid-acting glutamatergic antidepressants: the path to ketamine and beyond. *Biological Psychiatry*, 73, 1133–1141.
- Liu, Y., Zhao, J. & Guo, W. (2018). Emotional Roles of Mono-Aminergic Neurotransmitters in Major Depressive Disorder and Anxiety Disorders. *Frontiers in Psychology*, 9, 2201. doi: 10.3389/fpsyg.2018.02201
- Lam, R. W., Michalaak, E. E. & Swinson, R. P. (2004). *Assessment scales in depression, mania and anxiety*. CRC Press.
- Lawley, D., N. & Maxwell, A., E. (1962). Factor analysis as a statistical method. *The Statistician*, 12, 209–229.
- Lenze, E. J., Mulsant, B. H., Shear, M. K., Schulberg, H. C., Dew, M. A., Begley, A. E., Pollock, B. G., Reynolds III, C. F. (2000). Comorbid Anxiety Disorders in Depressed Elderly Patients. *American Journal of Psychiatry*, 157, 722–728.
- Lemieux, G., Davignon, A., Genest, J. (1956). Depressive states during Rauwolfia therapy for arterial hypertension; a report of 30 cases. *Canadian Medical Association Journal*, 74(7), 522–526.
- Lepping, P., Whittington, R., Sambhi, R. S., Lane, S., Poole, R., Leucht, S., Cuijpers, P., McCabe, R., Waheed, W. (in press). *European Psychiatry*. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.07.003
- Lisanby, S. H. (2007). Electroconvulsive therapy for depression. *The New England Journal of Medicine*, 357, 1939–1945.
- Liu, J., Xiang, Y., Lei, H., Wang, Q., Wang, G., Ungvari, G. S., Morris, D. W., Zhu, X., Lai, K. Y. C., Zhong, B., Wong, S. Y. S., Zhang, L., Zhang, Q., Zou, Y., Xiao, L., Zhao, Q., Li, Y., Wu, J. & Chiu, H. F. K. (2014). Guidance on the conversion of the Chinese versions of the Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report (C-QIDS-SR) and the Montgomery–Asberg Scale (C-MADRS) in Chinese patients with major depression. *Journal of Affective Disorders*, 152–151, 530–533.
- Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Re, R. (2001). Validation into Spanish of the Hamilton anxiety rating scale (HARS) and the Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS). *European Neuropsychopharmacology*, 11, 346–347.
- Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Ré, R., Badia, X., Baró, E. & Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas (GVEEP). (2002). Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Medicina clínica*, 118(13), 493–499.

- Loomer, H. P., Saunders, J. C. & Kline, N. S. (1957). A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. *Psychiatric Research Reports, American Psychiatric Association*, 8, 129–141.
- Loosen, P. T. & Prange, A. J. Jr. (1982). Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients: a review. *American Journal of Psychiatry*, 139, 405–416.
- Lucassen, P. J., Meerlo, P., Naylor, A. S., van Dam, A. M., Dayer, A. G., Fuchs, E., Oomen, C. A. & Czéh, B. (2010). Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: Implications for depression and antidepressant action. *European Neuropsychopharmacology*, 20(1), 1–17.
- Maes, M., Bosmans, E., Suy, E., Vandervorst, C., DeJonckheere, C. & Raus, J. (1991). Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor production. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 84(4), 379–386.
- Maes, M., Leonard, B. E., Myint, A. M., Kubera, M. & Verkerk, R. (2011). The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35(3), 702–721.
- Maier, W., Buller, R., Philipp, M., & Heuser, I. (1988). The Hamilton Anxiety Scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*, 14, 61–68.
- Maier, W., Philipp, M., Heuser, I., Schlegel, S., Buller, R. & Wetzell, H. (1988). Improving depression severity assessment: I. Reliability, internal validity and sensitivity to change of three observer depression scales. *Journal of Psychiatric Research*, 22, 3–12.
- Mann, J. J. (2013). The serotonergic system in mood disorders and suicidal behaviour. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 368. doi.org/10.1098/rstb.2012.0537
- Mann, P., S. (1995). *Introductory Statistics* (2<sup>nd</sup> ed.). New York, NY: John Wiley & Sons, Inc.
- Marić, J. (2005). *Klinička psihijatrija (jedanaesto izdanje)*. Beograd: Megraf.
- Markowitz, J. C. (2008). Evidence-Based Psychotherapies for Depression. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 50, 437–440.
- Markowitz, J. C., Weissman, M. M. (2004). Interpersonal psychotherapy: principles and applications. *World Psychiatry*, 3, 136–139.
- Massart, R., Mongeau, R., & Lanfumey, L. (2012). Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 367(1601), 2485–2494.

- Mattson, M.P., Maudsley, S. & Martin, B. (2004). BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends in Neurosciences*, 27, 589–594.
- Miller, A. H., Maletic, V. & Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry*, 65, 732–741.
- Miller, I. W., Bishop, S., Norman, W. H., & Maddever, H. (1985). The modified Hamilton rating scale for depression: Reliability and validity. *Psychiatry Research*, 14(2), 131–142.
- Millsap, R. E. & Kwok O. (2004). Evaluating the impact of partial factorial invariance on selection in two populations. *Psychological Methods*, 9, 93–115.
- Mimura, M. (2001). Comorbidity of Depression and Other Diseases. *Japan Medical Association Journal*, 44, 225–229.
- Montgomery, S. A. & Åsberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 134, 382–389.
- Moritz, S., Meier, B., Hand, I., Schick, M., & Jahn, H. (2004). Dimensional structure of the Hamilton Depression Rating Scale in patients with obsessive–compulsive disorder. *Psychiatric Research*, 125, 171–180.
- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *The Lancet*, 370, 851–858.
- Mowbray, R., M. (1972). The Hamilton Rating Scale for depression: a factor analysis. *Psychological Medicine*, 2, 272–280.
- Mulder, R. T., Joyce, P. R., & Frampton, C. (2003). Relationships among measures of treatment outcome in depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, 76, 127–135.
- Müllerr, M. J., Himmerich, H., Kienzle, B., Szegedi, A. (2003). Differentiating moderate and severe depression using the Montgomery–Åsberg depression rating scale (MADRS). *Journal of Affective Disorders*, 77(3), 255–260.
- Moller, H. J. & von Zerssen, D. (1995). Self-rating procedures in the evaluation of antidepressants. *Psychopathology*, 28, 291–306.
- Montoya, A., Bruins, R., Katzman, M. A., Blier, P. (2016). The noradrenergic paradox: implications in the management of depression and anxiety. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 541–557.
- Murray, C. J. L., Lopez, A. D. (1996). *The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Myles, P., Shafran, R. (2015). *The CBT Handbook*. London: Robinson.
- Nautiyal, K. M. & Hen, R. (2017). Serotonin receptors in depression: from A to B. *F1000Research*, 6, 123.

- Newton-Howes, G., Tyrer, P., Johnson, T. (2006). Personality disorder and the outcome of depression: meta-analysis of published studies. *British Journal of Psychiatry*, 188, 13–20.
- Nierenberg, A. A., Petersen, T. J. & Alpert, J. E. (2003). Prevention of Relapse and Recurrence in Depression: The Role of Long-Term Pharmacotherapy and Psychotherapy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(15), 13–17.
- Noi-Okwei, C. (2010). Depression and Its Effects on a Cognitive Performance Test. *International Journal of Social, Behavioral, Educational, Economic, Business and Industrial Engineering*, 4, 1105–1111.
- Ohishi, M. & Kamijima, K. (2002). A comparison of characteristics of depressed patients and efficacy of sertraline and amitriptyline between Japan and the West. *Journal of Affective Disorders*, 70, 165–173.
- Oitzl, M. S. & de Kloet, E. R. (1992). Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behavioral Neuroscience*, 106(1), 62–71.
- Pagnin, D., Queiroz, V., Pini, S., Cassano, G. B. (2004). Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *The Journal of ECT*, 20, 13–20.
- Pampallona, S., Bollini, P., Tibaldi, G., Kupelnick, B., Munizza, C. (2004). Combined Pharmacotherapy and Psychological Treatment for Depression: A Systematic Review. *Archives of General Psychiatry*, 61, 714–719.
- Pancheri, P., Picardi, A., Pasquini, M., Gaetano, P. & Biondi, M. (2002). Psychopathological dimensions of depression: a factor study of the 17-item depression rating scale in unipolar depressed outpatients. *Journal of Affective Disorders*, 68, 41–47.
- Parker, R. D., Flint, E. P., Bosworth, H. B., Pieper, C. F., & Steffens, D. C. (2003). A three-factor analytic model of the MADRS in geriatric depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 73–77.
- Paunović, R. V., Živanović, O. (2005). Problemi taksonomije depresije: nemoć nozologije ili ustupak pragmatičnosti. *Acta Clinica*, 5, 9–33.
- Petrides, G., Fink, M., Husain, M. M., Knapp, R. G., Rush, A. J., Mueller, M., Rummans, T. A., O'Connor, K. M., Rasmussen, K. G. Jr., Bernstein, H. J., Biggs, M., Bailine, S. H., Kellner, C. H. (2001). ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. *The Journal of ECT*, 17, 244–253.
- Pollak, Y. & Yirmiya, R. (2002). Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for 'depression due to a general medical condition', immunotherapy and antidepressive treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5(4), 389–399.
- Post, R. M. & Weiss, S. R. (1992). Endogenous biochemical abnormalities in affective illness: therapeutic versus pathogenic. *Biological Psychiatry*, 32, 469–484.
- Quello, S. B., Brady, K. T., Sonne, S. C. (2005). Mood Disorders and Substance Use Disorder: A Complex Comorbidity. *Science & Practice Perspectives*, 3, 13–21.

- Quilty, L. C., Robinson, J. J., Rolland, J. P., Fruyt, F. D., Rouillon, F. & Bagby, R. M. (2013). The structure of the Montgomery-Asberg depression rating scale over the course of treatment for depression. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 22, 175–184.
- Raison, C. L., Lin, J. M. & Reeves, W. C. (2009). Association of peripheral inflammatory markers with chronic fatigue in a population-based sample. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(3), 327–337.
- Rehm, L. P. & O'Hara, M. W. (1983). Item characteristics of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Journal of Psychiatric Research*, 19, 31–41.
- Reijnders, J. S. A. M., Lousberg, R., Leentjens, A. F. G. (2010). Assessment of depression in Parkinson's disease: The contribution of somatic symptoms to the clinimetric performance of the Hamilton and Montgomery-Åsberg rating scales. *Journal of Psychosomatic Research*, 68(6), 561–565.
- Riedel, O., Heuser, I., Klotsche, J., Dodel, R. & Wittchen, H. (2010). Occurrence risk and structure of depression in Parkinson Disease with and without dementia: results from the GEPAD study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 23, 27–34.
- Rivera-Medina, C. L., Caraballo, J. N., Rodriguez Cordero, E. R., Bernal, G. & Dávila-Marrero, E. (2010). Factor structure of the CES-D and measurement invariance across gender for low-income Puerto Ricans in a probability sample. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 78, 398–408.
- Robertson, B. M. (1979). The psychoanalytic theory of depression, Part I – The major contributors. *Canadian Psychiatric Association Journal*, 24, 341–352.
- Rocca, P., Fonzo, P., Ravizza, L., Rocca, G., Scotta, M., Zanalda, E., & Bogetto, F. (2002). A comparison of paroxetine and amisulpride in the treatment of dysthymic disorder. *Journal of Affective Disorders*, 70, 313–317.
- Roose, S. P., Sackeim, H. A., Krishnan, K. R. R., Pollock, B. G., Alexopoulos, G. S., Lavretsky, H., Katz, I. R., & Hakkarainen, H. (2004). Old-old depression study group. Antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 161, 2050–2059.
- Rosness, T. A., Barca, M. L. & Engedal, K. (2010). Occurrence of depression and its correlates in early onset dementia patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25, 704–711.
- Rush, A. J., Carmody, T. J., Ibrahim, H. M., Trivedi, M. H., Biggs, M. M., Shores-Wilson, K., Crismon, M. L., Toprac, M. G. & Kashner, T. M. (2006). Comparison of self-report and clinician ratings on two inventories of depressive symptomatology. *Psychiatric Services*, 57, 829–837.
- Ryan, J. P., Sheu, L. K., Critchley, H. D. & Gianaros, P. J. (2012). A neural circuitry linking insulin resistance to depressed mood. *Psychosomatic Medicine*, 74, 476–482.
- Sackeim, H. A., Dillingham, E. M., Prudic, J., Cooper, T., McCall, W. V., Rosenquist, P., Isenberg, K., Garcia, K., Muslant, B. H., Haskett, R. E. (2009). Effect of concomitant

- pharmacotherapy on electroconvulsive therapy outcomes: short-term efficacy and adverse effects. *Archive of General Psychiatry*, 66, 729–737.
- Sadock, B. J., Sadock, V. A., Ruiz, P. (2015). *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry (11<sup>th</sup> ed.)*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer.
- Sajatovic, M., Chen, P. & Young, R., C. (2015). Rating Scales in Bipolar Disorder in Clinical Trial Design Challenges. *In: Mood Disorders*. Tohen, M., Bowden, C., Nierenberg, A., Geddes, J. eds, *Elsevier*, 105–136.
- Sanacora, G., Treccani, G. & Popoli, M. (2012). Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*, 62, 63–77.
- Santen, G., Danhof, M., DellaPasqua, O. (2009). Sensitivity of the Montgomery Asberg Depression Rating Scale to response and its consequences for the assessment of efficacy. *Journal of Psychiatry Research*, 43(12), 1049–1056.
- Santor, D. A., Gregus, M. & Welch, A. (2006). Eight decades of measurement in depression. *Measurement: Interdisciplinary Research and Perspectives*, 4, 135–155.
- Sathapisit, S., Posayaanuwat, N., Sasaluksananont, C., Kaewpornasawan, T. & Singhakun, S. (2007). The comparison of Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS thai) to diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM) and to Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD): validity and reliability. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 90(3), 524–531.
- Sawilowsky, S. (2009). New effect size rules of thumb. *Journal of Modern Applied Statistical Methods*, 8, 467–474.
- Schatzberg, A. & Roose, S. (2006). A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. *American Journal of Psychiatry*, 14, 361–370.
- Schennach, R., Obermeier, M., Seemüller, F., Jäger, M., Schmauss, M., Laux, G., Pfeiffer, H., Naber, D., Schmidt, L. G., Gaebel, W., Klosterkötter, J., Heuser, I., Maier, W., Lemke, M. R., Rüter, E., Klingberg, S., Gastpar, M., Riedel, M. & Möller, H. J. (2012). Evaluating depressive symptoms in schizophrenia: a psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale. *Psychopathology*, 45, 276–285.
- Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry*, 122, 509–522.
- Schmidtke, A., Fleckenstein, P., Moises, W., Beckmann, H. (1985). Studies of the reliability and validity of the German version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 139, 51–65.
- Seligman, M. E. P. (1972). Learned helplessness. *Annual Review of Medicine*, 23, 407–412.
- Senra, C. (1996). Evaluation and monitoring of symptom severity and change in depressed outpatients. *Journal of Clinical Psychology*, 52, 317–324.

- Shabani, A., Akbari, M. & Dadashi, M. (2010). Reliability and validity of the Bipolar Depression Rating Scale on an Iranian sample. *Archives of Iranian Medicine*, *13*, 217–222.
- Shedler, J. (2011). *The Efficacy of Psychodynamic Psychotherapy; Psychodynamic Psychotherapy Research: Evidence-Based Practice and Practice-Based Evidence*. New York: Humana Press.
- Snaith, R. P., Harrop, F. M., Newby, D. A., & Teale, C. (1986). Grade scores of the Montgomery-Asberg Depression and the Clinical Anxiety Scales. *British Journal of Psychiatry*, *148*, 599–601.
- Soron, T. R. (2017). Validation of Bangla Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRSB). *Asian Journal of Psychiatry*, *28*, 41–46.
- Spijker, J., de Graaf, R., Bijl, R. V., Beekman, A. T. F., Ormel, J., Nolen, W. A. (2002). Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *The British Journal of Psychiatry*, *181*, 208–213.
- Stahl, S. M. (2013). *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications (4<sup>th</sup> ed.)*. New York, NY, US: Cambridge University Press.
- Stahl, S. M. (2011). *Stahl's Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide, 4<sup>th</sup> ed.* New York, NY, US: Cambridge University Press.
- Steinert, C., Hofmann, M., Kruse, J. & Leichsenring, F. (2014). Relapse rates after psychotherapy for depression – stable long-term effects? A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *168*, 107–118.
- Stewart, A. L. & Nápoles-Springer, A. M. (2003). Advancing health disparities research: can we afford to ignore measurement issues? *Medical Care*, *41*, 1207–1220.
- Stinson, F. S., Grant, B. F., Dawson, D. A., Ruan, W. J., Huang, B., Saha, T. (2006). Comorbidity Between DSM–IV Alcohol and Specific Drug Use Disorders in the United States: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Alcohol Research & Health*, *29*, 94–106.
- Stockmeier, C. A., Mahajan, G. J., Konick, L. C., Overholser, J. C., Jurjus, G.J., Meltzer, H. Y., Uylings, H. B., Friedman, L. & Rajkowska, G. (2004). Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biological Psychiatry*, *56*(9), 640–650.
- Suzuki, A., Aoshima, T., Fukasawa, T., Yoshida, K., Higuchi, H., Shimizu, T. & Otani, K. (2005). A three-factor model of the MADRS in major depressive disorder. *Depression and Anxiety*, *21*, 95–97.
- Swendsen, J. D. & Merikangas, K. R. (2000). The comorbidity of depression and substance use disorders. *Clinical Psychology review*, *20*(2), 173–189.
- Thase, M. E., Entsuah, A. R., Rudolph, R. L. (2001). Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *British Journal of Psychiatry*, *178*, 234–241.



- Tignol, J., Pujol-Domenech, J., Chartres, J. P., Leger, J. M., Pletan, Y., Tonelli, I., Tournoux, A., & Pezous, N. (1998). Double-blind study of the efficacy and safety of milnacipran and imipramine in elderly patients with major depressive episode. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *97*, 157–165.
- Timotijević, I. & Draganić Gajić, S. (2014) Poremećaji raspoloženja. U: Jašović Gašić M, Lečić Toševski D. *Psihijatrija*. Beograd: Medicinski fakultet UB.
- Timotijević, I. & Paunović, R. V. (2010). *Instrumenti kliničke procene u psihijatriji*. Beograd: Naša knjiga.
- Timotijević, I. (2011). *Psihofarmakoterapija*. Beograd: Megraf.
- Uher, R., Farmer, A., Maier, W., Rietschel, M., Hauser, J., Marusic, A., Mors, O., Elkin, A., Williamson, R. J., Schmael, C., Henigsberg, N., Perez, J., Mendlewicz, J., Janzing, J. G., Zobel, A., Skibinska, M., Kozel, D., Stamp, A. S., Bajcs, M., Placentino, A., Barreto, M., McGuffin, P., & Aitchison, K. J. (2008). Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychological Medicine*, *38*(2), 289–300.
- Uher, R., Perlis, R. H., Placentino, A., Dernovsek, M. Z., Henigsberg, N., Mors, O., Maier, W., McGuffin, P., Farmer, A. (2012). Self-report and clinician-rated measures of depression severity: Can one replace the other? *Depression and anxiety*, *29*(12), 1043–1049.
- Vicario, C. M., Rafal, R. D., Martino, D. & Avenanti, A. (2017). Core, social and moral disgust are bounded: a review on behavioral and neural bases of repugnance in clinical disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *80*, 185–200.
- Vicente, M. A. & Zangrossi, H. (2012). Serotonin-2C receptors in the basolateral nucleus of the amygdala mediate the anxiogenic effect of acute imipramine and fluoxetine administration. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *15*, 389–400.
- Vilaplana, M., McKenney, K., Riesco, M. D., Autonell, J., Cervilla, J. A. (2010). Depressive comorbidity in personality disorders. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental (English Edition)*, *3*, 4–12.
- Warner-Schmidt, J. L. & Duman, R. S. (2006). Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus*, *16*(3), 239–249.
- Westbrook, D., Kennerley, H., & Kirk, J. (2014). *An introduction to cognitive behaviour therapy: skills and applications*. Thousand Oaks, CA: SAGE.
- Wiglusz, M. S., Landowski, J., Michalak, L., Cubała, W. J. (2016). Validation of the Polish Version of the Hamilton Rating Scale for Depression in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* *62*, 81–84.
- Williams, J. B. W. (1988). A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of General Psychiatry*, *45*, 742–747.
- Williams, J. B. W. (2001). *Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future*. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *251*(S2), 6–12.

- Williamson, D., Brown, E., Perlis, R. H., Ahl, J., Baker, R. W., & Tohen, M. (2006). Clinical relevance of depressive symptom improvement in bipolar I depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, *92*, 261–266.
- Wollmer, M. A., Kalak, N., Jung, S., de Boer, C., Magid, M., Reichnberg, J. S., Brand, S., Holsboer-Trachsler, E., & Kruger T. H. C. (2014). Agitation predicts response of depression to botulinum toxin treatment in a randomized controlled trial. *Front Psychiatry*, *5*, 36.
- World Health Organization. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Geneva: World Health Organization.
- Yee, A., Yassim Abdul, R. M., Huai, S., Chong, G. T. & Kit-Aun, T. (2015). Psychometric evaluation of the Malay version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS-BM). *BMC Psychiatry*, *15*, 200.
- Yi, J. S., Bae, S. O., Ahn, Y. M., Park, D. B., Noh, K. S., Shin, H. K., Woo, H. W., Lee, H. S., Han, S. I., Kim, Y. S. (2005). Validity and Reliability of the Korean Version of the Hamilton Depression Rating Scale (K-HDRS). *Journal of Korean Neuropsychiatric Association*, *44*, 456–465.
- Zaki, R., Bulgiba, A., Nordin, N. & Ismail, N. A. (2013). A Systematic Review of Statistical Methods Used to Test for Reliability of Medical Instruments Measuring Continuous Variables. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, *16*(6), 803–807.
- Zarcone, V. P. Jr, Berger, P. A., Brodie, K. H., Sack, R. & Barchas, J. D. (1977). The indoleamine hypothesis of depression: An overview and pilot study. *Diseases of Nervous System*, *38*, 646–653.
- Zimmerman, F. (1995). The History of Melancholy. *The journal of the International institute*, *2*(2).
- Zimmerman, M., Chelminski, I. & Posternak, M., C. (2004). Implications of using different cut-offs on symptom severity to define remission from depression. *International Clinical Psychopharmacology*, *19*, 1–7.
- Zimmerman, M., Posternak, M. A., Chelminski, I. (2004). Derivation of a definition of remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression. *Journal of Psychiatry Research*, *38*(6), 577–582.
- Zimmerman, M., Martinez, J. H., Young, D., Chelminski, I., Dalrymple, K. (2013). Severity classification on the Hamilton depression rating scale. *Journal of Affective Disorders*, *150*, 384–388.
- Zis, A. P. & Goodwin, F. K. (1979). Novel antidepressants and the biogenic amine hypothesis of depression. The case for iprindole and mianserin. *Archives of General Psychiatry*, *36*, 1097–1107.

# Прилози

## ПРИЛОГ 1



Global Ltd.

### CERTIFICATE OF TRANSLATION, VALIDATION, HARMONIZATION & EDITING

Document title (including version number and date if applicable):

MADRS – Received on 01 December 2008

#### Job Performed

(A) Translation: From: English To: Serbian

(B) Back Translation: Yes  No

Specify language if different from A - \_\_\_\_\_

(C) Validation Procedure (QA): Yes  No

(D) Harmonization: Yes  No

(E) Editing: Yes  No

Translation Request made by:	<u>Evan Braxton</u> Name	<u>31 October 2008</u> Date
------------------------------	-----------------------------	--------------------------------

A) **Translation statement:** I hereby declare to that I have translated the aforementioned document.  
Name: M. Bukurov, MD For and on behalf of: TransCom

B) **Back translation statement:** I hereby declare that I have translated the aforementioned document.  
Name: A. Dapo, BA in English Language For and on behalf of: TransCom

C) **Validation procedure (QA) statement:** I hereby declare that I have conducted validation procedure to the aforementioned document, and that the meaning of the document has not been affected by the translation.  
Name: S. Lavy, Psychologist For and on behalf of: TransCom

D) **Harmonization statement:** I hereby declare that I have conducted an harmonization procedure to the aforementioned document.  
Name: E. C. Kera, Neuropsychologist For and on behalf of: TransCom

E) **Proofreading statement:** I hereby declare to that I have reviewed and proofread the aforementioned document.  
Name: S. Mirkovic, MD For and on behalf of: TransCom

TransCom employee signature and stamp:

TransCom Global Ltd.  
34, Hachashmonaim St. Tel-Aviv 61204, Tel: 972-3-5443293

Date: 01 December 2008

**LINGUISTIC VALIDATION CERTIFICATE**  
**PAPER VERSION OF THE MONTGOMERY ÅSBERG DEPRESSION RATING SCALE (MADRS)**

This is to certify that MAPI Institute conducted the linguistic validation of the paper version of the **Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)** into the languages listed on the following page.

The aim of a linguistic validation is to obtain translations that are:

- conceptually equivalent to the original and comparable across languages;
- culturally relevant to the context of the target country;
- easily understood by the people to whom the translated instrument is administered.

This is achieved using a rigorous methodology<sup>1</sup> involving:

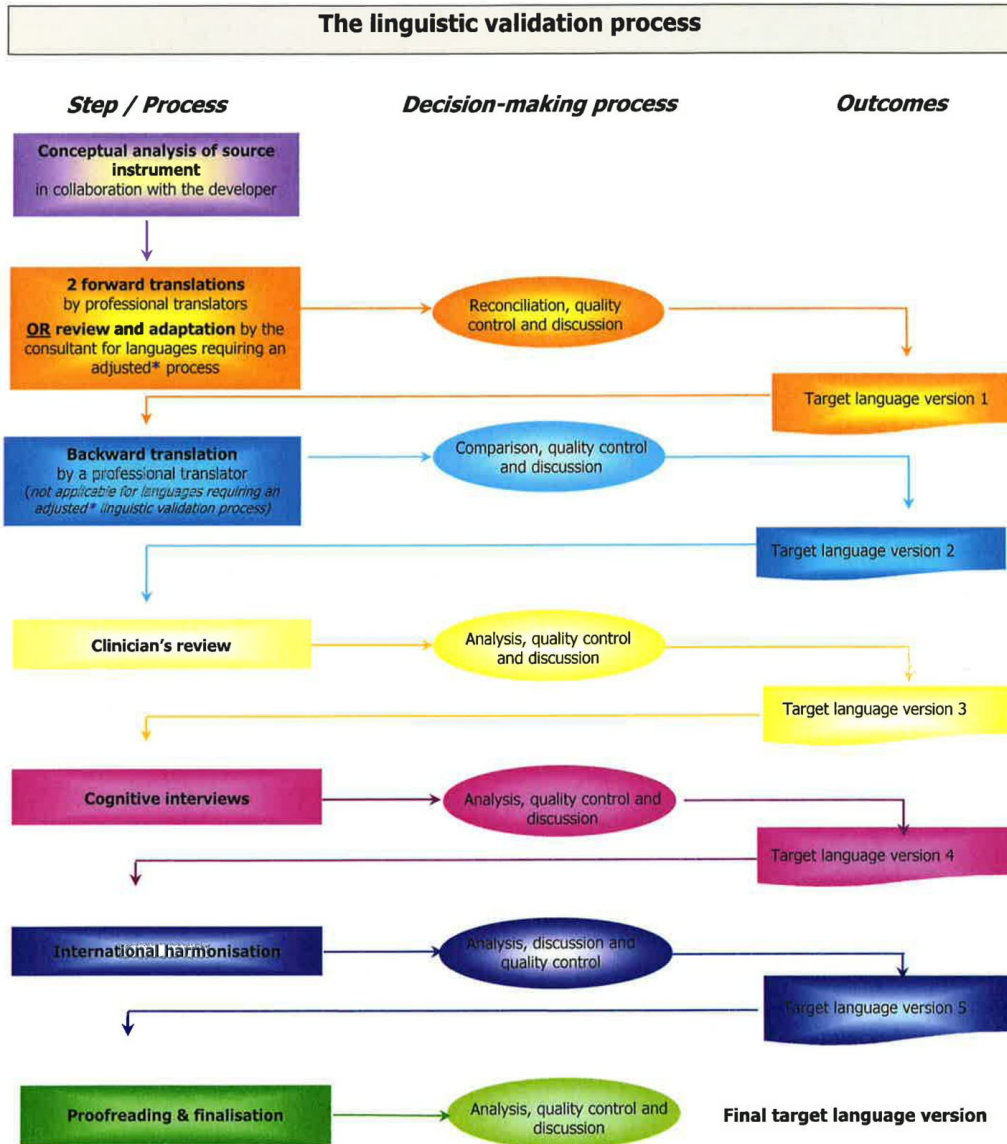
- a process which comprises several steps (see diagram on the last page of this document);
- the collaboration of the instrument's developer and a skilled team recruited by MAPI Institute in the target country which is headed by a consultant with knowledge of and experience in the field of Patient-Reported Outcomes;
- a centralized review process coordinated by MAPI Institute.

The specific methodology used to produce these versions of the **MADRS** is summarized on the following page. For each language, the linguistic validation process was coordinated and supervised by a consultant in the target country under the guidance of MAPI Institute who performed a quality control and discussed the translation decisions with the consultant at each step of the process.

<p><b>MAPI Institute</b> Isabelle Mear Managing Director</p> <p>Signature: _____</p> <p>Date: _____ 08.11.2012</p>	 27 rue de la Villette - 69003 LYON Tel. + 33 (0)4 72 13 66 67 Fax + 33 (0)4 72 13 69 50 RCS LYON B 399 281 013 - SA au capital de 80,000 Euros TVA FR 42 399 281 013
--	---

<sup>1</sup> **References:**

- Acquadro C., Jambon B., Ellis D. and Marquis P. Language and translation issues. In Spilker B, ed. Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 575-585.
  - Linguistic Validation Manual for Health Outcomes Assessments. Acquadro C, Conway K, Giroudet C, Mear I. Second Edition - MAPI Institute, Lyon, France, January 2012 - ISBN: 2-9522021-0-9
- 1/3
- © Copyright 2006. Mapi Research Institute. All Rights Reserved.
- f:\trust\informat\question\question g-m\madr (montgomery-åsberg depression rating scale)\09-translation-certificates\trial-specific\_publisher\05\_7001\_madr\_trans\_certif\_08-11-2012\_abo.doc



\*For some languages that are close to one another (e.g. British and American English; French for France and Belgium), the complete standard linguistic validation process outlined above with *forward* and *backward* translation steps may not be appropriate. For such cases, an **adjusted** linguistic validation process has been established. The *forward* and *backward* translation steps are replaced by a review and adaptation step, where the work is based on a version considered as the "mother language" version. The subsequent steps are identical to those used in the standard linguistic validation process.

## Биографија аутора

Кандидат др медицине Петар Војводић, рођен је 05.08.1984. године у Јагодини, где је завршио прва четири разреда основне школе, а у Ћуприји је завршио задња четири разреда основне и Гимназију општег смера. Интегрисане академске студије медицине на Медицинском факултету у Београду уписао је школске 2003/2004. године, а завршио их на истом факултету у децембру 2010. године, са просечном оценом 8,54 (осам и 54/100), чиме је стекао стручно звање доктора медицине. По завршетку основних студија обавио је приправнички стаж и положио стручни испит за доктора медицине. Октобра 2018 године положио је специјалистички испит са одличном оценом 5 и стекао звање специјалисте психијатрије.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Неуронауке - подручје психијатрије, уписао је школске 2012/2013. године. Усмени докторски испит је положио 2016. године. Од 2012. године запослен је на Клиници за психијатријске болести „др Лаза Лазаревић“ у Београду, где до данас обавља послове лекара специјалисте психијатрије. Априла 2019 године добија статус придруженог члана Института Алберт Елис у Њујорку и завршава едукацију за прихотерапеута Рационално-емотивне бихејвиор терапије. Учествовао је на домаћим и међународним научним конференцијама, симпозијумима и конгресима, као излагач и као слушалац. Оснивач је удружења грађана „Психоцентра“ која се од 2015 бави бесплатним психоедукативним радом у нашој земљи. Аутор је и коаутор научних и стручних радова у домаћим и међународним часописима.

## Изјаве

Образац 1

### **ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Петар Војводић, изјављујем да докторска

дисертација под насловом:

„Стандардизација Монтгомери-Ашберг скале на узорку депресивних пацијената у Србији“

која је одбрањена на \_\_\_\_\_

Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

*Овом Изјавом такође потврђујем:*

да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,

да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

у Крагујевцу, 2020 године,

\_\_\_\_\_  
—  
потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Петар Војводић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„Стандардизација Монтгомери-Ашберг скале на узорку депресивних пацијената у Србији“

која је одбрањена на \_\_\_\_\_

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.



припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

у Крагујевцу, \_\_\_\_\_, 2020 \_\_\_\_\_ године,

---

потпис аутора

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>

---