



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



ДЕПРЕСИВНИ СИМПТОМИ И СУИЦИДАЛНО ПОНАШАЊЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ЕПИЛЕПСИЈОМ

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментори:

Проф. др Ксенија Гебауер Букуров

Проф. др Војислава Бугарски Игњатовић

Кандидат:

др Драгица Хајдер

Нови Сад, 2023.

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ НОВИ САД

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА¹

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Драгица Хајдер
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф. др Ксенија Гебауер Букуров, ванредни професор, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду Проф. др Војислава Бугарски Игњатовић, редовни професор, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду
Наслов рада:	Депресивни симптоми и суицидално понашање код пацијената са епилепсијом
Језик публикације (писмо):	Српски (ћирилица)
Физички опис рада:	Унети број: Страница: 198 Поглавља: 10 Референци: 242 Табела: 46 Слика: 6 Графикона: 25 Прилога: 3
Научна област:	Медицина
Ужа научна област (научна дисциплина):	Неурологија; епилептологија

¹ Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности штампане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штампаном и електронском облику и не корице се са тезом.

Кључне речи / предметна одредница:	епилепсија; депресија; депресивни поремећај; суицид; фактори ризика; анксиозност; полни фактори; фебрилни напади; антиконвулзиви; квалитет живота
Резиме на језику рада:	<p>Увод: Епилепсија је хронично моздано обољење које носи висок психопатолошки ризик. Депресија представља најчешћи психијатријски коморбидитет код пацијената са епилепсијом и има велики значај с обзиром да је повезана са слабијим квалитетом живота оболелих, суицидалним понашањем, појавом нежељених дејстава антиконвулзивних лекова, фармакорезистенцијом и лошијим исходом хируршког лечења епилепсије. Суицид, као феномен, представља главни фактор превремене смрти код пацијената са епилепсијом, а познато је да је ризик од суицида највећи код особа са депресивним расположењем. Повезаност епилепсије и поремећаја расположења се темељи на различитим факторима, међу којима су и заједнички неурo-анатомски и неурoхемијски принципи као што су укљученост мезиотемпоралних структура и психотропни ефекти многих антиконвулзивних лекова. И поред чињенице да је депресивност код пацијената са епилепсијом значајно заступљена, клиничка слика депресивне симптоматологије може бити веома неупадљива, те је, у условима свакодневног клиничког рада, често отежано њено правовремено препознавање. У клиничкој пракси је веома тешко дефинисати главне факторе који доприносе појави психијатријских поремећаја код пацијената са епилепсијом с обзиром да је већина могућих предиктора депресивности подложна модификацији различитим другим факторима.</p> <p>Циљеви истраживања били су усмерени на утврђивање учесталости депресивних симптома и суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом у поређењу са контролном групом здравих која је уједначена по основним социодемографским карактеристикама са испитиваном групом, потом анализу могућих фактора ризика из неколико домена, укључујући клиничке карактеристике епилепсије и социодемографске показатеље, утицај симптома анксиозности на суицидално понашање код депресивних пацијената са епилепсијом, и коначно, утицај депресивних симптома и суицидалног понашања на квалитет живота оболелих.</p> <p>Материјал и методе: Истраживање је спроведено као студија пресека и њиме је обухваћен 131 пацијент са епилепсијом (старости 18-74 године) који су били консекутивно укључивани током амбулантних прегледа на Клиници за неурологију и Специјалистичкој поликлиници Универзитетског Клиничког центра Војводине (УКЦВ). У циљу поређења добијених резул-</p>

тата учесталости депресивних симптома и суицидалног понашања у испитиваној популацији пацијената са епилепсијом, укључена је и контролна група која је обухватила 62 особе из опште популације здравих који су уједначени по основним социодемографским карактеристикама са испитиваном групом. У циљу прикупљања података креиране су структурисане скале за клиничке карактеристике болести и социодемографске податке, а коришћене су и бројне психометријске скале процене депресивности и суицидалног понашања ради процене доследности одговора испитаника, а са циљем провере поузданости добијених информација.

Резултати: У истраживање је укључен 131 пацијент са епилепсијом, као и 62 особе из опште популације здравих; утврђено је да су депресивна обележја (51,1 % versus 22,6 %, $p=0.000$), као и суицидалне мисли-у последњих месец дана (18,3 % versus 3,2 %, $p=0.004$), као и током живота (19,1 % versus 6,5 %, $p=0.022$) чешће заступљени у групи пацијената са епилепсијом. У групи пацијената са епилепсијом код којих су регистрована депресивна обележја најфреквентнија је категорија оних који испољавају озбиљну депресију (49,25 %). Када је у питању актуелна антидепресивна терапија, око 18 % испитаника узима ову терапију, што је значајно мање у односу на број оних који су актуелно депресивни. Предиктивни фактори који су повезани са депресивним обележјима су: нежељена дејства антиконвулзивних лекова (OR=3,01; 95% CI:1,09–8,32), присутна анамнеза фебрилних напада (OR=3,75; 95% CI:1,07–13,11), женски пол (OR=2,16; 95% CI:0,984–4,73), као и комбинација једноставних фокалних+комплексних фокалних+ ГТК напада (OR=7,32; 95% CI:0,830–64,59). Предиктивни фактори који су повезани са суицидалним понашањем су: антиконвулзивна политерапија (OR=8,91; 95% CI:1,64–48,56), актуелна депресивна симптоматологија (OR=1,15; 95% CI:1,06–1,24) и анксиозна обележја (OR=1,11; 95% CI:1,02–1,20).

Закључак:

1. Код пацијената са епилепсијом се бележи повећана учесталост депресивних симптома и суицидалног понашања у односу на општу популацију здравих.
2. Предиспонирајуће клиничке карактеристике болести за развој депресивних симптома код пацијената са епилепсијом су: висока учесталост епилептичких напада у претходних годину дана, фокални комплексни епилептички напади као и комбинација једноставних фокалних, комплексних

	<p>фокалних и секундарно генерализованих епилептичких напада, антиконвулзивна политерапија, присуство нежељених дејстава антиконвулзивне терапије, историја фебрилних напада</p> <p>3. Женски пол представља сигнификантан предиспонирајући социодемографски фактор за настанак депресивне симптоматологије код пацијената са епилепсијом</p> <p>4. Нежељена дејстава антиконвулзивних лекова, присутна анамнеза фебрилних напада, женски пол, као и комбинација једноставних фокалних + комплексних фокалних + ГТК напада представљају јединствене, независне предикторе депресивне симптоматологије код пацијената са епилепсијом</p> <p>5. Предиспонирајуће клиничке карактеристике болести за развој суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом су: антиконвулзивна политерапија, присуство нежељених дејстава антиконвулзивне терапије, историја фебрилних напада, раније суицидалне мисли, претходни покушаји суицида, актуелна депресивност, ранија депресивност, претходна антидепресивна терапија, актуелна антидепресивна терапија, анксиозна обележја</p> <p>6. Социодемографски фактори се не издвајају као потенцијално предиспонирајући показатељи за суицидално понашање код пацијената са епилепсијом</p> <p>7. Антиконвулзивна политерапија, актуелна депресивна симптоматологија и анксиозна обележја представљају јединствене, независне предикторе суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом</p> <p>8. Анксиозна обележја представљају значајан предиктивни фактор за суицидално понашање код депресивних пацијената са епилепсијом</p> <p>9. Присуство депресивне симптоматологије и суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом је значајан предиктор лошијег квалитета живота код оболелих од епилепсије</p>
<p>Датум прихватања теме од стране надлежног већа:</p>	<p>08.10.2020.</p>
<p>Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)</p>	

Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	Председник: Члан: Члан: Члан:
Напомена:	

UNIVERSITY OF NOVI SAD

FACULTY OR CENTER

KEY WORD DOCUMENTATION²

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Dragica Hajder
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Prof. Dr Ksenija Gebauer Bukurov, Associate Professor, Faculty of Medicine, University of Novi Sad Prof. Dr Vojislava Bugarski Ignjatović, Full Professor, Faculty of Medicine, University in Novi Sad
Thesis title:	Depressive symptoms and suicidal behavior in epilepsy patients
Language of text (script):	Serbian language (cyrilic)
Physical description:	Number of: Pages: 198 Chapters: 10 References: 242 Tables: 46 Illustrations: 6 Graphs: 25 Appendices: 3
Scientific field:	Medicine
Scientific subfield (scientific discipline):	Neurology; Epileptology
Subject, Key words:	Epilepsy; Depression; Depressive Disorder; Suicide; Risk Factors; Anxiety; Sex Factors; Seizures, Febrile; Anticonvulsants; Quality of Life

² The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5B – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

Abstract in English
language:

Introduction: Epilepsy is a chronic brain disease that carries a high psychopathological risk. Depression is the most common psychiatric comorbidity in patients with epilepsy and is of great importance considering that it is associated with an impaired quality of life of patients, suicidal behavior, potential occurrence of adverse effects of anticonvulsant drugs, pharmacoresistance and worse outcome of surgical treatment of epilepsy. Suicide, as a phenomenon, is the main cause of premature death in epilepsy patients, and it is known that the risk of suicide is the highest in people with a depressed mood. The association between epilepsy and mood disorders is based on various factors, including common neuroanatomical and neurochemical principles such as the involvement of mesiotemporal structures and the psychotropic effects of many anticonvulsant drugs. Despite the fact that depression is significantly present in patients with epilepsy, the clinical picture of depressive symptomatology can be very inconspicuous, and in the conditions of daily clinical work, its timely recognition is often difficult. In clinical practice, it is very difficult to define the main factors that contribute to the appearance of psychiatric disorders in patients with epilepsy, given that most possible predictors of depression are subject to modification by various other factors.

Objectives: Determining the frequency of depressive symptoms and suicidal behavior in patients with epilepsy compared to a healthy control group that was matched in basic sociodemographic characteristics with the study group, then analyzing possible risk factors from several domains, including clinical characteristics of epilepsy and sociodemographic factors, the influence of anxiety symptoms on suicidal behavior in depressed patients with epilepsy, and finally, the influence of depressive symptoms and suicidal behavior on the quality of life of patients.

Methods: The study was conducted as a cross-sectional study and included 131 patients with epilepsy (aged 18-74 years) who were consecutively included during outpatient visits at the Clinic of Neurology and the Polyclinics of the University Clinical Center of Vojvodina (UKCV). In order to compare the obtained results of the frequency of depressive symptoms and suicidal behavior in the studied population of patients with epilepsy, a control group was also included, which included 62 people from the general healthy population, that was matched in basic sociodemographic characteristics with the study group. In order to collect data, structured scales were created for the clinical characteristics of the disease and sociodemographic data, and numerous psychometric scales for assessing depression and suicidal behavior were used to assess the consistency of the respondents' answers, and with the aim of checking the reliability of the information obtained.

Results: The study included 131 patients with epilepsy, as well as 62 people from the general healthy population; it was determined that depressive symptoms (51.1% versus 22.6%, $p=0.000$), as well as suicidal thoughts-in the last month (18.3% versus 3.2%, $p=0.004$), as well as during of life (19.1 % versus 6.5 %, $=0.022$) more often represented in the group of patients with epilepsy. In the group of patients with epilepsy in whom depressive symptoms were registered, the most frequent category is those who manifest serious depression (49.25%). When it comes to current antidepressant therapy, about 18% of respondents take this therapy, which is significantly less compared to the number of those who are currently depressed. Predictive factors associated with depressive symptoms are: side effects of anticonvulsant drugs (OR=3.01; 95% CI:1.09–8.32), present history of febrile seizures (OR=3.75; 95% CI:1 .07–13.11), female gender (OR=2.16; 95% CI: 0.984–4.73), as well as the

	<p>combination of simple focal+complex focal+ GTK epileptic seizures (OR=7.32; 95% CI: 0.830–64.59). Predictive factors associated with suicidal behavior are: anticonvulsant polytherapy (OR=8.91; 95% CI:1.64–48.56), current depressive symptomatology (OR=1.15; 95% CI:1.06– 1.24) and anxiety symptoms (OR=1.11; 95% CI: 1.02–1.20).</p> <p>Conclusion:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In patients with epilepsy, there is an increased frequency of depressive symptoms and suicidal behavior compared to the general population of healthy individuals 2. Predisposing clinical characteristics of the disease for the development of depressive symptoms in patients with epilepsy are: high frequency of epileptic seizures in the previous year, focal complex epileptic seizures as well as a combination of simple focal, complex focal and secondary generalized epileptic seizures, anticonvulsant polytherapy, presence of adverse effects of anticonvulsant therapy, history of febrile seizures 3. Female gender is a significant predisposing sociodemographic factor for the development of depressive symptoms in patients with epilepsy 4. Adverse effects of anticonvulsant drugs, present history of febrile seizures, female gender, as well as the combination of simple focal + complex focal + GTK epileptic seizures represent unique, independent predictors of depressive symptomatology in patients with epilepsy 5. Predisposing clinical characteristics of the disease for the development of suicidal behavior in patients with epilepsy are: anticonvulsant polytherapy, presence of adverse effects of anticonvulsant therapy, history of febrile seizures, previous suicidal thoughts, previous suicide attempts, current depression, previous depression, previous antidepressant therapy, current antidepressant therapy, anxiety symptoms 6. Sociodemographic factors are not identified as potentially predisposing indicators for suicidal behavior in patients with epilepsy 7. Anticonvulsant polytherapy, current depressive symptomatology and anxiety symptoms are unique, independent predictors of suicidal behavior in patients with epilepsy 8. Anxiety symptoms represent a significant predictive factor for suicidal behavior in depressed patients with epilepsy 9. The presence of depressive symptomatology and suicidal behavior in patients with epilepsy is a significant predictor of worse quality of life in patients with epilepsy
Accepted on Scientific Board on:	08.10.2020.
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	President: Member: Member:

	Member:
Note:	

Захвалница

Мојим менторима, проф. др Ксенији Гебауер Букуров и проф. др Војислави Бугарски Игњатовић на искреној подршци, саветима и разумевању током израде докторске дисертације. Поштованој проф. др Ксенији Божић као главном инспиратору овог истраживања.

Мојој драгој Жељки Николашевић на великом залагању, саветима и помоћи приликом статистичке обраде података.

Породици, пријатељима и колегама на великом разумевању и стрпљењу.

Пацијентима оболелим од епилепсије као највернијим учитељима, у нашој заједничкој борби...

Мојим драгим родитељима и брату, на безусловној и несебичној љубави и подршци.

Супругу Дејану, на пруженој љубави, безграничном стрпљењу, свакодневном ослоњу и великом раумевању.

Рад посвећујем својој деци, Матији и Мини, најсјајнијим звездицама...

Садржај

1. УВОД.....	1
1.1 Депресивност код пацијената са епилепсијом.....	1
1.1.1 Уводна разматрања.....	1
1.1.2 Епидемиолошке карактеристике.....	3
1.1.3 Етиологија.....	4
1.1.4 Клиничка слика депресивности у епилепсији.....	22
1.1.5 Лечење депресивности у епилепсији.....	33
1.1.6 Последице депресивности код пацијената са епилепсијом.....	37
1.2 Суицидално понашање код пацијената са епилепсијом.....	40
1.2.1 Уводна разматрања.....	40
1.2.2 Епидемиолошке карактеристике.....	41
1.2.3 Етипатогенетски механизми суицидалности у епилепсији.....	42
1.2.4 Фактори ризика за суицидалност у епилепсији.....	45
1.2.5 Суицидално понашање и антиконвулзивна терапија.....	47
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА.....	51
3. МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА.....	53
3.1 Врста истраживања.....	53
3.2 Место и време истраживања.....	53
3.3 Формирање узорка.....	53
3.4 Инструменти истраживања.....	55
3.5 Методе статистичке обраде података.....	60
3.6 Етички аспекти истраживања.....	61
4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА.....	62
4.1 Социодемографске карактеристике узорка.....	62

4.2	Клиничке карактеристике болести.....	64
4.3	Дескрипција одговора испитаника на доменима и укупним скоровима примењених упитника.....	69
4.4	Поузданост упитника	70
4.5	Преваленца депресивних симптома и суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом	71
4.5.1	Преваленца депресивних симптома код пацијената са епилепсијом	71
4.5.2	Преваленца суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом	77
4.6	Потенцијални фактори ризика за депресивне симптоме код пацијената са епилепсијом у односу на клиничке карактеристике болести.....	90
4.7	Потенцијални фактори ризика за депресивне симптоме код пацијената са епилепсијом у односу на социодемографске показатеље.....	107
4.8	Потенцијални фактори ризика за суицидално понашање код пацијената са епилепсијом у односу на клиничке карактеристике болести.....	113
4.9	Потенцијални фактори ризика за суицидално понашање код пацијената са епилепсијом у односу на социодемографске показатеље.....	118
4.10	Утицај анксиозних обележја на појаву суицидалног понашања код депресивних пацијената са епилепсијом.....	120
4.11	Утицај депресивних симптома и суицидалног понашања на квалитет живота пацијената са епилепсијом.....	122
4.12	Предиктори депресивних симптома и суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом-бинарна логистичка регресија.....	125
5.	ДИСКУСИЈА	131
5.1	Анализа структуре узорка у погледу социодемографских и клиничких карактеристика испитаника	133
5.2	Дискусија специфичних резултата према постављеним хипотезама истраживања.....	137
5.2.1	Преваленца депресивних симптома и суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом.....	137

5.2.2	Депресивни симптоми и клиничке карактеристике болести.....	141
5.2.3	Депресивни симптоми и социодемографски фактори код пацијената са епилепсијом.....	147
5.2.4	Суицидално понашање и клиничке карактеристике болести код пацијената са епилепсијом.....	149
5.2.5	Суицидално понашање и социодемографски фактори код пацијената са епилепсијом.....	154
5.2.6	Утицај депресивних симптома на суицидално понашање код пацијената са епилепсијом	155
5.2.7	Утицај симптома анксиозности на суицидално понашање код депресивних пацијената са епилепсијом.....	156
5.2.8	Утицај депресивних симптома и суицидалног понашања на квалитет живота пацијената са епилепсијом	157
5.2.9	Предиктори депресивне симптоматологије и суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом.....	158
5.3	Ограничења истраживања.....	159
6.	ЗАКЉУЧЦИ.....	162
6.1	Применљивост резултата студије у свакодневној клиничкој пракси.....	163
7.	ЛИТЕРАТУРА.....	165
8.	ПРИЛОЗИ.....	179
8.1	ПРИЛОГ 1. Образац информисаног пристанка пацијента	179
8.2	ПРИЛОГ 2. Упитник о клиничким карактеристикама болести	182
8.3	ПРИЛОГ 3. Социодемографски упитник	186
9.	СКРАЋЕНИЦЕ	188
9.1	Листа скраћеница.....	188
10.	ПЛАН ТРЕТМАНА ПОДАТАКА.....	190

1. УВОД

1.1 Депресивност код пацијената са епилепсијом

1.1.1 Уводна разматрања

Епилепсија је хронично мождано обољење хетерогене етиологије које се манифестује спонтаним понављањем епилептичких напада [1].

Епилепсија данас представља значајан медицински проблем, с обзиром да погађа око 1 % укупног светског становништва што је уједно сврстава и међу најпревалентније неуролошке болести, које у великој мери оптерећују здравље популације.

Главно обележје епилепсије су епилептички напади који представљају пароксизмалне, краткотрајне и стереотипне догађаје који настају услед абнормалне електричне активности мозга и испољавају се као клинички разноврсне, изненадне епизоде поремећених функција моторике, сензибилитета, когниције, емоција, понашања, свесности или других психичких функција, аутономних и других регулација [2]. Епилепсија је болест можданог кортекса који показује сталну склоност ка абнормалној електричној активности што може имати своју основу, или у морфолошким променама можданог паренхима, или у различитим функционалним променама у раду мозга. Пут пропагације епилептичких пражњења представља део епилептичке мреже односно различитих, карактеристично повезаних неуронских мрежа, што доводи до различите клиничке експресије епилептичких напада који се код оболелих пацијената јављају само повремено, и поред стално присутне склоности ка абнормалној електричној активности једне или више популација неурона можданог кортекса. Секвенционално и временски различито комбиновање клиничких симптома епилептичких

напада које проистиче из генерисања епилептичких пражњења, њихове пропагације и терминације, назива се *семиологија епилептичких напада*.

Основна подела епилептичких напада је на: 1. *фокалне*, код којих први клинички и електроенцефалографски (ЕЕГ) знаци указују на иницијалну захваћеност ограниченог дела једне хемисфере (разликују се *једноставни* и *комплексни фокални напади* у односу на очувано или нарушено стање свести током епилептичког напада), 2. *генерализоване* епилептичке нападе код којих пражњење захвата обе мождане хемисфере истовремено.

С обзиром да епилепсија представља хетерогену болест, њени узроци су разноврсни и могу се поделити на: *идиопатске* (непознатог узрока у чијој се основи налази генетска предиспозиција), *симптоматске* (узроци познати) и *криптогене* тј. вероватно симптоматске (узроци вероватни, али се они постојећим дијагностичким методама не могу открити). Према најновијој Класификацији епилепсија и епилептичких синдрома *Међународне лиге за борбу против епилепсије* (енг. *International League Against Epilepsy или ILAE*) из 2017. године узроци епилепсија су разврстани у 6 поткатегорија: структурни, генетски, инфективни, метаболички, имунолошки, непознати [3].

Специфичност епилепсије као болести мозга не чине искључиво епилептички напади у најразличитијим формама своје клиничке експресије, него и многобројни коморбидитети, који, током еволуције болести, могу битније реметити квалитет живота оболелих него и сама болест [4]. Без обзира на хетерогеност епилепсије као обољења, сви типови клиничке експресије ове болести деле исти степен могуће стигматизације и психосоцијалних проблема. Наиме, савремени епидемиолошки подаци указују да било који тип епилептичког поремећаја носи са собом обиље могућих компликација, соматског, развојног, когнитивног, бихејвиоралног и психијатријског типа [5]. Све ове компликације имају мултифакторијално порекло, и могу да проистичу из саме епилепсије као болести мозга, из индивидуалних карактеристика пацијената или вишегодишњих антиепилептичких поступака.

Епилепсија је поремећај који носи висок психопатолошки ризик, а епидемиолошке студије су показале да приближно трећина пацијената са епилепсијом испољава одређену врсту психичких тегоба [6]. Коморбидна депресивност представља значајан фактор спотицања у збрињавању пацијената са епилепсијом с обзиром да, према бројним ауторима, представља значајнији предиктор квалитета живота (QOL) у

поређењу са клиничким карактеристикама саме болести [7]. Поред тога, коморбидна депресивност представља и значајан предиктор лошијег исхода саме болести. Пацијенти са епилепсијом и депресијом чешће пријављују нежељене ефекте антиконвулзивне терапије, склонији су фармакорезистентној форми болести и показују лошији исход хируршког лечења епилепсије у поређењу са пацијентима са епилепсијом, без депресије [8, 9]. И поред чињенице да је депресивност код пацијената са епилепсијом значајно заступљена, клиничка слика депресивне симптоматологије може бити веома неупадљива, те је, у условима свакодневног клиничког рада, често отежано њено правремено препознавање.

1.1.2 Епидемиолошке карактеристике

Преваленца активне епилепсије износи 5-10 на 1000 особа (0,5-1%), док је 3-5 % опште популације имало један или више епилептичких напада током живота [10]. Животна преваленца за депресивне поремећаје се креће између 4 и 10%. Поремећаји расположења су најчешћи психијатријски коморбидитети код пацијената са епилепсијом чија преваленца широко варира, и, према литературним наводима, се креће у распону између 10% и 60 % [11]. Животна преваленца депресивности код пацијената са епилепсијом варира између 25-35 % у до сада спроведеним популационим студијама. Једна мета-анализа која је укључила 14 популационих студија са око 1 000 000 испитаника, је показала укупну преваленцу активне (актуелно или у претходних 12 месеци) депресије у епилепсији од 23.1 % (95% CI 20,6%– 28,3%), са ризиком који је повећан 2,7 (95% CI 2,09– 3,6) пута, у поређењу са општом популацијом [12]. Ове процене варирају зависно од врсте истраживања и начина прикупљања података (скеале самопроцене или структурирани интервјуи), региона, услова за истраживање итд.

Већина досадашњих студија показује да је учесталост депресије код пацијената са епилепсијом већа у поређењу са општом популацијом здравих и пацијентима са осталим хроничним болестима. Велика америчка студија која је спроведена у виду анкете у великој, неселектованој групи пацијената са епилепсијом, је показала да су депресивни симптоми били значајно чешћи у групи пацијената са епилепсијом (36,5%), у поређењу са пацијентима оболелим од астме (27,8%) и популацијом здравих испитаника [13]. Студије које се односе на високо селектоване групе пацијената са

епилепсијом, углавном из терцијарних центара који се баве хируршким лечењем епилепсије, показују да преваленца депресивних симптома може бити и значајно виша, до 60 % [14].

1.1.3 Етиологија

1.1.3.1 Основе патогенетских механизма депресивности у епилепсији

Прегледом доступне литературе се долази до закључка да су епилепсија и депресија два блиско повезана феномена [15]. До сада је спроведен велики број опсежних истраживања патогенетских механизма који стоје у основи депресије у епилепсији, а сматра се да постоје најмање четири важна узрочна процеса: 1. неурохемијске и неурофизиолошке измене у мезиотемпоралним структурама које су у основи епилептогенезе; 2. јатрогени потенцијал многих антиепилептичких лекова; 3. психолошки реактивни процес на хроничну болест која захтева вишеструка прилагођавања; 4. бидирекционални однос између епилепсије и депресије [16]. Према *Hermann-у и сар.* постоји четири главна домена потенцијалних фактора ризика за депресивност у епилепсији: 1. варијабле повезане са самом болешћу, 2. варијабле повезане са применом антиконвулзивне терапије, 3. социодемографске варијабле, 4. психосоцијалне варијабле [17].

Према многим ауторима, у основи депресивног расположења код пацијената са епилепсијом, је реактивни процес на хроничну болест и живот са епилепсијом, док су, новијег датума истраживања у чијем фокусу је комплексна „игра“ неуробиолошких (укључујуће и генетске), јатрогених и психосоцијалних механизма. Поред ових истраживања, последњих година се све више помиње бидирекционални однос епилепсије и депресије. Савремена неурорадиолошка испитивања су показала да се депресија код пацијената са епилепсијом може схватити као стање које произилази из саме могуће дисфункције [18]. То би значило да депресивност у епилепсији није само резултат психолошког реактивног процеса и неповољних социјалних околности, него у великој мери може да проистиче из патофизиолошких процеса који се налазе у основи оба поремећаја. У контексту патогенетске основе депресивности у епилепсији, мора

се истаћи да скорашње студије, које комбинују епидемиолошке, молекуларне и неурорадиолошке приступе изучавања овог проблема, указују на то да извесни аспекти депресивности јесу специфични код пацијената са епилепсијом, а да управо неуробиолошки аспекти овог проблема проистичу из специфичних неуропластичних измена у извесним неуронским мрежама мозга. С обзиром да је депресивност у епилепсији снажан предиктор квалитета живота пацијената, неопходно је боље разумевање механизма који се налазе у основи овог проблема.

Дакле, у разматрању патогенетских механизма депресивности у епилепсији, треба имати у виду да постоји могућност директног утицаја епилепсије као мождане болести и свих придружених фактора; евентуално постојање заједничких патогенетских механизма; утицај фактора спољашње средине [19]. У бројним, до сада спроведеним студијама је потврђена повезаност епилепсије темпоралног режња и депресивних симптома, поготово код локализације епилептичког фокуса у доминатној (обично левој) хемисфери [20, 21]. Остали аутори истичу јасан утицај велике учесталости епилептичких напада и фармакорезистенције на појаву депресивног расположења [22, 23], као и директан негативан утицај извесних антиконвулзивних лекова [24]. У многим истраживањима је утврђен утицај неких других, мање специфичних фактора типичних за хроничну болест (осећај изолације и социјалног повлачења) и индивидуалне склоности ка развоју депресивне симптоматологије [25]. Експресивне промене у емоционалној сфери пацијената доводе до изражених промена у неуротрансмисији, и обрнуто, промене у неуротрансмисији, које су индуковане епилептичким нападима у одређеним деловима мозга, предиспонирају интензивирање емоционалних поремећаја. Улога *kindlinga*, који је добро познат епилептогени феномен у анималим моделима епилепсије, још увек није утврђена у настанку депресије код пацијената са епилепсијом [26]. Упадљиво повишена предиспозиција за депресивну симптоматологију се такође манифестује и у виду тешких депресивних епизода које захтевају хоспитализацију, али и у виду повишеног суицидалног ризика, што у високом степену превазилази ризик који се виђа код осталих соматских и неуролошких обољења (14,15). Према *Boylan* и сарадницима, 54 % пацијената са епилепсијом има депресију, а 19 % има тешку депресију са суицидалним мислима. Велики проценат ових депресивних пацијената нема препознат и дијагностикован депресивни поремећај, а минималан је и број пацијената који добије адекватну антидепресивну терапију [27]. Постоје бројне студије које су, као факторе ризика за депресивност у епилепсији,

истакле следеће: демографске факторе (женски пол, старије животно доба), психосоцијалне факторе (незапосленост, недостатак социјалне подршке, стигматизација), факторе повезане са епилепсијом (висока учесталост епилептичких напада, фармако-резистентна форма болести, хипокампадна склероза) [28] .

Постоје 3 главна аспекта истраживања патогенетских механизма депресивности у епилепсији: 1. генетске основе проблема (неуротрансмитерски системи), 2. неурорадиолошки аспекти, 3. комбинација наслеђених и стечених фактора.

Проучавање депресивности у епилепсији је могуће спровести и применом експерименталних анималних модела. Основна подела анималних модела је на акутне и хроничне моделе епилепсије. Проучавање експерименталних модела хроничне епилепсије је компликован процес, с обзиром да, до данас, није пронађен ниједан идеалан анимални модел ове болести. Проучавање епилепсије путем анималних модела омогућава даља сазнања о овој болести као и испитивање потенцијално нових супстанци и лекова са антиконвулзивним својствима. Идеалан анимални модел епилепсије би требало да испуњава неколико критеријума: спонтано и поновљиво испољавање напада; сличност анималне бихејвиоралне феноменологије која се изучава хуманој феноменологији; сличност узрасно-зависног почетка болести хуманом почетку; поклапање ЕЕГ и бихејвиоралних, за епилепсију специфичних испољавања; одговор на терапијски приступ сличан као у хуманој популацији [29]. Експериментално се могу индуковати и акутне и хроничне, фокалне и генерализоване епилепсије. Анимални модел акутне епилепсије подразумева модел акутних симптоматских епилептичких напада, а ради индукције ових напада се користе конвулзивни лекови или хемијска, односно електрична стимулација. Анимални модел хроничне епилепсије подразумева примену ситуација које ће довести до готово трајне редукције прага за појаву епилептичких напада са циљем индукције спонтаних епилептичких напада. Основни циљ стварања оваквих модела је да *преципитирајући фактори* делују на одређени мождани регион, а када је реч о темпоралној епилепсији то подразумева утицај ових фактора на хипокампадне структуре. У пракси се примењују три типа хроничног модела темпоралне епилепсије: 1. модел индукован епизодом епилептичког статуса, 2. модел потпаљивања (*kindling*-а), 3. модел тетанусног токсина [30, 31].

Модел индуковања темпоралне епилепсије епизодом епилептичког статуса подразумева примену инјекције каинатне киселине у хипокампус, системску примену

пилокарпина или репетитивну електричну стимулацију, све док се не постигне стање самоодржавајућег епилептичког статуса. Надаље се епилептички статус купири применом неког од одговарајућих лекова, а, као последица трајања статуса, долази до формирања епилептичког фокуса у смислу губитка неурона у хипокампусима, стање које је слично оштећењу хипокампуса у склопу мезијалне темпоралне склерозе у хуманој популацији [30]. Проучавање епилептогенезе на анималним моделима, након епилептичког статуса је, обично, компромитовано озбиљним оштећењем мозга (хипокампадна склероза) које се јавља након самог статуса, те, из тог разлога, остаје нејасно да ли саме анатомске промене мозга, у том случају, могу допринети бихејвиоралним изменама. Такође, након епилептичког статуса, анимални модели постају подложни, рецидивантним епилептичким нападима што такође може допринети бихејвиоралним изменама. Из тог разлога је код експерименталног, анималног модела, неопходно утврдити да ли је епилепсија индукована код експерименталне животиње *per se* праћена депресивним симптомима, или су генератор за ове промене рецидивантни епилептички напади и морфолошке промене мозга.

Kindling анимални модел епилепсије подразумева модел фокалне (лимбичке) епилепсије код кога се понављаном применом субконвулзивних доза хемоконвулзаната или понављаним електростимулацијама потпразног интензитета, индукује стална подложност за епилептичка пражњења. Моделом *kindling* епилепсије практично се избегава неуронално оштећење, као и спонтани, рецидивантни напади. На супрот томе, експериментална животиња се доводи у перзистентно стање повећане склоности ка епилептичким пражњењима што је је модел који је неопходан за проучавање депресивних симптома повезаних са епилепсијом који настају услед пластичних неуроналних промена [32]. Дакле, најважнија промена која настаје као последица *kindling*-а јесте смањење прага за надражај који доводи до епилептичког напада, тако да минималан стимулус, након формирања *kindling*-а изазива чак и појаву генерализованих епилептичких напада. Највећа мана овог модела епилепсије, управо и јесте изостанак спонтаних епилептичких напада [30]. *Mazarati u cap.* су се бавили проучавањем *kindling* анималног модела епилепсије и њеног утицаја на појаву симптома депресивности [32]. *Wistar* пацови, старости 3 недеље подвргнути су брзом процесу *kindling*-а: њихов вентрални хипокампус је стимулисан са 84 електричне стимулације струјама субконвулзивног прага током 5 минута. Према протоколу истраживања, након 2 и 4 недеље од стимулације, рађени су, за депресију, специфични

тестови. Животиње које су биле стимулисане имале су слабија постигнућа у свим доменима тестирања у односу на контролну групу животиња што је повезано са развојем депресивних бихејвиоралних промена. Према овим ауторима, неуроналне пластичне промене које су удружене са феноменом *kindling-a* су праћене развојем депресивног понашања. С обзиром да су животиње подвргнуте брзом *kindling-у*, већина измена у понашању није била перманентна, него су, за разлику од класичног *kindling-a*, током времена ишчезле (након 2-4 недеље). Ипак, десиле су се извесне дуготрајне промене након брзог *kindling-a*: применом истог, субконвулзивног струјног прага који код иницијално третираних животиња није доводио до манифестних епилептичких напада, у 2. и 4. недељи након иницијалне стимулације, регистровани су манифестни епилептички напади. Закључно, брзим *kindling-ом* се може изазвати неуронални пластицитет трајања неколико недеља који доводи до израженијег одговора у односу на епилептичке нападе [32]. Наводе се и студије других аутора који су се бавили проучавањем депресивних симптома код експерименталног модела лимбичке епилепсије, углавном индуковане *kindling* процесом, а чији резултатати су контроверзни. Многе од њих нису пронашле било какве бихејвиоралне измене испитиваних животиња у правцу депресивног расположења [33, 34].

Анимални модел темпоралне епилепсије путем инјекције тетанусног токсина у хипокампус експерименталне животиње не доводи, као претходна два модела, до настанка епилептичког статуса или неуроналног оштећења. Инјекција тетанусног токсина доводи, са извесним латентим периодом, до генерисања спонтаних епилептичких напада који се јављају интермитентно током наредних 6-8 недеља, а потом се јавља ремисија. Овај анимални модел представља модел нелезионе мезијалне темпоралне епилепсије [31].

1.1.3.2 Бидирекционална повезаност епилепсије и депресије

Ранијих година акценат је стављан на унидирекционалну повезаност епилепсије и депресије у смислу да се депресија углавном посматрала као компликација епилептичког поремећаја. Последњих година интересантна је опсервација појединих епидемиолошких студија, да повезаност епилепсије и депресије није стриктно унидирекционална, што би значило да поремећаји расположења током времена, могу

претходити појави епилептичких напада. Пре више од 2000. година *Хипократ* је, својим запажењем да „меланхолици обично постају епилептичари, а епилептичари меланхолици“, описао бидирекционалну повезаност депресије и епилепсије [35].

Три популационе студије су потврдиле су ово запажање. Према студији групе шведских аутора, депресивни симптоми су били 7 пута чешће заступљени код пацијената са новодијагностикованом епилепсијом у поређењу са контролном групом, при чему су они претходили појави епилептичког поремећаја. Према истој студији, у случају епилепсије фокалног типа, депресивни симптоми су били још чешћи, чак 17 пута, у односу на контролну групу [36]. Ова запажења су потврђена у још две, скорије студије. Прва студија је обухватила све пацијенте из *Olmstead County, Minnesota*, са епилепсијом која је дијагностикована у старијем животном добу (изнад 55. године живота); према овој студији, депресија која је претходила појави првог епилептичког напада, била је 3,7 пута учесталија међу испитаницима, у односу на контролну групу; такође, ова учесталост је била и већа код пацијената са фокалним епилептичким нападима; депресивна епизода се, код групе испитаника, ближе временски јављала првом епилептичком нападу, у односу на контролну групу [37]. Друга студија је спроведена у Ирској и бавила се истраживањем специфичних депресивних симптома који претходе појави непровоцираних епилептичких напада. Ова студија је обухватила 324 испитаника (деце и одраслих), старости изнад 10 година живота, са првим, непровоцираним епилептичким нападом или новодијагностикованом епилепсијом, као и 647 контрола. *Major* (велика) *депресија* је била удружена са 1,7 пута повећаним ризиком за развој епилепсије, док је претходна историја покушаног суицида била чак 5,1 пут чешћа међу испитаницима, у односу на контролну групу [38]. Према студији *Berg-a* и сар., која је обухватила 226 деце са идиопатском или криптогеном формом новодијагностиковане епилепсије, перзистентни епилептички напади и стална антиконвулзивна терапија су били удружени са погоршаним понашањем испитаника; иста студија је показала да се погоршање у понашању одржавало и код деце која су била у ремисији епилептичког поремећаја и којима је антиконвулзивна терапија искључена; као могуће објашњење ове појаве истакнута је бидирекционална повезаност епилепсије и њених психијатријских коморбидитета [39].

Дакле, према горе наведеним студијама, епилепсије се понаша као фактор ризика за појаву депресивности, и обрнуто, дијагноза депресија као фактор ризика за

почетак епилептичког поремећаја. Познато је да се оваква бидирекционална повезаност среће и у осталим, хроничним болестима, као што је Паркинсонова болест, мождани удар, деменција, дијабетес, кардиоваскуларне болести, што би значило да је депресија уско повезана са читавим низом хроничних болести.

1.1.3.3 Неуробиолошки аспекти депресивности у епилепсији

Проучавање неуробиолошких аспеката повезаности епилепсије и депресије носи са собом многобројна ограничења, условљена бројним факторима, као што су антиконвулзивна терапија, психосоцијални, породични, социоекономски и когнитивни проблеми. Из тог разлога, могућност разумевања доприноса које неуробиолошки фактори имају у патогенези депресије и епилепсије је ограничена. У контексту могуће бидирекционалности ова два феномена, а на основу резултата горе наведених студија, није прихватљиво доношење закључка да депресија узрокује епилепсију и обрнуто. Резултати горе наведених студија указују на могуће постојање заједничких патогенетских механизма који потенцијално могу да убрзају развој једног поремећаја, у присуству другог поремећаја.

Претпоставља се да су у настанак оба поремећаја укључене абнормалности неуротрансмитерских система (серотонергички, норадренергички, ацетилхолинергички, габаергички, глутаматни), те неуроактивних пептида попут вазопресина и ендогених опијата.

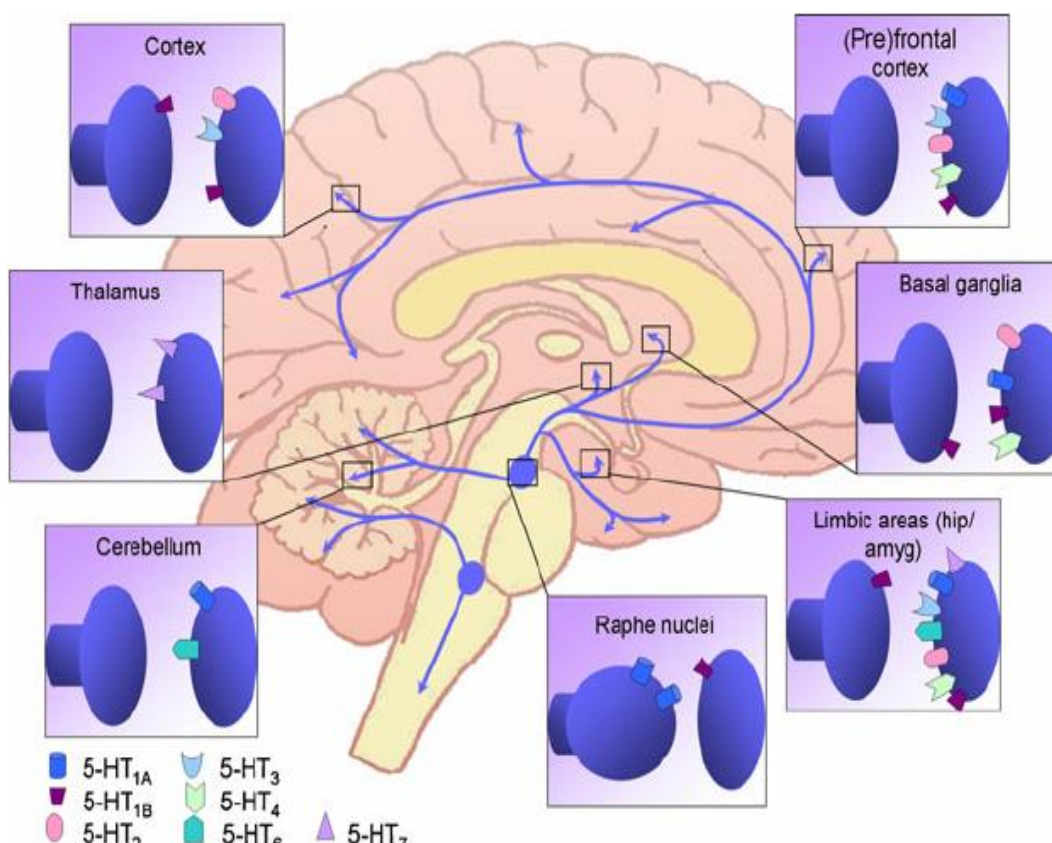
Серотонин (5-hidroksitriptamin, 5-HT), представља главни трансмитер контроле понашања и расположења, у смислу „страха од казне“ и највише се помиње у контексту поремећаја расположења, анксиозних поремећаја и шизофрених поремећаја [40]. Такође, он представља главни фармаколошки *таргет* за антидепресивну и анксиолитичну терапију. Када је реч о кичменој моздини, серотонин се помиње у контексту инхибиције преношења болних сензација. Серотонергички систем је комплексан, са екстензивном инервацијом дуж бројних мозданих региона и обухвата најмање 15 различитих рецептора са специфичним *reuptake* механизмима и синтетским процесима. Главно полазиште серотонергичког система је из *raphe jedara* мозданог стабла. Нисходне пројекције одлазе ка кичменој моздини и важне су у перцепцији

бола, усходне пројекције иду ка кортексу и лимбичком систему. Синтеза серотонина се одвија унутар серотонергичких завршетака неурона. Најпре се дешава конверзија прекурсорског молекула, аминокиселине триптофана (Trp) до хидрокситриптофана (5-НТР) помоћу ензима триптофан хидроксилазе 1 или 2 (ТРН). У следећем кораку, стварање 5-НТ подразумева ензимску акцију декарбоксилазе ароматичних аминокиселина која, као супстрат, има и L-DOPA и 5-НТР. Главни ензим у разградњи је MAO-A, а главни метаболит је 5 хидрокисиндол сирћетна киселина (5-НИАА). Након синтезе, 5-НТ се транспортује и складишти у везикулама пресинаптичких неуронских завршетака. У случају акционог потенцијала, ове везикуле се спајају са синаптичком мембраном и отпуштају 5-НТ у синаптичку пукотину. 5-НТ надаље може да се везује за мноштво различитих рецептора, било пре- или постсинаптички лоцираних, или може да буде преузет од стране транспортера поновног преузимања серотонина (SERT). Постоји најмање 15 различитих 5-НТ рецептора који су подељени у 7 различитих породица (5-НТ₁₋₇). Везивање за постсинаптичке рецепторе може да буде инхибиторно или ексцитаторно, зависно од подтипа који се стимулише. Пресинаптички рецептори (5-НТ_{1А}, који су имају соматодендритичну локализацију, и 5-НТ_{1В}, који је лоциран на терминалама), су ауторецептори који инхибишу серотонергичку неуротрансмисију. 5-НТ утиче на бројне друге неуротрансмитерске системе и у ексцитаторном и у инхибиторном смислу [41]. До данас је откривен велики број серотонинских рецептора који су локализовани у различитим можданим регионима где, највероватније, регулишу различите бихејвиоралне функције. Најважнија улога 5-НТ је у регулацији расположења, а поједини рецептори су укључени у дејство антидепресивних лекова и антипсихотика (Слика1):

- 5НТ1А-пресинаптички-смањење серотонергичке трансмисије, анксиолитика
- 5НТ1А-постсинаптички-антидепресивни ефекат
- 5НТ1В-агонизација доводи до појаве главобоље, а антагонизам се користи у лечењу мигрене
- 5НТ2-постсинаптички-агонизација доводи до халуцинација, а антагонизам до антипсихотичних ефеката-атипични антипсихотици блокирају ове рецепторе; антидепресивна терапија смањује број и осетљивост ових рецептора, а агонизација

доводи до агитације, нервозе, сексуалне дисфункције што су нежељени ефекти извесних антидепресивних лекова (SSRI)

- 5HT₃-постсинаптички-агонизација доводи до мучнине и повраћања, а антагонисти ових рецептора имају антиеметичка својства [40]



Слика 1. Серотонергички систем (преузето од Visser A et al. *Measuring serotonin synthesis: From conventional methods to PET tracers and their (pre)clinical implications. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011; 38(3):576-91.* Дозвола на основу услова *Creative Commons Attribution – Noncommercial – No derivatives* лиценце – *CC BY-NC-ND*).

Норадреналин (NA), представља главни трансмитер система награде, уз ефекат појачања осећаја задовољства после награде, а у кооперацији са 5-НТ, појачава и понашање усмерено ка избегавању казне [40]. Такође, поремећај функционисања овог система се највише проучава у контексту поремећаја расположења. Главне пројекције NA полазе, слично серотонину, из možданог стабла, из групе ћелија *locus coeruleus-a*, а пружају се путем таламуса, лимбичког система и možданог кортекса. Синтеза NA

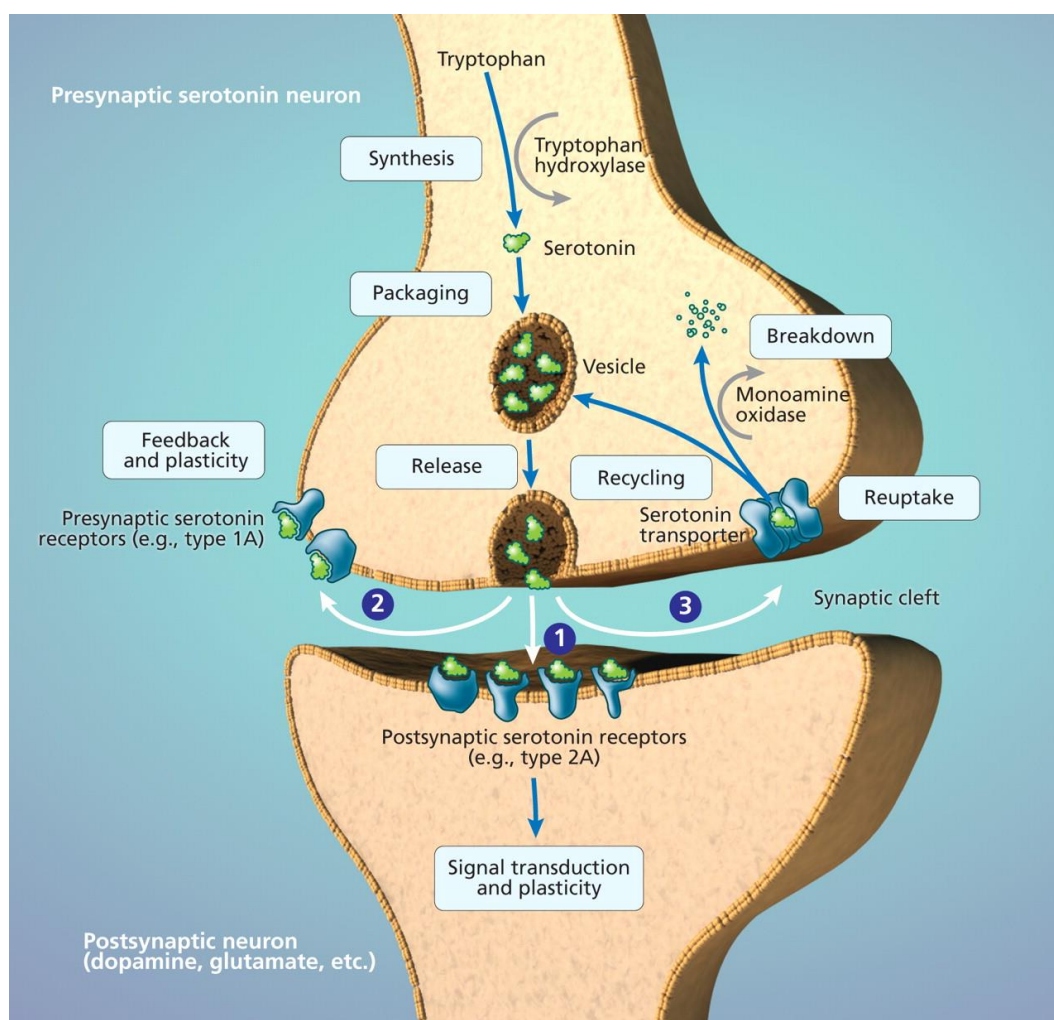
почиње од прекурсорске аминокиселине фенилаланина. Најважнији ензим у разградњи NA је MAO-A, а главни метаболит је MHPG (3,4 метоксифенилгликол). Такође, норадренергички систем има бројне рецепторе: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, од којих су многи одговорни за могуће нежељене ефекте психофармака (нпр. класични седативни антипсихотици и трициклични антидепресивни лекови периферном α адренергичком блокадом доводе до вазодилатације и ортостатске хипотензије) [40]

Ацетилхолин (AcH) има важну улогу у функцијама одржавања будности, пажње и памћења. Ацетилхолин се синтетише од прекурсорске аминокиселине холина, а разграђује дејством ензима ацетилхолин естеразе. Постоје две велике групе ацетилхолинских рецептора: мускарински, који имају улогу у контроли моторних функција (у екстрапирамидном систему) и когнитивном функционисању, и никотински, који су најважнији у функцијама памћења. Холинергички путеви су, такође, широко распрострањени, полазе од *Meunert-овог* једра мезенцефалона и пројектују се ка можданом кортексу [40].

Гама аминокбутерна киселина (GABA) је најважнији инхибиторни неуротрансмитер чије су улоге вишеструке и најчешће се проучавају у контексту поремећаја расположења, епилептичког поремећаја итд. Разликују се два типа GABA рецептора од којих је, за функционисање бензодиазепина, неопходан GABA-A рецепторски комплекс. Он се састоји од 5 протеинских субјединица које окружују хлорне канале. Када се GABA веже за своје рецепторско место, долази до повећања фреквенције отварања хлорних канала, што доводи до настанка инхибиторног постсинаптичког потенцијала, те, на тај начин бензодиазепини повећавају GABA-ергичку трансмисију. На сличан начин, потенцирајући постсинаптичку инхибицију, делују и барбитурати, а делом и етанол.

Глутамат је најважнији ексцитаторни неуротрансмитер мозга. Представља најпроминентнији неуротрансмитерски молекул који је заступљен у преко 90 % свих можданих синапси и као такав је неопходан за нормално функционисање мозга. Глутамат делује путем глутаматних рецептора који су одговорни за глутаматом посредовану постсинаптичку ексцитацију неуронских ћелија (NMDA, AMPA или каинатни рецептори) која се налази у основи неуронске комуникације. Најважнија функција глутаматних рецептора је модулација синаптичке пластичности која се налази у основи меморије и учења. Глутаматна дисфункција може довести до прекида неуронске комуникације, као и потенцијалне смрти неурона што је у основи бројних, тешких

неуродегенеративних болести (атаксије, амиотрофична латерална склероза и др). [42]. Неопходан је и адекватан глутаматни клиренс чији циљ је превенија ексцесивне активације глутаматних рецептора. Транспортери ексцитаторних аминокиселина регулишу глутаматни клиренс и одговорни су за преузимање глутамата унутар мозга. До сада је откривено пет различитих глутаматних транспортера. Модулација глутаматних рецептора потенцијално има неуропротективни ефекат повећавајући ослобађање неуротрофних фактора, укључујући и неуротрофни мождани фактор (енгл. *brain derived neurotrophic factor* или *BDNF*), који представљају ендogene молекуле који омогућавају преживљавање постојећих неурона и подстичу раст и диференцијацију потенцијално нових неурона и синапси.



Слика 2. Неуробиолошки механизми депресивног поремећаја (преузето од aan het Rot M et al. *Neurobiological mechanisms in major depressive disorder*. CMAJ 2009; 180(3):305-313. Дозвола на основу услова *Creative Commons Attribution – Noncommercial – No derivatives* лиценце – CC BY-NC-ND)

Према моноаминској хипотези, настанак депресије се везује за дефицит серотонинске трансмисије у одређеним деловима мозга [40, 43] (Слика 2). С тим у вези је и налаз снижених концентрација метаболита серотонина у možданом ткиву, плазми и тромбоцитима, као и дефицит места за везивање у серотонинском транспортном систему [44]. Дефицит у дензитету или афинитету за везивање за 5-HT_{1A} гецепторе је детектован за лимбичке структуре темпоралног режња, као што су хипокампуси и амигдала код нелечених пацијената са депресијом који су извршили суицид [45].

Значајна патогенетска улога 5-НТ и НА у настанку депресивности код пацијената са епилепсијом, доказана је, како у анималним моделима, тако и у бројним студијама које су, до сада, спроведене. Сматра се да су серотонином индуковани антиконвулзивни ефекти, посредовани хипокампаљним постсинаптичким серотонинским 1 А рецепторима (5-НТ_{1A}).

У анималним моделима епилепсије, патогенетска улога коју носи поремећена функција серотонергичког и норадренергичког система, проучавана је на две врсте пацова који су генетски предиспонирани на епилептички поремећај (*GEPR*) [46]. Обе врсте, *GEPR-3* и *GEPR-9* су предиспонирани за аудиогено индуковане нападе (који су еквивалент генерализованим тонично-клоничним нападима) [47], а *GEPR-9* врста и на појачан ефекат *kindling-a*. Обе врсте имају урођено компромитовану пре-и постсинаптичку серотонергичку и норадренергичку трансмисију. Сматра се да поремећена норадренергичка функција ове врсте пацова настаје због смањене арборизације неурона *locus coeruleus-a*, одакле и иначе полазе главне пројекције НА [48]. Поремећена арборизација неурона *locus coeruleus-a* је удружена и са ексцесивном пресинаптичком супресијом ослобађања НА у терминалне пукотине и недостатком постсинаптичке, компензаторне, усходне регулације [49]. *GEPR-9* пацови имају много израженији дефицит норадренергичког система, те у том контексту имају и много теже нападе у односу на *GEPR-3* пацове [46]. Поремећена серотонергичка функција *GEPR* пацова, такође потиче из смањене арборизације у мозгу ових анималних модела, као и услед смањене густине постсинаптичких серотонинских 1 А рецептора (5-НТ_{1A}) у хипокампусима [50]. С тим у вези је и чињеница да ће побољшање норадренергичке и серотонергичке трансмисије превенирати појаву епилептичких напада, док ће редукција њихове активности имати супротан ефекат. Исти утицај има и примена лекова који могу негативно да утичу на ослобађање или синтезу НА и 5-НТ-а. Насупрот томе,

лекови који повећавају серотонинску трансмисију, као што су *селективни инхибитори поновног преузимања серотонина (SSRI)*, доводе до дозно-зависне редукције учесталости епилептичких напада код *GEPR* пацова, која је у корелацији са екстрацелуларном таламичком концентрацијом серотонина [51]. Из горе поменутих разлога је рационално претпоставити да су абнормалности неуротрансмитерских система у епилепсији и депресији одговорне за антиконвулзивне и психотропне ефекте бројних антиконвулзивних лекова, као што су карбамазепин, окскарбазепин, валпроат и ламотригин [52]. Познато је да антиконвулзивни лекови психотропних својстава (карбамазепин, валпроат и ламотригин) могу да проузрокују повећање серотонинске активности. Код *GEPR* пацова, антиконвулзивни ефекат карбамазепина се може анулирати применом лекова који смањују концентрацију 5-HT-a [53]. Антиконвулзивни ефекти 5-HT_{1A} рецептора су повезани са мембранском хиперполаризацијом која доводи до повећаног пропуштања калијума у хипокампаљним неуронима мачака са *kindling* индукованим епилептичким нападима или каинатном киселином индукованим нападима код пацова. Додатно, антиконвулзивни ефекти вагус-нерв стимулације (VNS) код пацова су највероватније посредовани активацијом *locus coeruleus-a*, ефекат који може бити одговоран и за антидепресивне ефекте VNS у хуманој популацији [52].

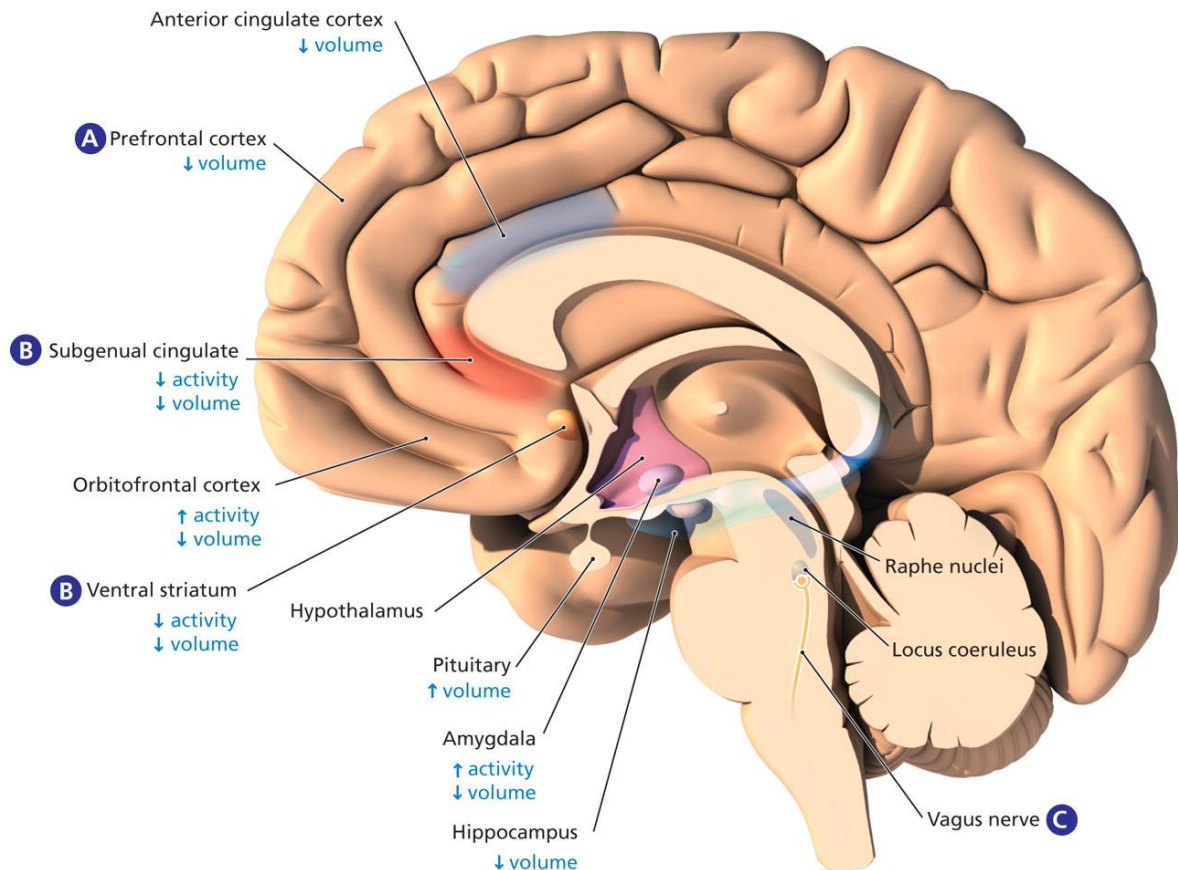
Могућа бидирекционалност између епилепсије и депресије показана је и у функционалним неурорадиолошким студијама (*позитронска емисиона томографија, PET*) у којима су коришћени обележивачи за 5-HT_{1A} рецепторе. Према једној од студија *PET-e* које су се бавиле проучавањем серотонинске активности, по примени 5-HT_{1A} антагониста, детектована је редукција у везивању за 5-HT_{1A} рецепторе у регији темпоралних режњева пацијената са епилепсијом темпоралног режња. Ова редукција се среће у хипокампусима, амигдалама и латералном темпоралном неокортексу који су ипсилатерални са епилептичким фокусом, као и у ипсилатералном anteriорном цингулатном гирусу и инсули. Ниска серотонинска активност се јављала независно од присуства или одсуства хипокампаљне атрофије на неуроимицину [54]. Оваква редукција у серотонинској активности није резервисана само за пацијенте са епилепсијом темпоралног режња, него је детектована и у дорзолатералном префронталном кортексу, *raphe nucleus*-има, као и хипокампаљним структурама 11 пацијената са јуvenilном миклоничком епилепсијом у поређењу са истим бројем контролних испитаника [55]. Према другој *PET* студији која је обухватила 14 пацијената са епилепсијом темпоралног режња, редукција у везивању за 5-HT_{1A} рецепторе регистрована је у

raphe nucleus-има možданог стабла који су и иначе главно полазиште за серотонинске неуроне; у хипокампусу, амигдали, антериорном цингулатном гирусу, латералном темпоралном неокортексу који су ипсилатерални са епилептичким фокусом; у мањем степену и у контралатералном хипокампусу [56]. С тим у вези, фармаколошке и *post mortem* студије су указале на присуство промена у функцији или дензитету 5-HT_{1A} рецептора и код пацијената са мајор депресијом. Код оних пацијената са епилепсијом, код којих постоји и депресија, смањена активност серотонинских рецептора је нађена, не само у хипокампусу, већ и у неледираним лимбичким структурама, а степен редукције је био у корелацији са тежином депресије [30]. За разлику од анималних модела, фармаколошки утицаји на различите неуротрансмитерске системе, као и могућност њихове модулације, нису познато утемељени у хуманој популацији.

Поред серотонергичког и норадренергичког неуротрансмитерског система, у поремећаје расположења укључени су и глутаматни (глутамат) и габарегички (GABA- γ -аминобутерна киселина) неуротрансмитерски системи који имају неприкосновену улогу у патогенези епилептичког поремећаја. Иако је повезаност ова два система евидентна са биохемијског, синтетског аспекта, с обзиром да глутамат представља супстрат за синтезу GABA-е, ова два неуротрансмитерска система имају супротне улоге – глутамат носи ексцитаторан, а GABA инхибиторни утицај на неуронску ексцитабилност. Патогенетска улога ових система у настанку депресивног расположења се темељи на следећем: 1. дисфункција глутаматних протеинских транспортера (*SLC1A2*, *SLC1A3*) у регији дорзолатералног префронталног кортекса и цингулатног гируса са последичном ексцесивном екстрацелуларном концентрацијом глутамата која доводи до неуротоксичних ефеката и утицаја на ефикасност глутаматергичког система. Такође, исти кортикални региони су показали измењену концентрацију GABA-е. Абнормална концентрација кортикалног глутамата и GABA-е доказана је функционалним неурорадиолошким студијама, 2. антидепресивни ефекти антагониста глутаматних рецептора [57].

Поред горе наведених абнормалности различитих неуротрансмитерских система, као могући заједнички патогенетски механизми код примарне депресије и епилептичког поремећаја, наводе се и структурне промене мозга [20] (Слика 3). У првом реду се истиче атрофија темпоралних режњева (што је детектовано MRI снимцима високе резолуције или волуметријским мерењима хипокампуса, амигдале, енториалног кор-

текса и латералног темпоралног неокортекса); потом и фронталних режњева (префронталног, орбито-фронталног и мезијалног фронталног кортекса); у мањој мери и таламичких једара и базалних ганглија. Према *Shelin-u*, постоје два значајна пута: 1. лимбичко-таламо-кортикални пут који обухвата амигдала, хипокампус, медио-дорзално једро таламуса, као и мезијални и вентролатерални префронтални кортекс, 2. пут који повезује базалне ганглије, тј. *caudatus, putamen i globus pallidus*, са лимбичким и кортикалним неуронима [58].



Слика 3. Структурне и функционалне абнормалности код пацијената са депресијом (преузето од *aan het Rot M et al. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. CMAJ 2009; 180(3):305-313. Дозвола на основу услова Creative Commons Attribution Noncommercial – No derivatives лиценце – CC BY-NC-ND*)

Познато је да хипокампална склероза представља један од најважнијих патохистолошких супстрата епилепсије темпоралног режња. Ова промена се, с једне стране, одликује значајним неуронским губитком, а с друге стране, структурном и функционалном реорганизацијом преосталих неурона хипокампуса. Губитак неурона

представља основу компромитованог неуролошког, когнитивног и психичког функционисања пацијената код којих је детектован овај патохистолошки сустрат [30]. Такође, хипокампадна склероза представља и једну од најчешћих морфолошких промена мозга код примарне депресије. Бројним студијама и различитим техникама (*MRI*, *MRS*, *SPECT*) је потврђена повезаност између тежине депресивности и степена морфолошких абнормалности мезијалних темпоралних структура. Према једној од студија *Shelin-a* и сар, код пацијената у ремисији примарне депресије, детектовано је билатерално смањење хипокампадног волумена, у поређењу са контролама [59]. У другој студији, хипокампадна атрофија је превенирана применом антидепресивне терапије [60]. У контексту морфолошких промена мозга које се срећу код оба поремећаја, важно је истаћи да постоје и значајне разлике у обиму редукције хипокампадног волумена. Из досадашњих студија се долази до закључка да је ова редукција значајно већа код епилепсије темпоралног режња, у односу на депресивни поремећај. У мезијалној темпоралној епилепсији, најчешћи патолошки супстрат је хипокампадна склероза која представља сегментни губитак пирамидних ћелија у *CA1*, *CA3* и *CA4* секторима хипокампуса, док су *CA2* сектор и *girus dentatus* релативно поштеђени. Последично губитку неурона, јавља се и различит степен реактивне астроглиозе, што за последицу има отврднуће ткива, које се традиционално назива „склероза Амоновог рога“ [30]. Поред хипокампадалних структура, захваћени су и амигдала, енторинални кортекс, а повремено и хипокампадни гирус. Нажалост, постоји веома мало патолошких студија морфологије хипокампадалне формације код пацијената са примарном депресијом. Претпоставља се да хипокампадна атрофија код пацијената са примарном *major* (великом) депресијом настаје због два могућа патогенетска механизма: 1. измене у *BDNF* гену, 2. високи нивои глукокортикоида. Претпоставља се да пад концентрације *BDNF* у *girus dentatus*-у, као и пирамидалним ћелијама хипокампуса, амигдале и неокортекса јесте посредован глукокортикоидима и да се може спречити применом антидепресивне терапије [61]. Показано је да антидепресивни лекови повећавају концентрације *BDNF* у хуманој популацији [62].

Многе студије говоре у прилог томе да поремећаји у систему хормона стреса, имају примарну улогу у настанку депресије. Познато је да се код појединих пацијената са поремећајима расположења може регистровати поремећај функционисања у хипоталамо-хипофизно-адреналној осовини. Високи нивоа глукокортикоида, односно стање хиперкортизолемије, које проистиче из ексцесивне активације хипоталамо-

хипофизно-адrenalне осовине, доводи до тога да, готово сви пацијенти са депресивним поремећајем имају, патолошки *дексаметазонски тест*, односно код њих изостаје супресија лучења кортизола након примене дексаметазона тј. не функционише систем негативне повратне спреге. Управо ова чињеница, односно патолошки дексаметазонски супресиони тест, и представља једно од главних обележја депресивних поремећаја [40]. Ове промене се, такође могу превазићи применом антидепресивних лекова [63]. Студије на анималним моделима (пацови, мајмуни) су показале оштећења хипокам-палних неурона код животиња које су биле изложене пролонгираном стању хипер-кортизолемије [64]. Резултати ових студија указују да је утврђено оштећење развоја грануларних ћелија *girus dentatus-a*; потом транзиторна и реверзибилна атрофија хипокам-палних неурона, примарно СА3 сектора у смислу редукције дендритског гранања (самим тим је компромитована глутаматергичка трансмисија), а у случају екстремно пролонгираног стања и потпуно одумирање ћелија; смањење концентрације *BDNF*. Стање пролонгиране хиперкортизолемије не доводи само до структурних промена темпоралних режњева, него се ове промене детектују и у регији фронталних режњева. Примарно је уочено смањење броја глијалних ћелија у цингулатним, орбитофронталним и дорзолатералним деловима префронталног кортекса [65]. Применом функционалних неурорадиолошких техника и неуропсихолошких тестова, доказано је постојање фронталне дисфункције код пацијената са епилепсијом темпоралног режња и депресијом. Према резултатима ових студија, детектована *хипофронталност* потенцијално упућује на постојање анатомских и функционалних веза између темпоралне епилепсије, депресије и фронталних режњева [30, 66]. Поред тога, детектоване су и структурне промене у различитим деловима фронталног режња, примарно у регији *gyrus cinguli*, белој маси орбитофронталног и префронталног кортекса, укључујући и мањи волумен орбитофронталног кортекса како код млађих особа, тако код пацијената старије животне доби који су били депресивни [67, 68].

Из свега горе наведеног могло би да се изведе питање да ли се постојеће патолошке промене које се виђају код епилепсије темпоралног режња потенцијално погоршавају у присуству хроничне, нелечене депресије? Познато је да постоје тврдње према којима постојање неког од психијатријских коморбидитета негативно утиче на исход саме епилепсије, у смислу њеног медикаментног или хируршког лечења. Према овим тврдњама, депресија би могла бити биолошки маркер тежине клиничке слике епилепсије [52].

Закључак је да постоји веома комплексна веза између различитих неуробиолошких аспеката поремећаја расположења и епилепсије. Према многим ауторима, психијатријски поремећаји код пацијената са епилепсијом, само представљају различите клиничке манифестације истог неуробиолошког патогенетског механизма као што је и епилепсија. [28]. Заједнички патогенетски механизми односе се на заједничке неуроанатомске структуре и неуротрансмитерске системе који су захваћени у оба поремећаја, а којима се делимично може објаснити бидирекционалност ова два поремећаја.

1.1.3.4 Повезаност антиепилептичких поступака и депресивности код пацијената са епилепсијом

Из свакодневне психијатријске клиничке праксе је познато да се антиконвулзивни лекови широко користе као стабилизатори расположења, за купирање дуготрајних анксиозних тегоба и симптоматологије у склопу различитих апстиненцијалних синдрома. Дакле, ова терапија, поред антиконвулзивног дејства, поседују и висок психотропни потенцијал који код неких лекова може бити и негативан, о чему се мора водити рачуна приликом одабира терапије. Познати су позитивни психотропни ефекти многих антиконвулзивних лекова као што су *карбамазепин*, *валпроат* и *ламотригин*. Антиконвулзивни лекови који су најчешће удружени са појавом депресивних симптома су заправо они који делују преко *бензодијазепинског-GABA рецепторског комплекса*, као што су барбитурати, топирамат, вигабатрин. Подаци за *зонисамид* су оскудни, док *тиагабин*, *леветирацетам* и *фелбамат* носе умерен ризик. У контексту могуће индукције депресивног расположења, као нежељеног ефекта примењене антиконвулзивне терапије, неопходно је редовно и пажљиво праћење свих пацијената. Као препоруке за клиничку праксу и свакодневни рад са пацијентима се наводе: примена антиконвулзивних лекова у монотерапији, спорија титрација и ниже дозе антиконвулзивних лекова. Свакако да је потребан посебан опрез код пацијената са податком о ранијим поремећајима расположења или херeditетом на ове поремећаје.

У контексту могућег негативног утицаја примењене антиконвулзивне терапије, неопходно је споменути и феномен *алтернантне психозе (форсиране нормализа-*

ције, или *Landolt-ове психозе*) који представља пример јатрогено узроковане психопатологије код пацијената са епилепсијом. Овај феномен се, парадоксално, среће по увођењу антиконвулзивне терапије и успостављању клиничке ремисије болести, и нормализацији ЕЕГ налаза [69]. Код овог феномена је утврђена појава психотичних, али и депресивних и осталих психопатолошких феномена са успостављањем боље контроле напада. По купирању епилептичких напада, пацијенти имају несаницу, благе бихејвиоралне измене, емоционалну нестабилност, а ретко и психотичну декомпензацију [70]. Основна терапија у овом случају јесте укидање антиконвулзивних лекова.

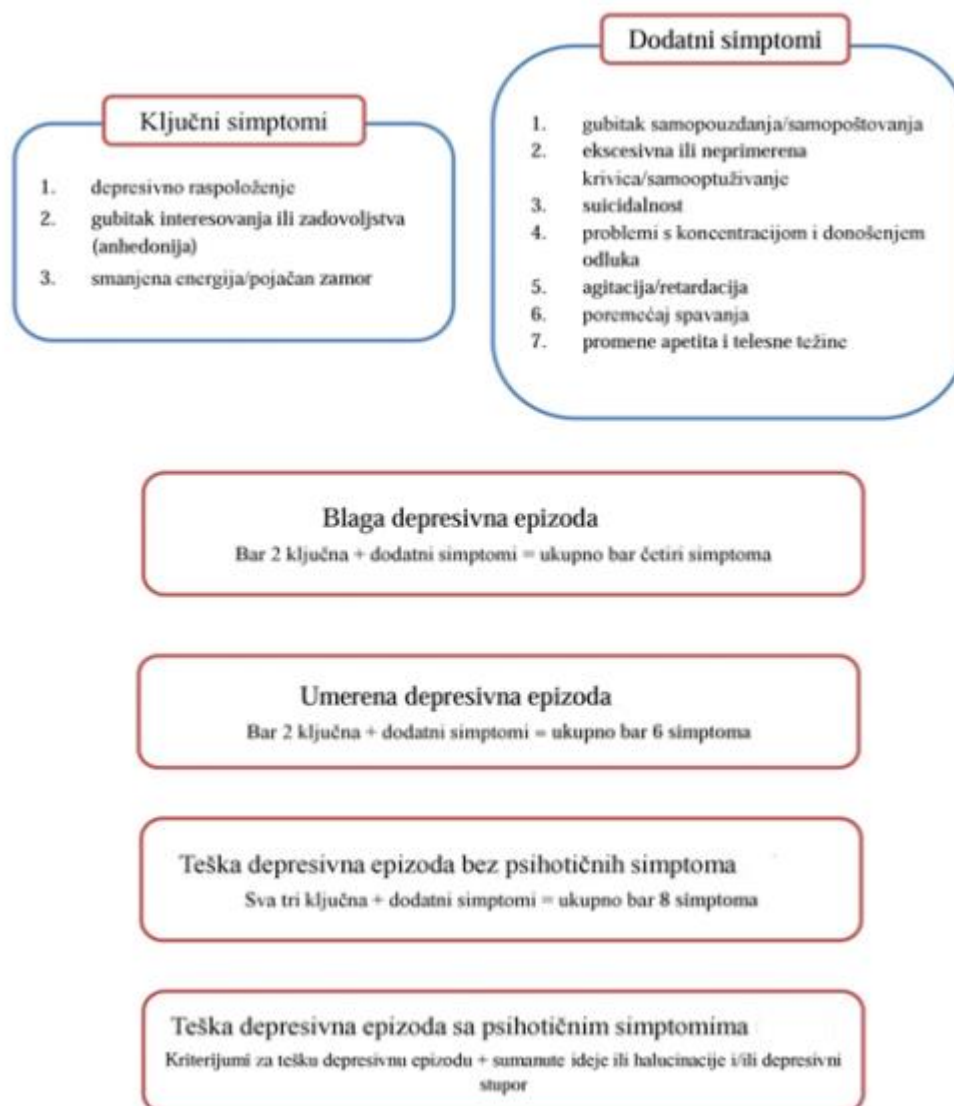
Последњих година се све више помиње декланширање депресивног поремећаја након хируршког лечења епилепсије код фармакорезистентних форми болести. Већина ових симптома током времена постепено пролази, али код око 30 % пацијената се током првих 6 месеци ова симптоматологија одржава. Симптоми депресивности варирају у интензитету од благих до тешких, укључујући и покушаје суицида. Пацијенти са податком о ранијем депресивном поремећају су у посебном ризику [71].

1.1.4 Клиничка слика депресивности у епилепсији

Поремећаји расположења су хетерогена група поремећаја различите клиничке експресије, различитог клиничког тока и терапијских изазова, а одликује их велики коморбидни потенцијал, те су високо заступљени у другим психичким или телесним болестима [40]. Реч *депресија* у свакодневном животу има различита значења, од пролазног нерасположења, повременог осећаја туге и незадовољства до различитих фрустрација и представља уобичајено осећање којем свака особа, у одређеном животном периоду, може бити склона. Насупрот томе, она може бити и одраз озбиљне психичке болести која угрожава живот пацијента, и као таква, по својој јачини, трајању и степену онеспособљености човека, одступа од уобичајених промена расположења [72]. Поремећаји расположења представљају стања нарушеног складног менталног функционисања са присутном хипертимијом поларизованом у правцу безразложне туге или безразложне веселости високог интензитета и дугог трајања (23). Најчешћи поремећаји расположења су: 1. *униполарни поремећај* код којег је депресивно расположење особе углавном трајно, и 2. *биполарни поремећај*, у коме се периоди маније

смењују са периодима депресије. У свакодневном раду користе се два класификациона система менталних поремећаја: Међународна статистичка класификација болести и сродних здравствених проблема, десета ревизија (МКБ-10) и Дијагностички и статистички приручник за менталне поремећаје, пета ревизија (ДСМ-V).

У оквиру МКБ-10 класификације која се и најчешће користи, депресивни поремећаји су сврстани у подгрупу „*Поремећаји расположења (раније афективни поремећаји)*“ и обухватају поремећаје расположења од депресије (са или без придружене анксиозности) до маније [73]. Разликује се неколико категорија депресивних поремећаја: 1. *депресивна епизода* различитог интензитета и квалитета—са „соматским симптомима, са *психотичним симптомима*, 2. *рекурентни депресивни поремећај*, који подразумева најмање две депресивне епизоде које раздваја интервал без симптома у трајању од два месеца и 3. *дистимија*, која представља перзистентни депресивни поремећај или хронично, вишегодишње депресивно расположење са благим симптомима [73]. Типични симптоми депресије, према МКБ-10 класификацији, обухватају депресивно расположење, губитак интересовања и задовољства, као и смањење енергије и повећан замор. Поред тога, смањени су концентрација и пажња, самопоуздање и самопоштовање, јавља се осећај кривице и безвредности, песимизам, поремећаји спавања и смањење апетита, па и суицидално понашање које се може испољавати у свим својим облицима [73]. Постоји даља подела депресивне епизоде на благу, умерену и тешку, зависно од броја и интензитета наведених симптома. Да би се поставила дијагноза депресивне епизоде неопходно је да симптоми буду присутни током најмање две недеље (Слика 4). Обавезно је присуство два или чак и три од типичних симптома који се надаље могу комбиновати са осталим, додатним симптомима.



Слика 4. МКБ-10 критеријуми за дијагнозу депресивне епизоде (72)

ДСМ класификација обухвата искључиво класификацију менталних поремећаја. Креирана је од стране Америчког удружења психијатара (*American Psychiatric Association, APA*) 1952. године и до сада је пет пута ревидирана [74]. У петој ревизији ове класификације, депресивни поремећаји су издвојени као посебна група, независно од осталих поремећаја расположења. Креирана је подела на *велики депресивни поремећај* (са појединачном и рекурентном депресивном епизодом) и *перзистентни депресивни поремећај* (дистимија). У групу депресивних поремећаја, према овој класификацији сврстани су и пременструални дисфорични поремећај, депресивни поремећаји

узроковани употребом лекова/супстанци, депресивни поремећај узрокован другим медицинским стањем и други означени или неозначени депресивни поремећаји [74].

Последњих година све се више помиње термин *субклиничке депресије* која има мање изражену симптоматологију у односу на велики депресивни поремећај, по правилу има краће епизоде, са мање психосоцијалних и физичких потешкоћа, уз ређе рецидиве, а манифестује се емоционалним, неурокогнитивним и неуровегетативним симптомима. *Субклиничка депресија* се назива још и *субсиндромална депресија*, блага депресија или једноставно само *депресивни симптоми*. Овај поремећај подразумева два или више симптома депресије који су стално, или већи део времена, присутни током две недеље, уз компромитовано социјално функционисање. Овај поремећај не испуњава критеријуме *minor* или *major* депресије или дистимије, те често остаје не препознат [75]. Огроман је значај раног препознавања и лечења овог поремећаја с обзиром да он у великој мери утиче са социјалну функционалност и квалитет живота оболелих.

Клиничка презентација депресивности у епилепсији је веома широка. С једне стране се претпоставља да се, код пацијената са епилепсијом, јављају обрасци поремећаја расположења који су идентични као код пацијената без епилепсије. С друге стране, оправдано је сматрати да, подлежућа мождана патологија код пацијената са епилепсијом, може имати значајан утицај на експресију симптоматологије поремећаја расположења и да као таква носи одређене специфичности [5]. Класификација депресивних поремећаја код пацијената са епилепсијом подразумева одређивање временске релације између почетка психијатријске симптоматологије и самог епилептичког напада, те су, у складу са овом релацијом, депресивни поремећаји подељени на: 1. *перикталне* код којих постоји временска повезаност са епилептичким нападом и могу бити *преиктални*, *иктални* и *постиктални*, и 2. *интерикталне* код којих не постоји временска повезаност са епилептичким нападима. *Интериктална депресија* се препознаје као најчешћи поремећај расположења код пацијената са епилепсијом и може се јављати у виду великог депресивног поремећаја, у склопу биполарног поремећаја и дистимије. Значај препознавања ових поремећаја, је у чињеници да они имају различит клинички ток и различите терапијске приступе. Наиме, у великом депресивном поремећају, примена антидепресивне терапије је лек избора, док би примена исте терапије у биполарном поремећају могла погоршати клинички ток и довести до брзог декланширања маничне епизоде [9].

Два блиско повезана, готово нераздвојна психопатолошка феномена су депресија и анксиозност. Анксиозност код пацијената са епилепсијом се, као феномен, може посматрати са више аспеката: као реактивни процес на дијагнозу епилепсије; као одговор на социјални и породични вид стигматизације; као манифестација епилептичке ауре, иктална анксиозност; анксиозност или агитација које се срећу као део епилептичких психоза; „органска“ анксиозност (код органских психосиндрома); анксиозност у виду фобије због епилептичких напада; анксиозност која преципитира појаву епилептичких напада [76]. Познато је да се анксиозност може јавити као манифестација фокалног комплексног епилептичког напада, најчешће у виду икталног страха. Према најновијој класификацији епилептичких напада, ови напади се сврставају у групу емоционалних напада [2]. Претпоставља се да анксиозност и епилепсија, слично депресивности у епилепсији, деле исте или сличне патогенетске механизме што је утемељено на чињеници да епилептичка активност у одређеним можданим регионима, директно проузрокује пароксизмалну анксиозност [77]. С тим у вези је и чињеница да готово половина пацијената са, MRI детектованом атрофијом амигдале, показује неку врсту икталног страха [78]. Амигдала представља кључну анатомску структуру која омогућава доживљај страха, док су хипокампадне структуре повезане са поновним доживљајем осећаја страха, те, у том контексту, симптоми анксиозности почивају на активацији ових анатомских структура [79]. Поред тога, орбитофронтални кортекс, инсула и цингулатни гирус, такође имају значајну улогу у генерисању анксиозности [80]. Познато је и да инхибиција GABA-е представља значајан фактор у патогенези анксиозности, при чему GABA_A рецептори играју важну улогу у контроли страха [81]. Агонисти GABA_A рецептори, као што су бензодиазепини и барбитурати, не само да повећавају конвулзивни праг, него утичу и на контролу анксиозности редукујући неуронску екситабилност [82]. Познато је да селективни инхибитори поновног преузимања серотонина (SSRIs), као и трициклични антидепресиви представљају лекове који су високо ефикасни и у контроли анксиозних симптома. У контексту повећања серотонина у синапсама, анксиолитички ефекти ових лекова указују да серотонин, као неуротрансмитер игра главну улогу и у анксиозним поремећајима [83]. Други значајан фактор у патофизиологији анксиозности свакако јесте модулација калцијумских канала путем контроле ослобађања ексцитаторних неуротрансмитера у синапсе. [81].

У контексту приче о анксиозности у епилепсији, такође је неопходно јасно временски разграничити овај феномен у односу на епилептичке нападе, те је уврежена подела анксиозних симптома на икталне, постикталне, интерикталне и коморбидне анксиозне поремећаје [84]. Постоји и могућност да се анксиозност манифестује изоловано, без осталих симптома, али се она углавном јавља удружено са депресивном симптоматологијом [85]. Према бројним студијама које су до сада спроведене, преваленца анксиозности је значајно виша код пацијената са епилепсијом темпоралног режња у односу на општу популацију [86, 87]. Насупрот овој категорији пацијената, учесталост и интензитет анксиозних симптома је исти или чак и нижи у односу на здраву популацију или пацијенте са генетским епилепсијама [87].

1.1.4.1 Преиктална депресија

Литературни подаци везани за овај тип поремећаја расположења су веома оскудни. Овај поремећај се најчешће везује за постојање продромалних симптома, у виду дисфоричног расположења које неколико часова или чак и 1-2 дана претходи појави епилептичких напада [71]. У једној од студија је показано да скоро трећина пацијената са фокалним нападима пријављује премониторне симптоме који су, обично најава за генерализацију епилептичког напада [88]. *Blanchet i Fromer* су се бавили проучавањем промена расположења код 27 пацијената са различитим типовима епилепсије, који су свакодневно бележили своје расположење током 56 дана. Ове промене су указале на постојање дисфоричног расположења које је до 3 дана претходило епилептичком нападу код чак 13 пацијента [89].

1.1.4.2 Иктална депресија

Овај поремећај расположења подразумева клиничку експресију самог епилептичког напада. Према најновијој класификацији епилептичких напада *Међународне лиге за борбу против епилепсије (ILAE, International League Against Epilepsy)* из 2017. године иктална депресија се сврстава у групу епилептичких напада фокалног почетка, са очуваним стањем свести, односно у подгрупу емоционалних напада [2]. Фокални

емоционални напади представљају једну врсту *ауре* која, сама по себи, представља епилептички напад, а односи се на субјективно искуство (сензорно, емоционално, аутономно или когнитивно) које пацијент доживљава током епилептичког напада. *Аура* представља одраз иницијалних можданих пражњења, и може бити изолован феномен, или овакав напад може да прогредира до фокалног напада са поремећајем свести или билатералног тонично-клоничног напада. У клиничкој пракси су познати фокални емоционални напади са осећајем страха/анксиозности, потом смеха, плача, среће/задовољства, љутње са агресивним понашањем [2]. Најчешће се препознају фокални емоционални напади у виду икталног страха/анксиозности и они потичу из мезијалних темпоралних структура, доминантно из амигдале. Према једној студији, иктална депресија се нашла на другом месту, одмах иза икталног страха [90]. Карактеристично за икталну депресију је да се стереотипно јавља, кратког је трајања, без било каквог објективног узрока и може бити удружена са осталим икталним феноменима, и као таква, тешко се препознаје као епилептички феномен. Она се може манифестовати у виду анхедоније, осећаја кривице, безнадежности, беспомоћности, па и суицидалних идеја. Њено кратко трајање јој не умањује значај, с обзиром да се може завршити суицидом.

1.1.4.3 Постиктална депресија

Овај поремећај расположења је добро познат у клиничкој пракси, али слабо проучен у досадашњим студијама. Постиктална депресија је стање које, уколико изостане податак о примарној болести, тј. епилептичком поремећају, неретко доводи пацијента на психијатријско одељење. Овај поремећај се може јављати самостално, али се чешће среће у комбинацији са осталим постикталним симптомима, као што су анксиозност, параноидност, манично расположење са халуцинацијама. Према неким студијама, код највећег броја пацијената, средња вредност дужине трајања постикталне депресије је износила 24 сата [71]. Студија приказа серије случајева прехируршких пацијената је указала да је 18 % пацијената постиктално имало најмање пет симптома депресивног расположења који су трајали и дуже од 24 сата. Поређењем варијабли које су се односиле на клиничке карактеристике пацијената са постикталном феноменологијом и оних пацијената који нису имали ову феноменологију, није утврђена

никаква разлика, осим чињенице да су пацијенти са постикталном феноменологијом имали нешто чешће раније психијатријске коморбидитете. Коначно, постиктални депресивни симптоми су релативно чести међу пацијентима са слабо контролисаном болешћу и честим рецидивима епилептичких напада, и као такви имају велики утицај на лошији квалитет живота.

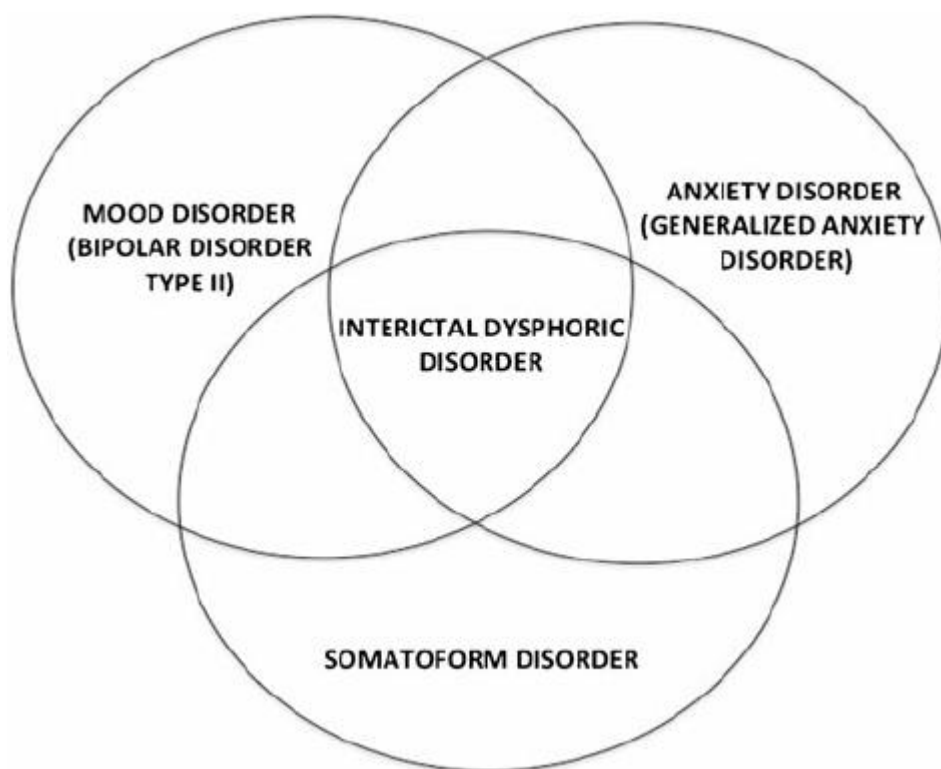
1.1.4.4 Интериктална депресија

Интериктална депресија представља најчешћи вид депресије код пацијената са епилепсијом. Међутим, значајан број случајева овог поремећаја не испуњава критеријуме било ког депресивног поремећаја, према актуелно доступним класификационим системима. Досадашње студије указују да једна четвртина, па чак и половина пацијената са депресивним симптомима и епилепсијом не испуњава критеријуме за велику депресију. Према студији коју су спровели *Mendez и сар.*, међу тада детектованим депресивним епизодама, 50 % се могло сврстати у категорију атипичне депресије, према тада доступним ДСМ-III или ДСМ-IV критеријумима [24]. Већина студија показује да се интериктална депресија најчешће презентује у виду хроничног депресивног поремећаја који веома често поприма форму дистимије са својим ендегеним карактеристикама и интермитентним током. Другим речима, овај поремећај се одликује симптоматским периодима, трајања од неколико сати до неколико дана, који се прекидају периодима без симптома, истог трајања [16, 71, 91]. Интермитентна форма депресивности која се среће у епилептичком поремећају, као и непостојање циркадијалних варијација у тежини депресивног расположења, разликују овај поремећај од велике депресије и доприносе његовом неадекватном препознавању, као и немогућности класификације према постојећим критеријумима. Иако је тежина ових симптома, у поређењу са великим депресивним поремећајем, блажа, они представљају значајан разлог отежаног функционисања у активностима свакодневног живота и социјалним релацијама, те негативно утичу на квалитет живота пацијената, и захтевају увођење антидепресивне терапије [71]. Из горе поменутих разлога, и пацијенти и лекари, не поклањају довољно пажње овом поремећају, те он најчешће остаје препознат и неадекватно лечен. Према једној од студија, депресивни поремећај трајања дужег од годину

дана дијагностикован је код 60 од 97 пацијената. Свега једна трећина ових 60 пацијената је примила адекватну антидепресивну терапију унутар 6 месеци од почетка симптома [92].

Из горе наведених тврдњи јасно је да, специфичност испољавања депресивности у склопу епилепсије вероватно постоји. Почетком двадесетог века *Kraepelin* и *Bleuler* су описали поремећаје расположења код пацијената са епилепсијом у виду плеоморфног обрасца симптома који укључује афективну симптоматологију са проминентном иритабилношћу, која се смењују са еуфоричним расположењем, осећајем страха и симптомима анксиозног спектра, недостатком енергије, болним стањима и инсомнијом [9]. *Gastaut* је потврдио ова запажања. Нешто касније, *Blumer* је, депресији у епилепсији, доделио термин „*интериктални дисфорични поремећај*“ (ИДП) и описао њен хронични ток, са периодима ремисије и рецидива симптома који показују добар одговор на ниске дозе антидепресивних лекова [93]. Према *Blumeru* овај поремећај одликује осам кључних симптома који су груписани у три велике категорије: 1. нестабилни депресивни симптоми (депресивно расположење, недостатак енергије, болна стања и инсомнија), 2. нестабилни афективни симптоми (страх, анксиозност), као и *специфични* симптоми у виду еуфоричног расположења и пароксизмалне иритабилности. Последња група *специфичних* симптома заправо и дефинише *кластере* ИДП који се одликују периодима депресивног расположења, са пароксизмима иритабилности и агресивног понашања. Овакве *дисфоричне* епизоде се јављају без јасних спољашњих околности, нису праћене поремећајем стања свести, брзог су почетка и завршетка, са рецидивима који се регуларно јављају на униформан начин (на сваких неколико дана или месеци, трајања од неколико часова до два дана). Спектар клиничке феноменологије интерикталног дисфоричног поремећаја, према *Blumeru*, показује и, извесне заједничке црте са циклотимијом, где депресивни периоди и иритабилно расположење доминирају клиничком сликом [94]. Током поремећаја може доћи до кратких и крајње тешких налета депресивног расположења у току којих може да се јаве суицидалне мисли, покушај или извршење самоубиства. С тим у вези је и чињеница да пацијенти са ИДП највећи бенефит имају од истовремене примене антиепилептичке и антидепресивне терапије, комбинације која се екстензивно користи у терапији биполарних поремећаја. Интересантан је концепт ИДП-а који је поставио *Blumer*, а који заправо сеже и ван оквира поремећаја расположења и обухвата читав низ стања која могу бити праћена и транзиторним психотичним епизодама, све до

крајње онеспособљавајућих стања као што су пролонгирана психотична стања. Према *Blumeru* шизофрениформне психозе које срећу у епилепсији се могу сматрати тешким степеном ИДП-а са психотичним карактеристикама [95]. Оваква хипотеза је у значајној мери поткрепљена ранијом *Kraepelin-овом* констатацијом о повезаности поремећаја расположења и шизофреније. Из горе наведених чињеница, јасно је да, постоји преклапање клиничке феноменологије овог контроверзног синдрома са бројним другим поремећајима који се виђају у свакодневној клиничкој пракси (Слика 5).



Слика 5. Преклапање интерикталног дисфоричног поремећаја и осталих психијатријских поремећаја према ДСМ класификацији (извор: *Mula M. The Interictal Dysphoric Disorder of Epilepsy: a Still Open Debate. Curr Neurol Neurosci Rep 2013; 13(6):355*)

Постоје бројне литературне дебате у вези са психијатријским аспектима епилепсије и, уопштено говорећи, постојање самог ИДП. *Mula u sar.* су се бавили проучавањем овог поремећаја и заузели становиште да овај синдром заиста постоји, са

свим својим специфичним клиничким карактеристикама и да се, као такав, у квалитативном смислу, разликује од поимања депресије у класичном смислу [5, 94]. Према досадашњим литературним наводима, ИДП није типичан искључиво за епилепсију као поремећај, него се среће и у осталим неуролошким болестима, нпр. код мигрене [94]. Новије студије говоре у прилог постојања овог поремећаја и код пацијената са психогеним неепилептичким нападима (34,35).

Према бројним литературним наводима, спекулише се и о повезаности извесних периикталних симптома са ИДП [98]. С тим у вези је неопходно нагласити значај трагања за периикталном симптоматологијом која није ретка, али се не може открити класичним скалама и упитницима. Нешто новији термин који се препознаје у литератури везан за ову симптоматологију је *перииктални дисфорични синдром (ПДС)*. Често је ову симптоматологију, осим по трајању и временској повезаности са епилептичким нападом, немогуће раздвојити од интерикталне симптоматологије. Према једној од студија, од 11,8 % биполарних поремећаја који су дијагностиковани у оквиру епилептичког поремећаја, свега 1,4 % се може сматрати „чистим“ психијатријским поремећајем, док су код осталих пацијената манични симптоми заправо били блиско временски повезани са рецидивима епилептичких напада (постиктална манија или преиктална дисфорија) [99]. Из горе наведених тврдњи проистиче да је неопходна јасна дистинкција између ИДП и ПДС с обзиром на могуће практичне импликације у смислу различитог терапијског приступа (антиконвулзиви насупротив психијатријским средствима лечења). Тврдње нешто новијег датума се везују за могућност да је заправо ПДС одговоран за атипичну презентацију поремећаја расположења код пацијената са епилепсијом.

Из свега наведеног проистиче да је ИДП поремећај који се најчешће среће код пацијената са фармакорезистентном формом епилепсије, и да не представља, за болест специфичан феномен, с обзиром да се среће и другим неуролошким болестима [5]. Интериктални дисфорични поремећај би се могао интрепретирати као субсиндромална форма депресије, модификована у односу на велику депресију биолошким, психолошким и социјалним утицајем епилепсије и примењених антиконвулзивних поступака. Будуће студије би требале да разоткрију, да ли се, код ИДП ради о органском афективном поремећају неуролошких пацијената или се елементи овог поремећаја могу сретати и у осталим, хроничним телесним обољењима. Насупрот томе, ПДС се везује искључиво за епилептички поремећај, с обзиром да се односи на бихејвиоралне

манифестације које претходе или се јављају након епилептичких напада и могуће да носи „терет“ атипичне презентације поремећаја расположења код пацијената са епилепсијом. Због свега наведеног, неопходно је, да се у редовно клиничко праћење пацијената са епилепсијом уврсти и скрининг за депресивну симптоматологију. Висока преваленца депресивности код пацијената са епилепсијом као и њен негативан утицај на квалитет живота пацијената, уз могуће, последично суицидално понашање, подвлаче ову потребу. На крају, важно је нагласити да ИДП представља један фасцинантан клинички ентитет око кога ће се настављати још многе дебате у будућности.

1.1.5 Лечење депресивности у епилепсији

Савремена епилептологија би требало да подразумева оптималан третман епилептичког поремећаја који се базира на лечењу онога што је и више од самих епилептичких напада, а узимајући у обзир бројна коморбидитетна стања која прате епилепсију на индивидуалном нивоу. У клиничкој пракси и свакодневном раду са пацијентима оболелим од епилепсије то није увек случај. Насупрот релативно високој преваленци депресивности код пацијената са епилепсијом, терапијске препоруке за збрињавање овог поремећаја су и даље недовољно испитана територија. Нажалост, у савременој клиничкој пракси, медикаментно лечење депресије код пацијената са епилепсијом је прожето заблудом да многи антидепресивни лекови заправо имају *проконвулзивни ефекат*. С тим у вези је и чињеница, да депресивни симптоми код пацијената са епилепсијом нису адекватно лечени.

Примарни страх од примене антидепресивне терапије проистиче од раније примене трицикличних антидепресива за које се, према резултатима неких од досадашњих студија, сада, такође, зна, да су безбедни у примени [100]. Разлози за појаву епилептичких напада, по увођењу антидепресивне терапије, код пацијената који се не лече од епилепсије су вишеструки: 1. високе серумске концентрације лекова у случају споријег метаболизма што је у већини случајева и био разлог индукованих напада у терапијским концентрацијама лекова (трицикличних антидепресива), 2. брза титрација лека, 3. присуство других лекова са проконвулзивним својствима, 4. присуство јасне церебралне патологије, абнормалног ЕЕГ налаза или личне или породичне историје епилептичког поремећаја [101].

Из претходних разматрања би се могло закључити да дефицит серотонина убрзава појаву епилептичких напада, а да би подстичући серотонергички механизми могли имати протективну улогу у настанку епилептичких напада. У анималним студијама које су поменуте у претходним поглављима, потврђени су антиконвулзивни ефекти серотонергичких и норадренергичких супстанци, те је закључак који следи да се антидепресивна терапија може користити и код пацијената са епилепсијом. У једној од студија поређена је инциденца епилептичких напада између пацијената који су лечени различитим психотропним лековима. Према резултатима ове студије, повећана инциденца епилептичких напада је утврђена код примене извесних психотропних лекова, углавном из групе антипсихотика (клозапин, оланзапин, кломипрамин, кветиапин), као и код алпразолама и бупропиона. Инциденца епилептичких напада била је значајно нижа код пацијената лечених антидепресивним лековима, у поређењу са плацебом [102].

Сва досадашња разматрања не доводе у питање обавезно увођење антидепресивне терапије код депресивних пацијената са епилепсијом. Примарни проблем се базира на чињеници да нема довољно контролисаних студија лечења депресије код пацијената са епилепсијом, те су данашње препоруке базиране на отвореним студијама и клиничком искуству. Публиковани су радови о употреби сертралина [103], циталопрама [104], миртазапина [104] и флуоксетина [105]. Према резултатима ових студија, већина ових лекова се задовољавајуће толерисала, али им је ефикасност била варијабилна [104]. Највише дебата се води око терапије првог избора. Према мишљењу експерата, као и према сазнањима и препорукама из свакодневне клиничке праксе, пацијенте са следећим психијатријским поремећајима је неопходно упућивати на прегледе код психијатра: *major* (велика) депресија код које изостане ефекат након лечења са два антидепресивна лека, биполарни поремећај или психотична депресивна епизода, као и било који депресивни поремећај компликован суицидалним понашањем. Код пацијената са *major* депресијом, дистимичним поремећајем или интерикталним дисфоричним поремећајем са иритабилношћу, прва терапијска линија су *SSRI* који немају или имају минималне фармакокинетичке интеракције са антиконвулзивном терапијом, као што су *есциталопрам*, *циталопрам* и *сертралин* [71]. Њихова употреба је безбедна у контексту могуће индукције епилептичких напада, у случају предозирања мала је вероватноћа фаталног исхода и имају повољан безбедносни профил. Уколико симптоми депресивности перзистирају на максималним дозама ових лекова,

предлаже се разматрање увођења *инхибитора поновног преузимања серотонина и норадrenalина (SNRI)*, као што су *венлафаксин* и *дулоксетин*. Препорука је да се четири антидепресивна лека не разматрају за примену код пацијената са епилепсијом: кломипрамин, миансерин, мапротилин, бупропион [9].

Важно је имати на уму и могуће интеракције антиконвулзивне и антидепресивне терапије. Познато је да антидепресивни лекови могу имати комплексан метаболизам који може да утиче на бројне фармаколошке интеракције. Већина антидепресивних лекова се метаболише путем хепатичког метаболизма, те се њихов метаболизам могуће убрзава у присуству индукторних антиконвулзивних лекова као што су *карбамазепин*, *фенобарбитон* итд. И поред тога, нема довољно доказа да су овакве промене клинички значајне, те прилагођавање дозе најчешће није ни потребно у рутинској клиничкој пракси, али може да се разматра [106]. Карбамазепин, као индукторни антиконвулзивни лек, снижава концентрацију антидепресивног лека бупропиона и до 90% , чиме ова интеракција постаје клинички значајна [107]. Насупрот томе, извесни антидепресивни лекови из реда *SSRI* делују као инхибитори ензима система цитохрома P450-флуоксетин, пароксетин, флувоксамин, и у мањој мери сертралин, и могу потенцијално да повећавају концентрације фенитоина, и у мањој мери валпроата. Циталопрам не показује фармакокинетске интеракције са антиконвулзивним лековима [71].

Што се тиче психотерапијских аспеката лечења депресивне симптоматологије у оквиру епилепсије, подаци су, такође, крајње оскудни. Према резултатима малобројних студија, постоје индиције о користи когнитивне бихејвиоралне терапије [108].

У децембру 2021. године, *Интернационална Лига за борбу против епилепсије (ILAE)* је објавила препоруке, у форми водича, за лечење депресије код пацијената са епилепсијом [109]. Препоруке су базиране на систематској анализи 11 студија медикаментне терапије; 13 студија психотерапијских третмана; 2 студије које су поредиле сертралин и когнитивну бихејворалну терапију. Ове препоруке се односе на фармаколошко лечење униполарне депресије у епилепсији, а не односе се на депресивну симптоматологију у оквиру других психијатријских поремећаја. Оне такође обухватају извесне сегменте психотерапијских поступака. Овај документ са препорукама акценат ставља на лечење акутне фазе депресивне епизоде, а не односи се на препоруке за даље профилактичко лечење (Слика 6).

RESPONSIBILITY	FOCUS	INTERVENTIONS
Any health professional	Recognition	Screening and assessment
Epileptologist, Neurologist, General Practitioner, Primary Care Doctor, Psychiatrist, Mental Health Team, Neuropsychologist, Clinical psychologist	Mild depression	Psychological and/or biologic treatment or referral
Epileptologist, Neurologist, Epilepsy Nurse Specialist, Neuropsychologist	Moderate to severe depression	Assessment and referral
Psychiatrist, neuropsychiatrist, Mental Health Team, Clinical psychologist		Biological and psychological intervention
Epileptologist, Neurologist, Epilepsy Nurse Specialist, Neuropsychologist	Treatment resistant depression, psychotic depression, suicide risk	Assessment and referral
Psychiatrist, neuropsychiatrist, Mental Health Team, Clinical psychologist		Biological and psychological intervention

Слика 6. Степеничasti приступ лечењу депресије у епилепсији (извор: преузето уз дозволу издавача од Mula M et al. ILAE clinical practice recommendations for the medical treatment of depression in adults with epilepsy. *Epilepsia* 2022; 63(2):316-34.)

Према препорукама, код благе депресивне епизоде даје се предност примени различитих психотерапијских техника (првенствено когнитивне бихејвиоралне терапије), а уколико је неопходна медикаментна терапија, SSRI су терапија првог избора (ниво Б препоруке). SSRI су, такође терапија првог избора и код умерене и тешке депресивне епизоде (ниво Б препоруке); код пацијената са парцијалним одговором на ову терапију или код оних код којих изостане терапијски одговор (што је уочено код око 50 % пацијената са епилепсијом), може се размотрити превођење на венлафаксин (ниво Ц препоруке). Након постизања стабилне ремисије након прве депресивне епизоде, антидепресивна терапија се продужава још током наредних 6 месеци; код пацијената са податком о ранијим депресивним епизодама антидепресивна терапија се може наставити и до 9 месеци, па чак и дуже, у случају

тешке депресивне епизоде или у случајевима резидуалне симптоматологије, све до ишчезавања симптома. Као специјална упозорења издвојене су следеће ситуације: редовно праћење пацијената првих неколико недеља по укључивању антидепресивне терапије (поготово код оних пацијената који имају историју претходног суицидалног понашања); код пацијената са тешком формом депресивности треба узети у обзир могућност намерне интоксикације прописаном антидепресивном терапијом. Према овим препорукама, SSRI нису повезани са провокацијом епилептичких напада.

Депресија у епилепсији је у највећем броју случајева препознат феномен који се неадекватно и неправовремено лечи. Постоје многи неутемељени страхови везани за терапијски приступ психотропним лековима код депресивности у епилепсији. Коначно, важно је нагласити потребу за спровођењем што већег броја контролисаних клиничких студија са циљем креирања стандардних протокола лечења коморбидних поремећаја расположења у епилепсији.

1.1.6 Последице депресивности код пацијената са епилепсијом

Постојање било ког психијатријског коморбидитета додатно отежава живот пацијентима оболелим од епилепсије. Последице депресије код пацијената са епилепсијом нису у потпуности испитане.

Недвосмислено је доказано да присуство депресивних симптома код пацијената са епилепсијом има негативан утицај на квалитет живота пацијената. Новије студије указују да присуство депресивних обележја, има већи утицај на квалитет живота у односу на варијабле које се односе на клиничке карактеристике епилепсије и социодемографске показатеље [110]. С друге стране, суицидално понашање, које се чешће јавља код пацијената са епилепсијом у поређењу са општом популацијом, је у позитивној корелацији са присуством депресивних обележја. Пацијенти са епилепсијом и коморбидном депресивношћу чешће користе доступне здравствене ресурсе, а познато је и да депресивни симптоми могу имати утицај на клинички ток саме епилепсије. Упркос учесталости депресивних симптома, утврђено је да депресија, али и остали психијатријски поремећаји, код пацијената са епилепсијом дуго остају препознати, и не лече се правовремено [92].

Последњих 30 година, уложени су многи напори да се утврди статус и фактори који утичу на квалитет живота пацијената са епилепсијом. Досадашња истраживања била су предоминантно усмерена на проучавање утицаја клиничких карактеристика саме болести (трајање болести, учесталост и тежина епилептичких напада) или примењених антиепилептичких поступака (лекови, хирургија епилепсије, вагус нерв стимулација) на квалитет живота оболелих [111, 112]. Насупрот томе, релативно новија истраживања су се бавила проучавањем утицаја коморбидних психијатријских поремећаја на квалитет живота пацијента са епилепсијом, и поредила их са варијаблама које се односе на клиничке карактеристике саме болести или социодемографске показатеље. *Zeber* и сар. су утврдили да су скорови квалитета живота *За епилепсију специфичног упитника о квалитету живота (Quality of Life in epilepsy Inventor) QOLIE-89* значајно нижи у присуству коморбидних депресивних симптома код пацијената са свим врстама епилептичких напада [113]. *Senol* и сар. су објавили да су депресивни симптоми, уз велику учесталост епилептичких напада и замор, најважнији фактор који утиче на лошији квалитет живота [114]. *Perine* и сар. су спровели студију са 257 пацијената оболелих од епилепсије, са циљем утврђивања повезаности неуропсихолошких функција са квалитетом живота оболелих. Независне неуропсихолошке варијабле у овој студији су обухватиле расположење, вербалну меморију, психомоторне функције, визуоспацијалне функције, говорне функције и когнитивну инхибицију. Фактор расположења је имао највећу стопу корелације са скалом *QOLIE-89* и био је најснажнији предиктор квалитета живота у регресионој анализи. 66 % варијансе укупног квалитета живота у овој студији се могло објаснити фактором расположења [115]. Према истраживањима која су обухватила пацијенте са фармакорезистентном формом болести, депресивни симптоми су били високо заступљени, тешког степена, непрепознати и неправовремено лечени због чега су имали много већи утицај на квалитет живота оболелих, у поређењу са клиничким карактеристикама саме болести [116].

Депресивни симптоми могу да утичу и на клинички ток саме епилепсије. У једној великој, националној америчкој студији, утврђено је да су пацијенти са епилепсијом и депресивним симптомима пријављивали већу учесталост и тежину епилептичких напада, као и опоравак од самих напада, у поређењу са пацијентима без депресивних симптома и истом врстом напада [117]. Наиме, ова група пацијената је пријављивала тежи опоравак након епилептичких напада у когнитивном, емоционалном и физичком смислу, у поређењу са пацијентима без депресивних симптома.

Поред горе наведеног, постоје и студије чији резултати указују да је присуство ранијег или актуелног психијатријског коморбидитета повезано са фармакорезистенцијом код пацијената са епилептичким поремећајем. *Hitiris u cap.* су током 20-годишњег праћења 780 пацијената са новодијагностикованом епилепсијом утврдили да су напади били задовољавајуће контролисани код 462 пацијента, док је 318 пацијената било рефрактерно на лечење антиконвулзивном медикаментном терапијом. Према резултатима ове студије, показано је да је фармакорезистенција била удружена са ранијим или актуелним психијатријским коморбидитетима, углавном депресивним поремећајем и повремено злоупотребом психоактивних супстанци [118]. Поред негативног утицаја на контролу епилептичких напада, психијатријски коморбидитети су имали и негативан утицај на контролу епилептичких напада након хируршког лечења епилепсије. Према резултатима једне од студија, историја депресивности је била предиктор лоше контроле епилептичких напада након антеро-темпоралне лобектомије код 100 пацијената који су консекутивно били праћени током периода $8,3 \pm 3,3$ years [119].

Присутво депресивних симптома је повезано са повећаном потребом за коришћењем доступних здравствених ресурса. Према једном истраживању, учесталост прегледа је била два пута већа код пацијената са благим/умерено израженим депресивним симптомима и епилепсијом, и чак четири пута већа код пацијената са тешким депресивним симптомима, у поређењу са пацијентима без депресивних симптома [120].

Резултати бројних истраживања су потврдили да депресија не утиче само на квалитет живота, него да је и значајан предиктор суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом.

1.2 Суицидално понашање код пацијената са епилепсијом

1.2.1 Уводна разматрања

Самоубиство (суицид) представља свесно и намерно уништавање сопственог живота. Суицидално понашање обухвата широк спектар аутодеструктивног понашања укључујући суицидалне мисли, суицидалне покушаје и сам суицид и може се посматрати као континуум чији исход може бити и леталан [40]. Генерално посматрано, суицид представља редак догађај, али се сврстава у водеће узроке превремене смрти младих одраслих особа (25-34 године), а једанаести по реду узрок смрти у општој популацији. Према подацима *Светске здравствене организације (СЗО)*, сваке године више од милион људи у свету изврши самоубиство. Природа овог феномена је мултифакторијална и представља резултат читавог низа процеса у које су уплетени биолошки, психолошки, културни, социјални и ситуациони фактори. Савремене студије су указале да код највећег броја особа које изврше суицид постоји неки психијатријски поремећај. Најчешће се помиње депресија (код више од половине особа које су извршиле самоубиство), алкохолизам, а потом и злоупотреба психоактивних супстанци, шизофрени поремећаји, деменција, поремећаји личности итд. Код многих пацијената постоји коморбидност тешких телесних и неуролошких болести: епилепсије, мултипле склерозе, Паркинсонове болести, малигну болести итд [40]. У литератури препознати фактори ризика за суицидално понашање су: депресивни поремећај, алкохолизам, шизофренија, мушки пол, старије животно доба, ранији покушаји суицида, хередитет на суицид, недавно преживљени стрес, идеје песимизма и самопотцењивања, јасно разрађен план о самоубиству, недостатак социјалне подршке.

Према литературним наводима, ризик од суицида је највећи код особа са депресивним расположењем. Депресија повећава ризик од суицида, у поређењу са општом популацијом четири пута, а двадесет пута код особа с тешким облицима депресије [121]. Фактори ризика за суицид код депресивних особа су: присуство анксиозности, агитације, паничних напада, инсомније, анхедоније, лоше концентрације, осећања беспомоћности и безнадежности, импулсивност, злоупотреба психоактивних супстанци, мушки пол између 20 и 30 година и старији од 50 година, женски пол између

40 и 60 година, старије животно доба, претходни суицидални покушаји, породична историја о суицидалном понашању [122].

Самоубиство се у психијатријској клиничкој пракси манифестује кроз следеће феномене [117]:

1. **Суицидалне мисли** – подразумевају присуство мисли, планова и жеља да се изврши суицид и треба их разликовати од суицидалних покушаја и извршења суицида.
2. **Суицидална тенденција** – болесник у мисаоном процесу доноси одлуку да се убије и почиње да прави план и предузима одређене мере
3. **Покушај самоубиства (*Tentamen suicidii*)** је сам покушај самоубиства, тј. неуспешно и нереализовано самоубиство.
4. **Самоубиство (*Suicidum*)** – реализовано самоубиство, односно остварење намераване, а добровољне смрти (*mors voluntaria*).

1.2.2 Епидемиолошке карактеристике

Самоубиство и покушај самоубиства не представљају само медицински проблем, него општи друштвени проблем који показује тенденцију пораста у савременом добу. Стопа суицида означава број самоубиства почињених на 100 хиљада становника за годину дана. Стопе самоубиства разликују се у односу на етничку и религијску припадност, економске стандарде, географско подручје.

Према до сада спроведеним студијама, пацијенти са епилепсијом имају два до четири пута повећан морталитет у поређењу са општом популацијом [123]. Ова повећана стопа морталитета се само делимично може објаснити узрочним факторима епилепсије, као што су тумори, мождани удари или трауматске повреде главе. Суицид представља главни фактор превремене смрти код пацијената са епилепсијом. Популационе студије указују на високу преваленцу суицидалних мисли и покушаја самоубиства међу пацијентима са епилепсијом (24% и 8,1 %) у поређењу са општом популацијом (13 % и 1,4 %) [124]. Према једној популационо конципираној, данској студији

коју су објавили *Christensen и сар.* показано је да су пацијенти са епилепсијом, били у три пута већем ризику од суицида него контролна група испитаника, независно од психијатријских коморбидитета и неповољних социоекономских фактора [125]. Овај ризик се значајно повећавао у присуству поремећаја расположења, анксиозних поремећаја и шизофреније. *Jones и сар.* су у својој студији пресека навели 20,8 % ризика за животну преваленцу за покушај суицида међу 139 амбулантних пацијената који су праћени у пет терцијерних центара за епилепсију у Америци [124]. Канадска популациона студија је утврдила 25 % ризика за животну преваленцу суицидалних идеја код пацијената са епилепсијом, у поређењу са 12,2 % у контролној групи испитаника [126]. Према бројним студијама, смртни исход због извршења суицида је пријављен код 5 % пацијената са епилепсијом, у поређењу са 1,4 % испитаника из опште популације [127]. Даљим прегледом литературе, долази се до податка да су у популацији пацијената са епилепсијом који се прате у специјализованим епилептолошким центрима, стопе суицида и до 5 пута веће у односу на општу популацију, а да тај ризик додатно расте и до 25 пута међу пацијентима са епилепсијом темпоралног режња [128].

1.2.3 Етипатогенетски механизми суицидалности у епилепсији

Комплексна повезаност епилепсије и суицидалности се огледа, слично као и код депресивности, у могућој бидирекционалности ова два поремећаја. Наиме, не само да су пацијенти са епилепсијом у повећаном ризику од суицида, него су и пацијенти са историјом суицидалних идеја и покушаја у пет пута већем ризику од настанка епилепсије у односу на контролне испитанике [129]. Овај ризик се јавља независно од присуства поремећаја расположења и злоупотребе алкохола. Према бројним популационо конципираним студијама, депресивни поремећај представља најчешћи узрок суицида. Исто тако, присуство коморбидних анксиозних поремећаја, значајно повећава ризик за суицидалне покушаје код пацијената са поремећајима расположења [130]. Као што је наведено у ранијим поглављима, депресивни поремећај је најчешћи психијатријски коморбидитет код пацијената са епилепсијом чија преваленца широко варира. Према бројним студијама, ризик за суицид код пацијената са епилепсијом се вишеструко повећава у присуству депресивности. Како је претходно наведено, најчешћа клиничка експресија депресивности у епилепсији позната је као *интериктални*

дисфорични поремећај (ИДП). Интериктални дисфорични поремећај подразумева кратке, дисфоричне епизоде интензивног депресивног расположења, иритабилности, анхедоније, страха, анксиозности, инсомније тј. клиничком сликом доминира комбинација симптома из сфере депресивности, анксиозности и непостојаности [5, 131]. Током овог поремећаја може доћи до кратких и крајње тешких налета депресивног расположења у току којих могу да се јаве суицидалне мисли, покушај или извршење суицида.

Из концепта бидирекционалности епилепсије и суицидалности и произилази чињеница да се у основи оба поремећаја налазе исти патогенетски, неуробиолошки механизми. Слично депресивности у епилепсији, сматра се да су у настанак суицидалности код пацијената са епилепсијом, укључене абнормалности неуротрансмитерских система (серотонергички, норадренергички, ацетилхолинергички, габаергички, глутаматни), као и поремећаји хипоталамо-хипофизно-адреналне осовине.

У ранијим теоретским разматрањима овог рада је поменуто да су поремећаји у неуротрансмитерским системима код депресивности у епилепсији, доказани, како на анималним моделима, тако и у бројним студијама које су, до сада, спроведене. Повезаност дисфункције серотонергичког система и суицидалности је позната од 1972. године, када су, у ликвору пацијената који су преминули због суицида, детектоване ниске концентрације метаболита серотонина, *5-хидроксииндолсирћетне киселине (5-НИАА)* [132]. Ови резултати су потврђени мета-анализом 20 студија које су проучавале концентрацију 5-НИАА код пацијената који су извршили суицид; у овој мета-анализи је показана смањена активност 5-НТ [133]. Последњих година, патогенетска улога 5-НТ у суицидалности показана је и у функционалним неурорадиолошким и неуропатолошким испитивањима мозга пацијената који су извршили суицид. У овим студијама је вршена процена везивања за 5-НТ рецепторе, као и квантификација серотонергичких неурона у *raphe nucleus*-има који су главно извориште серотонергичких пројекција. У једној од студија, у којој је примењен FDG (флуорододеоксиглукоза) PET, група аутора је успела да докаже префронталну кортикалну дисфункцију, као и поремећену функционалност серотонергичких пројекција код пацијената који су извршили суицид [134]. Слично томе, *Arango и сар.* су успели да докажу смањено везивање за 5-НТ транспортер и 5-НТ_{1А} и 5-НТ_{2А} рецепторе у вентралном и вентролатералном префронталном кортексу ових пацијената [135]. Новија истраживања покушавају да успоставе везу између суицидалног понашања и извршеног суицида, са појединим 5-

НТ генима. Наиме, покушаји су усмерени ка разоткривању полиморфизма оних гена који учествују у биосинтези ензима триптофан хидроксилазе (ТН); 5- НТ транспортера; 5-НТ_{1B} рецептора; НТ_{2A} рецептора [136]. Поред серотонергичког и норадренергичког система, могућу патогенетску улогу у настанку суицидалности има и глутаматергички и габаергички неуротрансмитерски систем. Према једној од студија, урађена је анализа генске експресије 17 кортикалних и субкортикалних можданих региона 26 пацијената мушког пола који су починили суицид и 13 контрола са, или без депресивног поремећаја. Према резултатима ове студије, детектоване су измене у глутаматним и габаергичким генима, са најекстензивнијим изменама и регији префронталног кортекса и хипокампуса [137].

Како је раније поменуто, стање хиперкортизолемије, које проистиче из ексцесивне активације хипоталамо-хипофизно-адреналне осовине, је препознато у патогенези депресивног поремећаја, али и епилепсије темпоралног режња. Показано је да ово стање има важну патогенетску улогу у многим анималним моделима епилепсије [138]. Како је поменуто у ранијим поглављима код пацијената са депресивним поремећајем изостаје супресија лучења кортизола након примене дексаметазона тј. не функционише систем негативне повратне спреге, тј. пацијенти са депресивним поремећајем ће имати патолошки дексаметазонски супресиони тест. Могућа патогенетска улога ексцесивне активације хипоталамо-хипофизно-адреналне осовине у суициду се проучава од 1960. године када је и саопштено да пацијенти који су имали суицидалне тенденције, имају стање хиперкортизолемије [139]. Исто тако, у једној проспективној студији која је током петогодишњег периода пратила 76 депресивних пацијената који су претходно болнички лечени, потврђено је да су они пацијенти који су имали патолошки дексаметазонски тест, тј. изостанак супресије лучења кортизола, били склонији суициду [140]. У једној од студија је утврђено да стање хиперкортизолемије значајно корелира са ниском концентрацијом 5-ННА у ликвору пацијената са претходним суицидалним покушајем, за разлику од пацијената који нису имали суицидалне покушаје у својој историји [141]. Студије на анималним моделима су потврдиле да стање хиперкортизолемије делује неуротоксично, те потенцијално доводи до структурних оштећења како темпоралних режњева [64], тако и различитих делова фронталних режњева [65].

1.2.4 Фактори ризика за суицидалност у епилепсији

Повезаност епилепсије и суицидалности је комплексна и мултифакторијална. Варијабле које се наводе као „спона“ суицидалности и епилепсије су коморбидитет психијатријских поремећаја, као и хередитет на њих, са епилепсијом повезане варијабле (узраст на почетку епилепсије, тип епилепсије и епилептичких напада, зона икталног почетка), као и излагање појединим антиконвулзивним лековима [142]. У контексту демографских фактора који могу утицати на појаву суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом, неопходно је поменути да пол представља важан фактор у предикцији суицида. Фактори ризика за суицид код пацијената мушког пола, се срећу код једноставних фокалних напада, секундарно генерализованих напада и свих осталих врста епилептичких напада. С обзиром да већина фокалних напада потиче из темпоралног режња, претпостављено је да епилепсија темпоралног режња код пацијената мушког пола представља фактор ризика за суицидално понашање. Насупрот томе, код пацијената женског пола, фокални комплексни напади су удружени са суицидалним понашањем [143]. Према бројним студијама, узраст на почетку епилепсије представља такође значајан фактор у настанку суицидалности. Ризик је повећан када епилепсија почиње у ранијем узрасту, најчешће у адолесцентском периоду и поготово уколико је додатно удружена са психијатријским поремећајима. Почетак епилепсије у раном узрасту означава фактор ризика за суицидално понашање код пацијената мушког пола, али не и женског пола [143].

Резултати бројних истраживања су потврдили да је један од најзначајнијих фактора ризика за суицидално понашање свакако присуство неког интерикталног или постикталног психијатријског обољења, а најчешће се спомињу: поремећаји расположења, шизофренија и злоупотреба психоактивних супстанци. Психотична стања доприносе повећању суицидалног ризика: постикталне психотичне епизоде повећавају ризик од суицида код пацијената са епилепсијом, а поготово код пацијената са епилепсијом темпоралног режња [144]. *Fukuchi* и сар. су доказали да су троје од шесторо пацијената са комплексним фокалним нападима починили суицид током постикталних психотичних епизода [144]. Психијатријски поремећаји код пацијената са епилепсијом могу проистацати из инхибиторне активности која се јавља као одговор на ексцесивну ексцитаторну активност хроничног епилептичког поремећаја. Повезаност епилепсије и психијатријских поремећаја је базирана на следећем: 1. интериктални

дисфорички поремећај и психотични симптоми се одложено јављају након почетка епилептичког поремећаја, након што се развију инхибиторни механизми, 2. када се епилептички напади ставе под контролу, дисфорични симптоми и психотична испољавања имају тенденцију да се погоршавају или *de novo* јављају, 3. исти психијатријски поремећаји се декланширају у моментима преваге инхибиторних механизма у оквиру акутних епилептичких напада, као што су продромална и постиктална фаза, 4. након успешног хируршког лечења епилепсије и уклањања епилептогене зоне, психијатријске промене се одложено јављају, након 6-18 месеци. Акутни настанак преваге инхибиторних механизма у оквиру епилептичког напада доводи до настанка периикталних дисфоричних симптома који могу резултовати постикталним депресивним расположењем са последичним суицидалним понашањем [145]. Према неким студијама, суицидални ризик у присуству депресије је повећан и до пет пута код пацијената женског пола, за разлику од пацијената мушког пола, код којих се тај ризик повећава до два пута [143]. Постоје студије које говоре у прилог томе да когнитивна детериорација код пацијената оба пола повећава суицидални ризик и до пет пута у поређењу са депресијом. Другим речима, когнитивна детериорација је, према неким студијама, снажнији предиктор суицидалног понашања код пацијената оба пола него депресивно расположење [143].

Релативно новији подаци из истраживања су успоставили везу између антиконвулзивне терапије и суицидалних идеација, што је резултирало да Америчка агенција за храну и лекове (*Food and Drug Agency*, FDA) у јануару 2008. године упозори стручну јавност да постоји извесна повезаност антиконвулзивних лекова и суицидалности. У ранијим поглављима је напоменуто да се суицидалност среће и као могући јатрогени феномен, по купирању епилептичких напада или нормализовању ЕЕГ налаза. Дати феномен је у литератури познат и као *форсирана нормализација* и подразумева да се стављањем епилептичких напада под контролу, могу индуковати психотични или дисфорични поремећаји. У контексту овог феномена, претпостављено је да се ради о појачаној инхибиторној активности која настаје као последица претходне ексцесивне ексцитаторне активности у оквиру хроничног епилептичког поремећаја. Према студији *Blumer-a* и сар. суицид су извршили пацијенти са дуготрајном епилепсијом темпоралног режња, чији су епилептички напади, након вишегодишње високе учесталости, успешно купирани [146]. Иста група аутора је претпоставила да успешно

купирање психијатријских поремећаја може довести до перзистентне супресије епилептичких напада у хроничној епилепсији. Извесне студије указују на то да се повећана стопа суицида среће након темпоралне лобектомије [147].

У контексту психијатријских коморбидитета, неке студије су довеле у везу суицидалне идеје са повећаним ризиком за суицидалне покушаје и сам суицид [148]. Тежина и трајање суицидалних мисли су у значајној корелацији са могућим суицидалним покушајем, који представља значајан фактор ризика за могући суицид [149]. Према једној студији, 45 % пацијената који су извршили суицид су претходно исту намеру саопштили некоме, углавном 24 часа пре извршења суицида [150]. Суицидалне идеје се разликују у интензитету, те је неопходно процењивати њихов интензитет, као и сам суицидални ризик.

Свакако да не треба занемарити ни утицај хроничне болести на могући развој суицидалног понашања. *Реактивни модел* подразумева да пацијенти са епилепсијом постају суицидални због хроничне, онеспособљавајуће природе болести што делимично може да подржи чињеница да код великог броја пацијената са епилепсијом важи концепт *научене беспомоћности* и поред разноврсних покушаја лечења. У контексту могућих узрочних фактора суицидалности код пацијената са епилепсијом се помиње и херeditет на суицидално понашање који се додатно увећава у присуству херeditета на неки психијатријски поремећај.

У контексту фактора ризика за суицидално понашање, не треба занемарити ни могући утицај бројних психосоцијалних варијабли. Стресни животни догађаји, у смислу незапослености, неповољних финансијских прилика или нерешених правних питања, такође могу да предиспонирају појаву суицидалног понашања. Свакако да је важна и информација о приступачности ватреном оружју и другим, потенцијалним средствима извршења суицида.

1.2.5 Суицидално понашање и антиконвулзивна терапија

Питање да ли антиконвулзивна терапија, коју узимају пацијенти са епилептичким поремећајем, повећава суицидални ризик датира од јануара 2008. године када је *Америчка агенција за храну и лекове (Food and Drug Agency, FDA)* упозорила стручну

јавност да постоји извесна повезаност антиконвулзивних лекова и суицидалности. Наиме, *FDA* је спровела мета-анализу 199 плацебом-контролисаних студија које су обухватиле 11 антиконвулзивних лекова (карбамазепин, фелбамат, габапентин, ламотригин, леветирацетам, окскарбазепин, прегабалин, тиагабин, топирамат, валпроат и зонисамид), различитог индикационог подручја (контрола епилептичких напада – 25 % пацијената, психијатријске индикације – 27 % пацијената и *остале индикације* 48 % пацијената). Ова мета анализа је обухватила скоро 28.000 испитаника који су примењивали антиконвулзивне лекове и више од 16.000 испитаника у плацебо групи. У групи пацијената који су узимали антиконвулзивне лекове било је 4 самоубиства, за разлику од плацебо групе у којој ова појава није забележена. Према резултатима ове анализе ризик за суицидално понашање био је повишен у групи пацијената који су узимали антиконвулзивну терапију (OR: 1,8; 95 % CI 1,24-2,66). Такође, процењено је да је релативни ризик (RR) у поређењу са плацебо групом био повишен у групи пацијената са епилептичким поремећајем (RR: 3,6; 95 % CI 1,3-12,1), у односу на друга индикациона подручја, односно пацијенте са психијатријским поремећајима (RR: 1,6; 95 % CI 1-2,4), односно групу пацијената са *осталим индикацијама* (мигрена, неуропатски бол, RR: 2,0; 95 % CI 0,8-4,8) (146,147). На основу резултата ове мета-анализе, а према препоруци *FDA*, било је неопходно да, сви произвођачи лекова ове класе истакну упозорење о могућем суицидалном понашању у упутству о примени лека, као и да развију водич за пацијенте у коме ће јасно бити изложене све информације о могућности ове појаве. Овакво упозорење од стране *FDA* примљено је са великом скепсом у научним круговима, како од стране појединих истраживача, тако и од стране појединих епилептолошких удружења. Наиме, бројни аутори су навели озбиљне пропусте у методолошком приступу самој анализи, сматрајући да *FDA* упозорење није оправдано у тој мери, те да је ризик од суицидалног понашања, као могуће компликације антиконвулзивних лекова, мали, а обустава примене терапије или одлагање увођења ових лекова може имати много значајније и теже последице које могу довести и до смртог исхода самих пацијената [151]. Као могући проблем ове мета-анализе наведено је неколико чињеница: 1. процена суицидалности је вршена на основу *спонтаних* запажања пацијената, где подаци заправо нису били прикупљани систематским, проспективним приступом, 2. Сви лекови сврстани су у исту групу према ризику, иако је статистички значајна разлика потврђена за само два лека (топирамат и ламотригин). Накнадно укључене студије са ламотригином су показале губитак статистичке значајности код пацијената који су били на овом леку. 3. већина студија

(92 %) која је укључила пацијенте са епилепсијом, је обухватила и друге лекове, где су заправо антиконвулзиви ординирани као адјувантна терапија, те је остало недоречено да ли би феномен суицидалности, код ових пацијената, могао бити повезан за евентуалним интеракцијама лекова у контексту примењене политерапије, 4. ова анализа је показала да је суицидално понашање било чешће заступљено у одређеним географским регионима [151]. Након FDA упозорења, спроведене су многе студије које су се бавиле проучавањем бројних питања која су отворена поменутом FDA мета-анализом [152, 153]. Већина ових студија је обухватила пацијенте са епилепсијом, док су се поједини аутори фокусирали на психијатријско индикационо подручје. Резултати су, у сваком случају, контрадикторни, у смислу, да поједине студије проналазе повећан суицидални ризик у групи пацијената лечених антиконвулзивном терапијом [152, 153], док, према закључцима осталих студија, овај ризик није утврђен [154]. Најзначајније ограничење ових студија је што нису узимале у обзир раније суицидално понашање пацијената које представља веома значајан и крајње рекурентан феномен (између 14 и 17 % пацијената ће ово понашање поновити унутар једне године, а више од 30 % током десет година), који се мора узети у обзир код процене повезаности антиконвулзивне терапије и суицидалног понашања. У контексту раније суицидалности, неопходно је одредити се временски, те је неопходно имати у виду суицидално понашање које претходи појави епилептичког поремећаја. Ова информација је неопходна и приликом свакодневног прописивања антиконвулзивних лекова, када је неопходно узети у обзир могућу суицидалност у контексту бројних лекова, од којих неки имају позитивна, а поједини и негативна психотропна својства [155].

Из горе наведених разлога, под окриљем ПЛАЕ, 2013. године су дате препоруке, на основу мишљења експерата, о терапијским стратегијама код пацијената са епилепсијом и психијатријским поремећајима [156]. Према овом извештају јасно је да: поједини антиконвулзивни лекови могу бити повезани са психијатријским поремећајима који могу проузроковати суицидално понашање; ризик за поједине лекове се и даље утврђује, али се претпоставља да је веома низак; суицидалност у епилепсији је мултифакторијална, а као могући фактори ризика се наводе: постикталне суицидалне мисли, ранија или актуелни поремећаји расположења, претходни суицидални покушаји, породична историја поремећаја расположења компликована и суицидалним покушајима; ризик укидања антиконвулзивних лекова или њихово неправовремено увођење је велики и може довести и до смрти пацијента; клиничари би требали да се баве

проценом суицидалног ризика и адекватних скрининг инструмената за његово утврђивање; уколико је неопходно, пацијенти са суицидалним понашањем се упућују психијатру на даљу процену, али се антиконвулзивни лекови не укидају нити се одлаже њихово увођење, чак и код пацијената са суицидалним ризиком; пацијенте је неопходно охрабрити да пријављују промене расположења или суицидалне мисли, по увођењу или промени терапије; неопходно је континуирано праћење и прикупљање информација о могућим психијатријским нежељеним дејствима антиконвулзивних лекова у контролисаним студијама.

Правовремено увођење антиконвулзивних лекова би потенцијално могло да смањи суицидални ризик код пацијената са епилепсијом с обзиром на психостабилизирајућа својства појединих лекова и чињеницу да покушаји суицида и депресивно расположење често претходе појави саме епилепсије [157]. Прогноза саме епилепсије, као и могуће тешке компликације ове болести, укључујући суицид, зависе од правовремене детекције коморбидитета ове болести и њиховог лечења. Чињеница је да је феномен суицидалности који се повезује са антиконвулзивном терапијом и даље контроверзан, што се не може тврдити за последице неадекватног и неправовременог лечења епилепсије, које су евидентне.

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

Циљеви датог истраживања су постављени у складу са полемикама које се воде у савременој литератури, савременим истраживањима у овој области и запажањима у досадашњој истраживачкој и клиничкој пракси:

1. Утврдити учесталост депресивних симптома и суицидалног понашања у испитиваној популацији пацијената са епилепсијом и општој популацији.
2. Утврдити потенцијалне факторе ризика за настанак депресивних симптома код пацијената са епилепсијом у односу на клиничке карактеристике болести (узраст на почетку болести, дужина трајања болести, учесталост епилептичких напада, врста епилептичких напада, етиологија епилепсије, антиконвулзивна терапија).
3. Утврдити потенцијалне факторе ризика за настанак депресивних симптома код пацијената са епилепсијом у односу на социодемографске показатеље (године старости, пол, радни статус, брачно стање, поседовање возачке дозволе).
4. Утврдити потенцијалне факторе ризика за суицидално понашање код пацијената са епилепсијом у односу на клиничке карактеристике болести (узраст на почетку болести, дужина трајања болести, учесталост епилептичких напада, врста епилептичких напада, етиологија епилепсије, антиконвулзивна терапија).
5. Утврдити потенцијалне факторе ризика за суицидално понашање код пацијената са епилепсијом у односу на социодемографске показатеље (године старости, пол, радни статус, брачно стање, поседовање возачке дозволе).
6. Утврдити који фактор ризика из испитиваних група фактора ризика (клиничке карактеристике болести, социодемографски показатељи, депресивни симптоми) највише доприноси настанку суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом.
7. Утврдити да ли присуство анксиозних обележја доприноси настанку суицидалног понашања код депресивних пацијената са епилепсијом.
8. Утврдити утицај депресивних симптома и суицидалног понашања на квалитет живота пацијената са епилепсијом.

У складу са циљевима истраживања постављене су следеће радне хипотезе:

1. Код пацијената са епилепсијом се бележи повећана учесталост депресивних симптома и суицидалног понашања у односу на општу популацију.
2. Потенцијално предиспонирајуће клиничке карактеристике болести за депресивне симптоме код пацијената са епилепсијом су: рани почетак болести (пре 18. године живота), дуге трајање болести, висока учесталост епилептичких напада у претходних годину дана, симптоматски узроци епилепсије, фокални комплексни напади, антиконвулзивна политерапија.
3. Потенцијално предиспонирајући социодемографски показатељи за депресивне симптоме код пацијената са епилепсијом су: женски пол, нижи степен образовања, незапосленост, одсуство партнерског односа, губитак возачке дозволе услед болести.
4. Потенцијално предиспонирајуће клиничке карактеристике болести за суицидално понашање код пацијената са епилепсијом су: млађе животно доба, рани почетак болести (пре 18. године живота), дуге трајање болести, генерализовани тонично-клонични напади, симптоматска епилепсија, антиконвулзивна политерапија.
5. Потенцијално предиспонирајући социодемографски показатељи за суицидално понашање код пацијената са епилепсијом су: мушки пол, незапосленост и одсуство партнерског односа.
6. Присуство депресивних симптома код пацијената са епилепсијом представља најзначајнији фактор ризика за настанак суицидалног понашања, насупрот клиничким карактеристикама болести и социодемографским показатељима.
7. Постоји повезаност између присуства анксиозних обележја и суицидалног понашања унутар групе депресивних пацијената са епилепсијом, при чему пацијенти који испољавају виши степен анксиозности имају већу стопу суицидалног понашања.
8. Присуство депресивних симптома и суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом је значајан предиктор лошијег квалитета живота код оболелих од епилепсије.

3. МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА

3.1 Врста истраживања

Истраживање је конципирано као студија пресека, у трајању од годину дана и обухватило је све пацијенте са сигурном дијагнозом епилептичког поремећаја, трајања најмање годину дана. Група испитаника је попуњавана консекутивним пацијентима, оним редом како су се појављивали и испуњавали критеријуме за укључење током амбулантних прегледа на Клиници за неурологију и Специјалистичкој поликлиници Универзитетског Клиничког центра Војводине (УКЦВ). Контролна група је регрутована из опште популације здравих особа, без дијагнозе епилепсије и осталих хроничних болести, оба пола, свих образовних нивоа, који су уједначени по основним социодемографским карактеристикама испитиваној групи.

3.2 Место и време истраживања

Истраживање је спроведено на Клиници за неурологију и Специјалистичкој поликлиници УКЦВ у периоду од новембра 2020. године до октобра 2021. године.

3.3 Формирање узорка

Величина узорка је одређена помоћу софтвера G*power 3.0.10. Испитивани узорак 131 пацијента сачињавају пацијенти оба пола, свих образовних нивоа, са сигурном дијагнозом епилептичког поремећаја. Величина прикупљеног узорка је била делимично лимитирана, у односу на иницијално планирану, рестриктивним

модалитетом рада због пандемијских услова. Прикупљање узорка је спровођено током амбулантних прегледа на Клиници за неурологију или у Специјалистичкој поликлиници Универзитетског Клиничког центра Војводине (УКЦВ). Сви испитаници су претходно били усмено и писмено информисани о истраживању и потписали су Образац информисаног пристанка.

Критеријуми за укључивање у истраживање:

1. Узраст ≥ 18 година
2. Сигурна клиничка дијагноза било ког типа епилепсије по ILAE критеријумима
3. Интериктални период, најмање 24 часа након последњег епилептичког напада
4. Пацијенти са епилепсијом на стабилној антиконвулзивној терапији у последња 3 месеца
5. Потписивање Обрасца Информисаног пристанка

Критеријуми за искључивање из истраживања:

1. Пацијенти млађи од 18 година
2. Присуство других значајних психијатријских (акутна психотична стања, психозе), неуролошких и соматских обољења (активне малигне болести), као и когнитивног осиромашења (дијагнозе интелектуалне ометености и деменције), укључујући и психогене неепилептичке нападе (ПНЕН).
3. Тешка повреда главе, односно краниотомија у протеклих годину дана.
4. Немогућност или одбијање давања и потписивања Обрасца Информисаног пристанка, као и немогућност испуњавања или разумевања упитника који ће бити коришћени у истраживању.

Клиничка дијагноза епилепсије се поставља на основу:

1. семиологије епилептичких напада (према хетероanamнестичким подацима очевидаца или подацима које пружају сами пацијенти)
2. интерикталног епилептиформног електроенцефалографског налаза (уредан ЕЕГ налаз не искључује дијагнозу епилепсије)
3. налаза снимања мозга (СТ мозга-компјутеризована томографија, MRI мозга-магнетна резонанца)

Епилептички напади и епилептични синдроми су класификовани према међународној Класификацији ILAE [1, 158]. Иако су ове класификације коришћене као основа, у овом истраживању коришћена је ранија ILAE класификација епилептичких напада, са терминологијом која је, и даље, најзаступљенија у клиничкој пракси [159].

У циљу поређења добијених резултата учесталости депресивних симптома и суицидалног понашања у испитиваној популацији пацијената са епилепсијом, укључена је и контролна група од 60 пацијената која је регрутована из опште популације здравих особа које су уједначене по основним социодемографским карактеристикама (старост, пол, образовни ниво) са испитиваном групом. Контролна група је регрутована од чланова породице пацијената који су долазили у пратњи, запослених у УКЦВ, као и студената Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду. Основни предуслов за регрутовање у контролну групу је био да потенцијални испитаник не болује од хроничних болести.

3.4 Инструменти истраживања

Клиничке карактеристике болести су одређене на основу **Упитника о клиничким карактеристикама болести**, креираног за потребе датог истраживања, као и на основу анализа раније медицинске документације пацијената (претходних историја болести и специјалистичких извештаја).

Клиничке карактеристике болести обухватају: узраст на почетку болести, дужину трајања епилепсије при уласку у испитивање, број типова епилептичких напада (један тип, више типова напада), типове напада (једноставни фокални напади, комплексни фокални напади, једноставни фокални напади + секундарно генерализовани тонично клонични напади (сГТК), комплексни фокални напади + сГТК, једноставни фокални напади + комплексни фокални напади, једноставни фокални напади + комплексни фокални напади + сГТК, секундарно генерализовани напади, примарно генерализовани напади, миоклонизми), тип епилепсије у односу на појаву епилептичких напада (активна епилепсија – појава епилептичких напада у претходне две године, инактивна епилепсија – без епилептичких напада у претходне две године), учесталост

и јачина напада у протеклих годину дана (без напада, ниска, умерена, висока)*, тип епилепсије у односу на етиологију (идиопатска, криптогена и симптоматска), присуство симптоматске лезије на снимању мозга, актуелну антиконвулзивну терапију (број антиконвулзивних лекова – моно- или политерапија, генерички називи лекова, редовност узимања лекова, нежељена дејства терапије), коморбидитете и коморбидитетну терапију, од раније присутну дијагнозу депресије или присуство депресивног расположења у било ком периоду живота, ранију или актуелну антидепресивну терапију (генерички називи лекова и дозе), остале психијатријске болести и евентуална психијатријска терапија, присуство суицидалних мисли и подстицаја, ранији покушаји суицида код пацијента или неког члана породице**, злоупотреба психоактивних супстанци, податак о фебрилним нападима у детињству, позитиван хередитет на епилепсију и депресивно расположење.

За процену тежине епилепсије користили смо *јачину напада*, која је, према препоруци *Baker-a и сар.* дефинисана као композитна мера учесталости и врсте напада. Процена учесталости и јачине епилептичких напада је спроведена на основу анамнестичких података, дневника (календара) напада, као и скале за мерење јачине напада. Према тежини болести пацијенти су подељени у 4 групе које су дефинисане на основу композитне мере која укључује тип и учесталост епилептичких напада (без напада, ниска, умерена, висока) [160].

Током овог истраживања вршена је процена присуства актуелних и претходних суицидалних мисли, њиховог интензитета, ранијих суицидалних покушаја, а вршена је и процена суицидалног ризика.

Социодемографски показатељи су одређени на основу структурисаног интервјуа уз помоћ **Социодемографског упитника**, креираног за потребе овог истраживања.

* За процену тежине епилепсије користили смо *јачину напада*, која је, према препоруци *Baker-a и сар.* дефинисана као композитна мера учесталости и врсте напада. Процена учесталости и јачине епилептичких напада је спроведена на основу анамнестичких података, дневника (календара) напада, као и скале за мерење јачине напада. Према тежини болести пацијенти су подељени у 4 групе које су дефинисане на основу композитне мере која укључује тип и учесталост епилептичких напада (без напада, ниска, умерена, висока) [160].

** Присуство суицидалног понашања је процењивано кроз следеће категорије: 1. Суицидалне мисли (мисли о суициду са жељом за смрћу, без суицидних покушаја) 2. Суицидални покушаји (аутодеструктивно понашање са циљем смртног исхода).

Социодемографски упитник обухвата следеће варијабле: године старости, пол, брачни статус, број чланова породице, стамбене прилике, место становања, ниво образовања, радни статус, поседовање возачке дозволе.

За процену депресивних и анксиозних симптома су коришћене следеће скале самопроцене:

Беков инвентар депресије II – *Beck Depression Inventory-II, BDI-II* [161] – креиран 1996. године и представља друго издање, у свету најчешће коришћеног инструмента за утврђивање депресије. Налази се у широкој клиничкој употреби са задовољавајућим психометријским карактеристикама ($\alpha=0,92$). Припада групи самоописних скала и релативно се брзо попуњава (5 до 10 минута). Скала се састоји од 21 описне изјаве, при чему су понуђени одговори представљени у виду четворостепене Ликертове скале. Степен изражености депресивних симптома може се квантификовати на следећи начин: 14-19 благо изражено депресивно стање, 20-28 је умерено изражено депресивно стање, 29-63 је изражена (тешка) депресивност. Ова скала је равнијена као индикатор постојања и јачине депресивних симптома, а не као инструмент за спецификацију клиничке дијагнозе. Скала је валидирана на популацији наших пацијената.

Кратка скала за депресију код неуролошких поремећаја са епилепсијом – *Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy – NDDI-E* [162, 163], скала за брзу детекцију велике депресије код пацијената са епилепсијом. Креирана је са циљем да се минимизују потенцијални негативни утицаји епилептичких напада, когнитивних сметњи и антиконвулзивне терапије на расположење. Она се такође одликује задовољавајућим психометријским карактеристикама ($\alpha=0,76$). Скала садржи пет питања која су степенована од 1 до 4, где укупни скор ≥ 15 означава постојање велике депресије. Ова скала је валидирана на популацији наших пацијената и доступна је за јавну употребу.

Беков инвентар анксиозности- Beck Anxiety Inventory-BAI [164] – служи за процену генерализоване анксиозности и направљен је по аналогији са **BDI** скалом, иако јасно раздваја анксиозне и депресивне симптоме. Садржи 21 питање на које испитаник одговара на скали од 0 до 3. Укупан резултат скале означава степен анксиозности код испитаника, при чему виши скор означава већи интензитет анксиозности. Анксиозност се може квантификовати у четири степена: 0-9 стање без анксиозности, 10-16 благо изражена анксиозност, 16-19 благо до умерено изражена анксиозност, 20-29

умерено до изражена анксиозност, 30-63 изражена анксиозност. Примена инвентара захтева 5-10 минута, широко се користи у свакодневној клиничкој пракси и има задовољавајуће психометријске карактеристике ($\alpha=0,92$).

За процену суицидалног понашања су коришћене следеће скале:

Питање број 9 Бековог инвентара депресије II [161] се односи на суицидалне мисли и жеље. Понуђене су следеће опције одговора: 0 – не размишљам да се убијем, 1 – размишљам о самоубиству, али то не бих учинио, 2 – волео бих да се убијем, 3 – убио бих се да имам прилику да то учиним. Одговори под 1, 2 и 3 означавају присуство суицидалних идеја.

Колумбијска скала за процену озбиљности суицида – *Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)* [165] – креирана 2006. године, налази се у широкој употреби у истраживањима, примарној здравственој заштити и клиничкој пракси. Показује високу сензитивност и специфичност за детекцију суицидалног понашања. И док су се раније суицидалне мисли и покушаји посматрали једнодимензионално, са пасивним мислима које прогредирају до активне намере и покушаја, ово је скала која одвојено процењује суицидалне мисли и суицидалне покушаје користећи 4 домена (тежина суицидалних мисли, интензитет суицидалних мисли, покушаји суицида и леталитет). Пацијенти са суицидалним мислима и суицидалним покушајем сврставају се у категорију суицидалног понашања. Суицидално понашање подразумева одговор „да“ у било које време на било које од 10 питања о суицидалном понашању (Категорија 1-5 за суицидалну идеацију и 1-5 за суицидални покушај). Категорију суицидалних мисли чине засебне категорије у односу на које се мере суицидалне мисли. Те категорије су: 1. жеља за смрћу, 2. неспецифичне активне суицидалне мисли, 3. активне суицидалне мисли са постојећом методом, не и планом и без намере да се делује у том смислу, 4. активне суицидалне мисли са интенцијом деловања без специфичног плана, 5. активне суицидалне мисли са специфичним планом и намером. Скорови 4 и 5 суицидалних мисли, потенцијално указују на озбиљне суицидалне мисли и могу бити разлог за интензивно праћење пацијента и упућивање психијатру. Скала за процену C-SSRS нуди скалирање суицидалних мисли односно процену њиховог интензитета. У оквиру пет категорија (учесталост мисли, трајање мисли, могућност контролисања мисли, одвраћање од мисли, разлог за појаву мисли) степен тежине се рангира од 1 до 5, где је 1 најблажи степен, а 5 најтежи степен. На тај начин се добијају збирни скорови који

варирају од 2 до 25, при чему виши скорови упућују на суицидалне мисли већег интензитета и потенцијално повећан ризик од суицида. Суицидални покушаји подразумевају следеће категорије: прави покушај суицида, осујећен покушај суицида, обустављен покушај суицида, припремни поступци или понашање, леталитет који подразумева стварну смртну опасност или физичко оштећење (са градацијом 1-5), и могућу смртну опасност (када је стварна смртна опасност „0“, у случају осујећеног или обустављеног покушаја самоубиства, са градацијом 0-2). Скала има отворен приступ употреби у научне сврхе.

Суицидални модул Мини Интернационалног Неуропсихијатријског Интервјуа (MINI) (Српска верзија/ДСМ-IV 4.4) [166] – у целости конципиран као сажет структурисани интервју, прилагођен дијагнозама поремећаја расположења и у ДСМ-IV и МКБ-10, с обзиром на то да се дијагностички критеријуми за депресивни поремећај у оба ова класификациона система минимално разликују. Овај модул процењује присуство суицидалне идеације, суицидалних намера, планова и покушаја и животну преваленцу покушаја суицида (*lifetime suicide attempt*). Садржи 6 питања са укупним скором од 33, где се на основу постигнутог скорa одређује суицидални ризик на следећи начин: 1-5 низак ризик, 6-9 умерен ризик, ≥ 10 указује на висок ризик. Има отворен приступ употреби у научне сврхе.

За процену квалитета живота је коришћена следећа скала:

За епилепсију специфичан упитник о квалитету живота – *Quality of Life in epilepsy Inventory, QOLIE-31* [167] – садржи 7 скала које покривају опште и за епилепсију специфичне домене, у које је груписано укупно 30 ајтема. Упитник садржи још 1 ајтем о укупном квалитету живота. Скала обухвата следеће домене: Забринутост због напада, Укупан квалитет живота, Емоционално добростање, Енергија/Замор, Сазнајне способности, Ефекат лекова, Социјално функционисање. Према приручнику за скоровање рачунају се скорови подскала и укупни скор. Упитник QOLIE-31 је поуздан и валидан тест који се може користити у клиничком истраживању на српском језику коришћењем транскултуралног превода од проф. др Жарка Мартиновића. Упитник има отворен приступ за јавну употребу.

Контролна група је испитана уз помоћ следећих скала:

Депресивни и анксиозни симптоми:

Беков инвентар депресије II – Beck Depression Inventory-II, BDI-II [161]

Беков инвентар анксиозности – Beck Anxiety Inventory – BAI [164]

Суицидално понашање:

Питање број 9 Бековов инвентара депресије II [161]

Суицидални модул Мини Интернационалног Неуропсихијатријског Интервјуа (MINI) (Српска верзија/ДСМ-IV 4.4) [166]

Колумбијска скала процене озбиљности суицида – Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)[165]

3.5 Методе статистичке обраде података

За унос и обраду података коришћен је програмски пакет SPSS 20.0. За потребе анализе и описа структуре узорка по релевантним варијаблама коришћени су прикази фреквенција и процената, како би се приказала заступљеност одређене категорије или одговора. Нумеричка обележја посматрања обрађена су стандардним процедурама дескриптивне и компаративне статистике за анализу нумеричких обележја. Методе дескриптивне статистике употребљене су за одређивање мера централне тенденције (аритметичка средина), мера варијабилитета (стандардна девијација) и екстремних вредности (минимум и максимум) посматраних нумеричких обележја. У оквиру метода компаративне статистике, за утврђивање разлика два независна узорака коришћени су: *Студентов t-тест* или *Mann-Whitneyev U тест* (уколико је величина подузорка била недовољна); за тестирање разлика више независних узорака коришћени су: *Једносмерна анализа варијансе* или *Kruskal-Volisov H-тест* (уколико је величина подузорка била недовољна). Постојање статистички значајне разлике између дистрибуција фреквенција појединих група проверавана је применом *Chi-квадрат теста*. У циљу утврђивања повезаност између различитих варијабли од интереса при-

мењен је *Pearson-ов коефицијент линеарне корелације*. Применом *Бинарне логистичке регресије* процењиван је предиктивни значај различитих фактора/параметара на депресивни статус и ризик за суицидално понашање. Статистичка анализа података је обављена и анализом тзв. *ROC (Receiver Operating Characteristic) кривих*. *ROC* је имала за циљ да установи дискриминативну моћ (сензитивност и специфичност) различитих параметара/мера у раздвајању пацијената који су депресивни у односу на оне који нису и у односу на суицидалне и несуйцидалне пацијенте. У примењеним тестовима граничне вредности вероватноће ризика су на нивоу значајности од 95% ($p < 0,05$) (разлика статистичких параметара значајна) и 99% ($p < 0,01$) (разлика статистичких параметара високо значајна). За проверу поузданости скале у целини коришћена је мера интерне конзистенције изражена *Кронбаховим алфа коефицијентом*. Подаци су приказани табеларно и графички уз текстуални коментар.

3.6 Етички аспекти истраживања

Истраживање ниједним својим поступком не угрожава права испитаника. Добијени подаци су заштићени и доступни само истраживачу. Истраживање се спроводило у складу са Етичким стандардима за испитивања на људима и приватност добијених података је заштићена о чему су пацијенти били обавештени усменим путем и у писменом облику. Сви пацијенти код којих је регистровано суицидално понашање упућени су на даљу психијатријску евалуацију. Спровођење истраживања је одобрено од стране Етичког одбора УКЦВ и Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду.

4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

4.1 Социодемографске карактеристике узорка

У истраживање је укључен 131 пацијент са сигурном, клинички потврђеном дијагнозом епилепсије. Сви пацијенти су регрутовани током амбулантних прегледа на Клиници за неурологију или Специјалистичкој поликлиници УКЦВ у периоду од новембра 2020. године до октобра 2021. године. Узорак је чинило 82 (63 %) пацијента женског пола и 49 (37 %) пацијената мушког пола. Старост се кретала у интервалу од 18-74 година, при чему је просечна старост целокупног узорка износила $39,33 \pm 14,57$. Када је у питању брачни статус испитиваног узорка, нешто већи број испитаника, њих око 53% је без партнера (неожењено/неудато, разведено, удовац/удовица), преосталих 47% је у брачној заједници. Од испитаног броја, највећи проценат њих око 59%, наводи да живи у кући, а у стану, њих око 39%. Готово подједнак проценат испитаних је из урбане и руралне средине. Број чланова домаћинства се кретао у распону од 0-12, при чему је просечан број чланова износио $3,21 \pm 1,44$. Када је у питању образовни ниво испитиваног узорка, највећи проценат пацијената има завршену средњу школу, њих око 52%. Диплому више школе или факултета има око 23% испитаних. У испитиваном узорку, њих око 47% је у радном односу, док је званично незапослено њих око 28%. Преостали део узорка чине људи који су на бироу, инвалидској пензији или су ван радне способности (ученици, студенти). Возачку дозволу поседује око 35% испитаних, преосталих 65% припада категорији невозача. Детаљне социодемографске карактеристике наших пацијената приказане су у Табели 1.

Табела 1. Социодемографске карактеристике испитиваног узорка.

Дескрипција узорка	Истраживачка група	
Пол	<i>мушкарци</i>	49 (37,4%)
	<i>жене</i>	82 (62,6%)
Старост (М; СД)	распон	18-74 год.
	просечна старост	39,33 (14,57)
Брачни статус	<i>неожењен-неудата</i>	60 (45,8%)
	<i>ожењен-удата</i>	62 (47,3%)
	<i>разведен-разведена</i>	4 (3,1%)
	<i>удовац-удовица</i>	5 (3,8%)
Стамбено питање	<i>кућа</i>	77 (58,8%)
	<i>стан</i>	51 (38,9%)
	<i>подстанар</i>	3 (2,3%)
Број чланова домаћинства	распон	0-12
	(М; СД)	3,21 (1,44)
Место становања	<i>Нови Сад</i>	57 (43,5%)
	<i>урбана</i>	8 (6,1%)
	<i>рурална средина</i>	66 (50,4%)
Образовни ниво	<i>основна школа</i>	13 (9,9%)
	<i>занат</i>	6 (4,6%)
	<i>средња школа</i>	68 (51,9%)
	<i>виша школа</i>	6 (4,6%)
	<i>факултет</i>	24 (18,3%)
	<i>постдипломски</i>	1 (0,8%)
Запосленост	<i>ученик-студент</i>	13 (9,9%)
	<i>запослен</i>	61 (46,9%)
	<i>незапослен</i>	36 (27,7%)
	<i>биоро</i>	1 (0,8%)
	<i>инвалидска пензија</i>	4 (3,1%)
<i>ван радне способности (ученици, студенти)</i>	28 (21,5%)	
Возачка дозвола	<i>да</i>	46 (35,1%)
	<i>не</i>	85 (64,9%)

4.2 Клиничке карактеристике болести

Када су у питању клиничке карактеристике болести прегледом Табеле 2, може се уочити да већи проценат испитаних, њих око 61%, припада категорији болесника чија болест траје дуже од 5 година. Распон година старости на почетку болести је износио од 1 до 70. године, при чему је просечно време јављања болести износило $28,37 \pm 17,16$. Највећи проценат испитаника је имао једну врсту напада, њих око 77%. Према типу епилептичких напада, прегледом табеле 2, можемо уочити да су најзаступљенији секундарно генерализовани напади (око 25%), једноставни фокални напади (око 21%) и комплексни фокални напади (око 16%). Најређе су присутни миоклонизми (око 1%). Активну епилепсију има око 55% испитаника. Према учесталости епилептичких напада најбројнија је категорија ниске учесталости напада у којој се налази око 28% испитаних. Високу учесталост напада има око 11% испитаних, док је без напада око 45% испитаника. Историју епилептичког статуса има око 14% испитаника. Од целокупног узорка, најбројнија је категорија испитаника са симптоматском формом епилепсије, њих око 42%, док је најмање учестала категорија испитаника са идиопатском формом епилепсије, њих око 23%. Симптоматске лезије на неуроимџингу има око 42% испитаних. Детаљне клиничке карактеристике болести пацијената приказане су у Табели 2.

Табела 2. Клиничке карактеристике испитиваног узорка.

Дескрипција узорка	Истраживачка група	
Старост на почетку болести	распон (М; СД)	1-70 год. 28,37 (17,16)
Дужина трајања епилепсије	<i>мање од 5 година</i>	51 (38,9 %)
	<i>дуже од 5 година</i>	80 (61,1 %)
Број типова епилептичних напада	<i>једна врста напада</i>	101 (77,1 %)
	<i>више врста напада</i>	30 (22,9 %)
Типови епилептичних напада	<i>једноставни фокални напади</i>	66 (20,56 %)
	<i>комплексни фокални напади</i>	50 (15,58 %)
	<i>једноставни фокални напади са секундарном генерализацијом (сГТК)</i>	44 (13,71 %)
	<i>комплексни фокални напади са секундарном генерализацијом (сГТК)</i>	25 (7,79 %)
	<i>једноставни фокални напади и комплексни фокални напади</i>	8 (2,49 %)
	<i>једноставни фокални напади и комплексни фокални напади и секундарно генерализовани напади (сГТК)</i>	11 (3,43 %)
	<i>миоклонизми</i>	4 (1,25 %)
	<i>секундарно генерализовани напади (сГТК)</i>	80 (24,92 %)
	<i>примарно генерализовани напади (пГТК)</i>	33 (10,28 %)
Тип епилепсије	<i>активна</i>	72 (55,0 %)
	<i>инактивна</i>	59 (45,0 %)
Учесталост епилептичких напада	<i>без напада</i>	59 (45,0 %)
	<i>ниска учесталост напада</i>	37 (28,2 %)
	<i>умерена учесталост напада</i>	21 (16,0 %)
	<i>висока учесталост напада</i>	14 (10,7 %)
Историја епилептичког статуса	<i>не</i>	113 (86,3 %)
	<i>да</i>	18 (13,7 %)
Класификација епилепсије	<i>идиопатска епилепсија</i>	30 (22,9 %)
	<i>криптогена епилепсија</i>	46 (35,1 %)
	<i>симптоматска епилепсија</i>	55 (42,0 %)
Симптоматска лезија на неуроимицингу	<i>да</i>	55 (42,0 %)
	<i>не</i>	76 (58,0 %)

Када је у питању антиконвулзивна терапија, на монотерапији се налази 81% испитиваног узорка, док је преостали део, њих око 19%, на терапији која подразумева комбинацију лекова. Терапију редовно узима око 94% испитаника. Нежељене ефекте

лекова наводи око 23% испитаних. Најчешћа три лека су ламотригин (LTG), леветирацетам (LEV) и валпроат (VPA). Преглед врсте лекова који су укључени у третман испитиваног узорка је представљен у Табели 3.

Табела 3. *Терапијске варијабле испитиваног узорка.*

Дескрипција узорка	Истраживачка група	
Антиконвулзивна терапија		
	<i>монотерапија</i>	105 (80,8 %)
	<i>политерапија</i>	26 (19,2 %)
Лекови		
LEV	<i>не</i>	78 (59,5 %)
	<i>да</i>	53 (40,5 %)
LTG	<i>не</i>	63 (48,1 %)
	<i>да</i>	68 (51,9 %)
VPA	<i>не</i>	106 (80,9 %)
	<i>да</i>	25 (19,1 %)
CBZ	<i>не</i>	121 (92,4 %)
	<i>да</i>	10 (7,6 %)
PB	<i>не</i>	126 (96,2 %)
	<i>да</i>	5 (3,8 %)
CLB	<i>не</i>	129 (98,5 %)
	<i>да</i>	2 (1,5 %)
TPM	<i>не</i>	129 (98,5 %)
	<i>да</i>	2 (1,5 %)
PG	<i>не</i>	131 (100,0 %)
	<i>да</i>	0 (0,0 %)
Редовност узимања терапије	<i>нередовно</i>	8 (6,2 %)
	<i>редовно</i>	123 (93,8 %)
Нежељени ефекти терапије	<i>не</i>	101 (77,1 %)
	<i>да</i>	30 (22,9 %)

Легенда: *LEV* – леветирацетам, *LTG* – ламотригин, *VPA* – валпроат, *CBZ* – карбамазепин, *PB* – фенобарбитон, *CLB* – клобазам, *TPM* – топирамат, *PG* – прегабалин.

Када су у питању коморбидна обољења испитиваног узорка, њих пријављује око 37 % испитаних. Најзаступљенија соматска придружена болест је хипертензија и

њу пријављује око 25 % испитаника, затим следе хипотиреоза, дијабетесна болест и поремећаји метаболизма липида. Постојање хередитета на епилептичке поремећаје наводи око 24 % испитаних, док историју фебрилних напада наводи око 14 % испитаних. Хередитет за депресивност наводи 14 % испитаника, док је за суицид тај проценат мањи и износи око 9 %. Детаљан приказ коморбидних обољења наших испитаника се налази у Табели 4.

Табела 4. Коморбидна обољења испитиваног узорка.

Дескрипција узорка	Истраживачка група	
Постојање коморбидитета соматских болести	<i>не</i>	82 (62,6 %)
	<i>да</i>	49 (37,4 %)
Врсте соматских болести		
<i>Хипертензија</i>		17 (24,64 %)
<i>Главобоља</i>		2 (2,90 %)
<i>Хиперлипотеинемична</i>		4 (5,80 %)
<i>Хипотиреоза</i>		9 (13,04 %)
<i>Анемија</i>		2 (2,90 %)
<i>Поленска кијавица</i>		1 (1,45 %)
<i>Дијабетес</i>		5 (7,25 %)
<i>Улкус желуца</i>		1 (1,45 %)
<i>Холелитијаза</i>		1 (1,45 %)
<i>Хипертрофија простате</i>		1 (1,45 %)
<i>Sy Reupaid</i>		1 (1,45 %)
<i>Лупус</i>		1 (1,45 %)
<i>Анксиозни поремећаји</i>		3 (4,35 %)
<i>Аритмије</i>		2 (2,9 %)
<i>Наследна хемокроматоза</i>		1 (1,45 %)
<i>Херидитарна атаксија</i>		1 (1,45 %)
<i>Гастритис</i>		3 (4,35 %)
<i>Су гликозне интолеранције</i>		1 (1,45 %)
<i>Су полицистичних јајника</i>		2 (2,9 %)
<i>Саркоидоза (плућна)</i>		1 (1,45 %)
<i>Хронични панкреатитис</i>		1 (1,45 %)
<i>Цревна полипоза</i>		1 (1,45 %)
<i>Ахалазија једњака</i>		1 (1,45 %)
<i>Гонартроза</i>		1 (1,45 %)
<i>Ендометриоза</i>		1 (1,45 %)
<i>Флеботромбоза</i>		1 (1,45 %)
<i>Реуматоидни артритис</i>		1 (1,45 %)
<i>Астма</i>		1 (1,45 %)
<i>Псоријаза</i>		1 (1,45 %)
<i>Мијастенија гравис</i>		1 (1,45 %)
Постојање херидитета на епилептички поремећај	<i>не</i>	99 (75,6 %)
	<i>да</i>	32 (24,4 %)
Фебрилни напади	<i>не</i>	113 (86,3 %)
	<i>да</i>	18 (13,7 %)
Херидитет на депресивно расположење	<i>не</i>	113 (86,3 %)
	<i>да</i>	18 (13,7 %)
Херидитет на суицидално понашање	<i>не</i>	119 (90,8 %)
	<i>да</i>	12 (9,2 %)

4.3 Дескрипција одговора испитаника на доменама и укупним скоровима примењених упитника

Табела 5. Дескриптивна статистика за домене и укупне скорове примењених упитника.

Мере	Мин.	Макс.	М	СД	Skewness	Kurtosis	
За епилепсију специфичан упитник о квалитету живота (QOLIE-31)	Забринутост због напада	0,00	100,00	67,17	28,37	-,670	-,440
	Укупан квалитет живота	0,00	100,00	65,37	20,52	-1,121	1,334
	Емоционално благостање	4,00	100,00	65,86	24,57	-,833	-,394
	Енергија-Замор	0,00	90,00	55,92	24,05	-,468	-,940
	Сазнајне способности/функције	3,00	100,00	74,71	23,69	-,897	-,038
	Ефекат лекова	0,00	100,00	68,42	28,99	-,772	-,453
	Социјална функционалност	5,00	100,00	74,94	24,35	-,795	-,245
Укупни скор	13,44	96,08	69,15	19,05	-,923	,137	
BDI II укупни скор	0,0	63,0	18,8	15,4	,885	-,135	
NDDI-E укупни скор	5,0	20,0	10,3	3,8	,585	-,505	
BAI укупни скор	0,0	45,0	10,8	11,5	1,41	1,13	
MINI укупни скор	0,0	5,0	0,40	0,93	2,61	6,92	

Легенда: *М* – Медијана, *СД* – стандардна девијација, *Skewness* – показатељ закривљености, *Kurtosis* – показатељ спљоштености, *BDI* – Беков инвентар депресије, *NDDI-E* – Кратка скала за депресију код неуролошких поремећаја са епилепсијом, *BAI* – Беков инвентар анксиозности, *MINI* – Мини Интернационални Неуропсихијатријски Интервју.

У Табели 5. су представљени ранг, просечне вредности и карактеристике дистрибуције укупних скорова коришћених упитника за процену депресивних и анксиозних симптома, и квалитета живота. Као што се види из табеле 5. спроведена анализа указује да за све коришћене мере карактеристике дистрибуције одговарају нормалној расподели, што се види на основу вредности *Skewness* и *Kurtosis* (вредности у оквиру ± 1.5). На графикону 1. се налазе приказане аритметичке средине коришћених упитника и њихових домена.

Графикон 1. Аритметичке средине на доменима и укупним скоровима упитника-QOLIE-31, BDI-II, NDDI-E, BAI и MINI.



4.4 Поузданост упитника

Интерна конзистенција Бековог инвентара депресије (BDI- II); Кратке скале за депресију код неуролошких поремећаја са епилепсијом (NDDI-E); Бековог инвентара анксиозности (BAI); Колумбијске скале процене озбиљности суицида (C-SSRS) и Суицидалног модула Мини Интернационалног Неуропсихијатријског Интервјуа (MINI) проверавана је израчунавањем Кронбаховог алфа коефицијента.

На основу података проистеклих из овог истраживања, а према Табели 6, утврђено је да се поузданост појединачних скала кретала у распону од 0,733 до 0,960 што указује на добру поузданост. Гледано појединачно Бекове скале депресивности и анксиозности (BDI, BAI) поседују одличну поузданост будући да се коефицијент интерне конзистенције (Кронбахов алфа коефицијент) кретао од 0,945 до 0,960. Када је у питању Кратка скале за депресију код неуролошких поремећаја са епилепсијом (NDDI-E), утврђено је да поузданост за скалу у целини износила $\alpha=0,844$, што је представља добру унутрашњу сагласност. Када је у питању поузданост појединачних скала за

процену суицидалности, Колумбијска скала процене озбиљности суицида (C-SSRS) бележи добру унутрашњу сагласност ($\alpha=0,870$), док скала Суицидалног модула Мини Интернационалног Неуропсихијатријског Интервјуа (MINI), бележи нешто нижи коефицијент интерне конзистенције ($\alpha=0,733$), што представља задовољавајућу поузданост.

Табела 6. Мера поузданости скала.

		Број ајтема	Кронбахов алфа коефицијент
Депресивност и анксиозност	BDI укупни скор	21	0,960
	NDDI-E укупни скор	5	0,844
	BAI укупни скор	21	0,945
Суицидалност	C-SSRS укупни скор	31	0,870
	MINI укупни скор	5	0,733

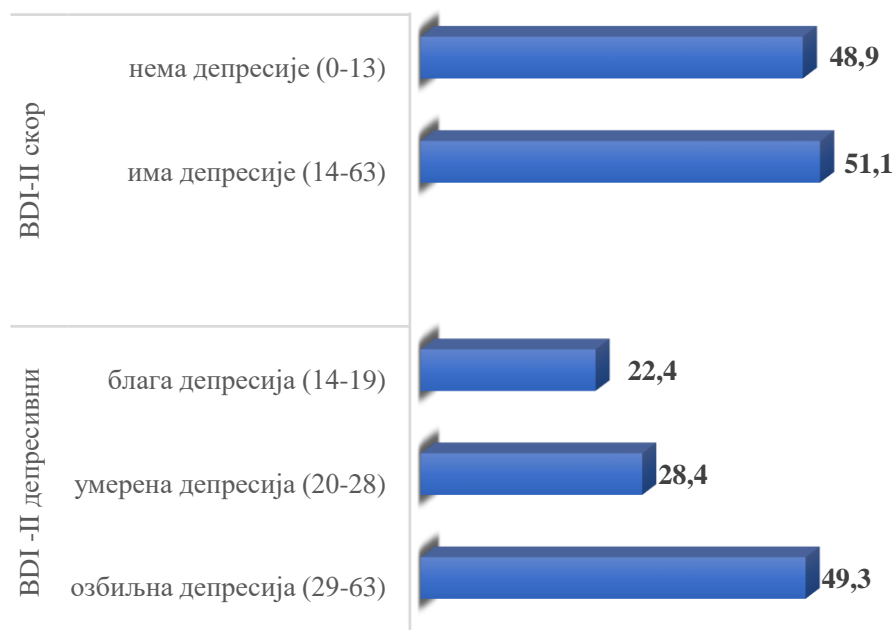
4.5 Преваленца депресивних симптома и суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом

4.5.1 Преваленца депресивних симптома код пацијената са епилепсијом

Табела 7. Преваленца депресивних симптома код пацијената са епилепсијом-BDI-II.

Параметар	број (%)
Скор BDI-II	
<i>без депресивних симптома (0-13)</i>	64 (48,9 %)
<i>са депресивним симптомима (14-63)</i>	67 (51,1 %)
BDI-II депресивни симптоми	
<i>блага депресија (14-19)</i>	15 (22,39 %)
<i>умерена депресија (20-28)</i>	19 (28,36 %)
<i>озбиљна депресија (29-63)</i>	33 (49,25 %)

Легенда: BDI- II Беков инвентар депресије.

Графикон 2. Преваленца депресивних симптома код пацијената са епилепсијом-BDI- II.

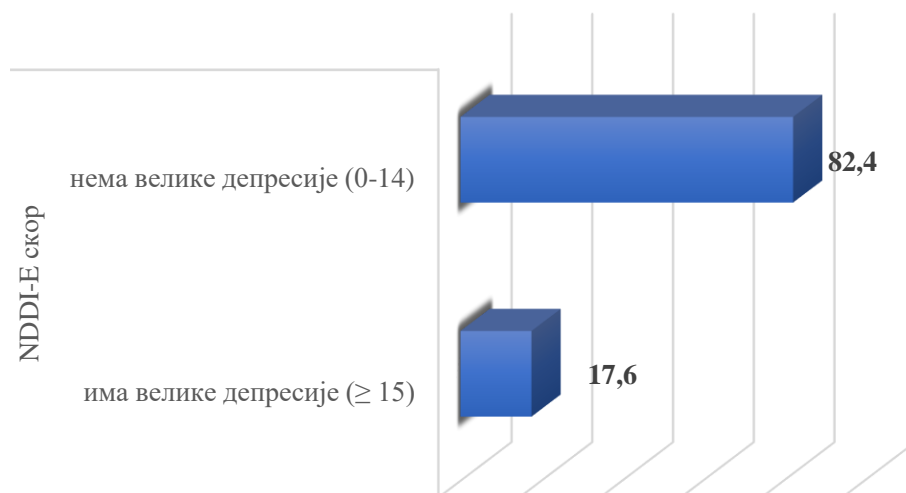
Када је у питању преваленца депресивних симптома код пацијената са дијагнозом епилепсије прегледом Табеле 7 може се уочити да проценат испитаника који нема симптоме депресије процењене BDI-II упитником, износи око 49 %. С друге стране, међу онима који испољавају симптоме депресивности најфреквентнија је категорија оних који испољавају озбиљну депресију, тј. постижу скор од 29 до 63. Приближно сличан проценат њих има благу и умерену форму депресије (табела 7, графикон 2.).

Табела 8. Преваленца депресивних симптома код пацијената са епилепсијом-NDDI-E.

Параметар	број (%)
Скор NDDI-E	
нема велике депресије (0-14)	108 (82,4 %)
има велике депресије (≥ 15)	23 (17,6 %)

Легенда. NDDI-E-Кратка скала за депресију код неуролошких поремећаја са епилепсијом.

Графикон 3. Преваленца депресивних симптома код пацијената са епилепсијом – NDDI-E.



Када је у питању Кратка скала за депресију код неуролошких поремећаја са епилепсијом-NDDI-E, која служи за брзу процену велике депресије код пацијената са дијагнозом епилепсије прегледом табеле 8 може се уочити да највећи проценат испитаника нема симптоме велике депресије, њих око 82%. С друге стране, скор на овој скали 15 и већи, који их сврстава у пацијенте који имају велику депресију, постиже око 18% испитаника (табела 8, графикон 3)

Табела 9. Депресивност – раније и садашње епизоде и терапија антидепресивним лековима.

Параметар	број (%)
Раније депресивно расположење	
<i>да</i>	39 (29,8 %)
<i>не</i>	92 (70,2 %)
Актуелно депресивно расположење	
<i>да</i>	67 (51,1 %)
<i>не</i>	64 (48,9 %)
Ранија антидепресивна терапија	
<i>да</i>	26 (19,8 %)
<i>не</i>	105 (80,2 %)
Актуелна антидепресивна терапија	
<i>да</i>	24 (18,3 %)
<i>не</i>	107 (81,7 %)

Раније депресивне епизоде је пријавило око 30 % испитаника, док су депресивни симптоми актуелно регистровани код 51 % испитаника. Када је у питању антидепресивна терапија, око 18 % испитаника актуелно узима ову терапију, што је значајно мање у односу на број оних који су актуелно депресивни. Када су у питању раније депресивне епизоде, оне су медикаментно третиране код око 20 % испитаника, што је такође мање у односу на учесталост ранијих депресивних епизода (табела 9).

Како би се испитало да ли постоји разлика у укупном скору на скалама депресивности (BDI II) и скали анксиозности (BAI), између групе оболелих и контролне групе здравих примењен је *t-тест* за испитивање разлика између два независна узорка – *Студентов t-тест*, а у случају нарушене дистрибуције (нормалности) података примењена је адекватна непараметријска замена-непараметријске технике испитивања разлика између две групе *Mann-Whitney-ев U тест*. У табелама које следе приказане су вредности одговарајућих статистика, ниво значајности, као и медијане, те аритметичке средине (стандардне девијације) за сваку групу.

Табела 10. Разлике у укупном скору на скали депресивности (BDI-II) и скали анксиозности (BAI), између групе оболелих и контролне групе здравих.

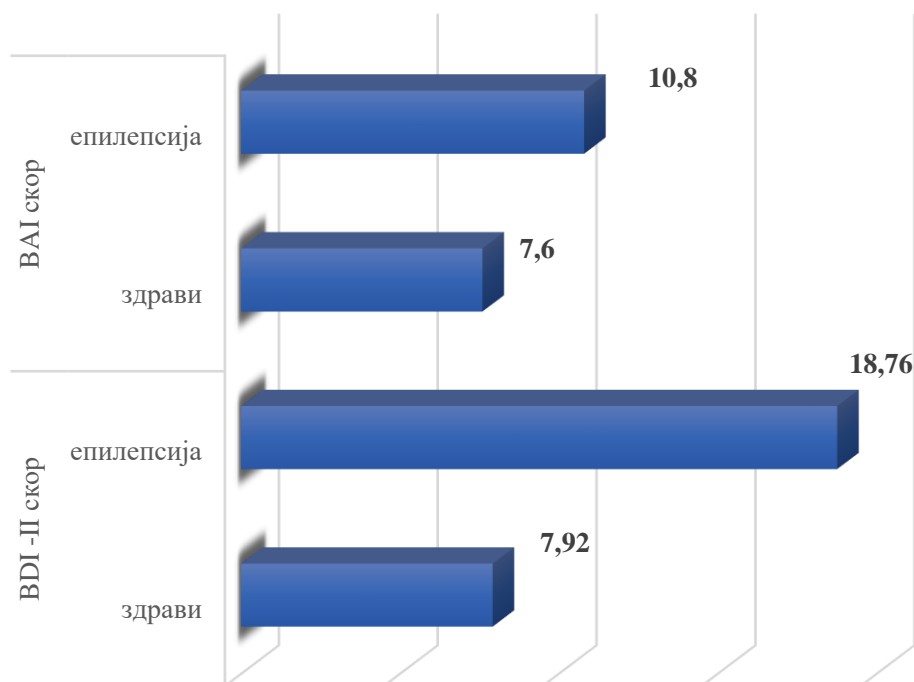
Параметри/ /варијабле	групе	АС	СД	М	t/U*	p-ниво
BAI скор	епилепсија	10,80	11,48	7,00	3399,0	0,067
	здрави	7,60	8,50	4,00		
BDI -II скор	епилепсија	18,76	15,43	14,00	6,617	0,000
	здрави	7,92	7,33	16,00		

Легенда: АС – аритметичка средина, СД – стандардна девијација, М – медијана, *t* – вредност *t*-теста, *U* – вредности *Mann-Whitney U* теста, *p* ниво – степен вероватноће, BDI-II – Беков инвентар депресије, BAI – Беков инвентар анксиозности.

Као што се види из табеле 10. резултати *t*-теста показују да се у нивоу депресивности две испитиване групе статистички значајно разликују, при чему су особе оболеле од епилепсије постигле виши просечни скор у односу на контролну групу здравих. Када је у питању укупни скор анксиозности, добијени резултати применом

Mann-Whitney-евог U теста показују да се две посматране групе испитаника, не разликују статистички значајно. Вредности аритметичких средина се налазе представљене на графикону 4.

Графикон 4. Депресивни и анксиозни симптоми код пацијената са епилепсијом и здравих.



Хи-квадрат тестови

Како би се испитале разлике између групе оболелих и контролне групе здравих у односу на категорије депресивности и анксиозности, примењен је низ Хи-квадрат тестова за независне узорке. Резултати су приказани у табели која следи.

Табела 11. Пацијенти са епилепсијом и здрави у односу на категорије депресивности и анксиозности.

Параметар	група		χ^2	n
	епилепсија број (%)	здрави број (%)		
Депресија BDI- II				
<i>без депресивних симптома (0-13)</i>	64 (48,9 %)	48 (77,4 %)	14,098	0,000
<i>са депресивним симптомима (14-63)</i>	67 (51,1 %)	14 (22,6 %)		
BDI- II депресивни симптоми				
<i>блага депресија (14-19)</i>	15 (22,4 %)	9 (64,3 %)	11,753	0,003
<i>умерена депресија (20-28)</i>	19 (28,4 %)	4 (28,6 %)		
<i>озбиљна депресија (29-63)</i>	33 (49,3 %)	1 (7,1 %)		
Анксиозност-BAI				
<i>стање без анксиозности (0-9)</i>	83 (63,4 %)	44 (71,0 %)	4,002	0,406
<i>благо изражена (10-16)</i>	17 (13,0 %)	8 (12,9 %)		
<i>благо до умерено изражена (16-19)</i>	5 (3,8 %)	4 (6,5 %)		
<i>умерено до изражена (20-29)</i>	13 (9,9 %)	4 (6,5 %)		
<i>изражена анксиозност (30-63)</i>	13 (9,9 %)	2 (3,2 %)		

Када су у питању категорије депресивности мерене BDI-II упитником, као што се види из табеле 11, резултати примењених Хи-квадрат тестова показују да постоји статистички значајна разлика између пацијената који имају дијагнозу епилепсије у односу на оне који су здрави. Приликом примене оба начина категорисања депресивности, може се уочити знатно већи број оних који клинички имају депресивна обележја у групи пацијената са епилепсијом. С друге стране када је у питању степен анксиозности приказан категоријама изражености, добијени резултати показују да се испитиване групе здравих и оболелих од епилепсије статистички значајно не разликују (Табела 11).

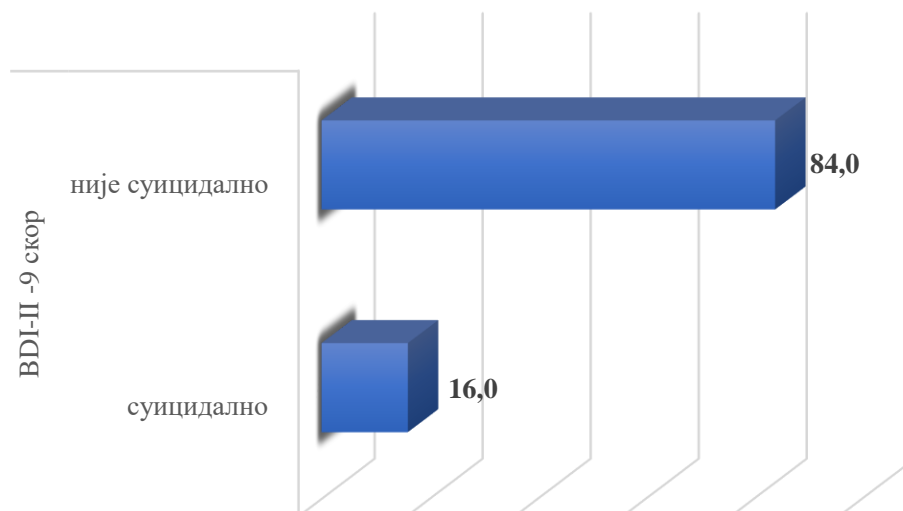
4.5.2 Преваленца суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом

Табела 12. Преваленца суицидалности код пацијената са епилепсијом процењена питањем број 9 BDI-II упитника.

Параметар	број (%)	
BDI-II 9 скор	Суицидалне мисли	21 (16,0 %)
	Без суицидалних мисли	110 (84,0 %)

Легенда: BDI-II – питање број 9 Бековог инвентара депресије.

Графикон 5. Преваленца суицидалности код пацијената са епилепсијом процењена питањем број 9 BDI-II упитника.



Кад је у питању преваленца суицидалности код пацијената са дијагнозом епилепсије процењена питањем број 9 о суицидалним мислима упитника BDI-II, прегледом табеле 12. може се уочити да највећи проценат испитаника наводи да не размишља о томе да се убије, њих око 84%, док око 16% испољава извесну врсту ризика за суицидално понашање (табела 12, графикон 5).

Табела 13. Разлике у преваленци суицидалности код пацијената са епилепсијом и здравих процењена питањем број 9 BDI-II упитника.

Параметар	група		χ^2	n
	епилепсија број (%)	здрави број (%)		
BDI-II 9 скор				
Без суицидалних мисли	110 (84,0 %)	60 (96,8 %)	6,573	0,010
Суицидалне мисли	21 (16,0 %)	2 (3,2 %)		

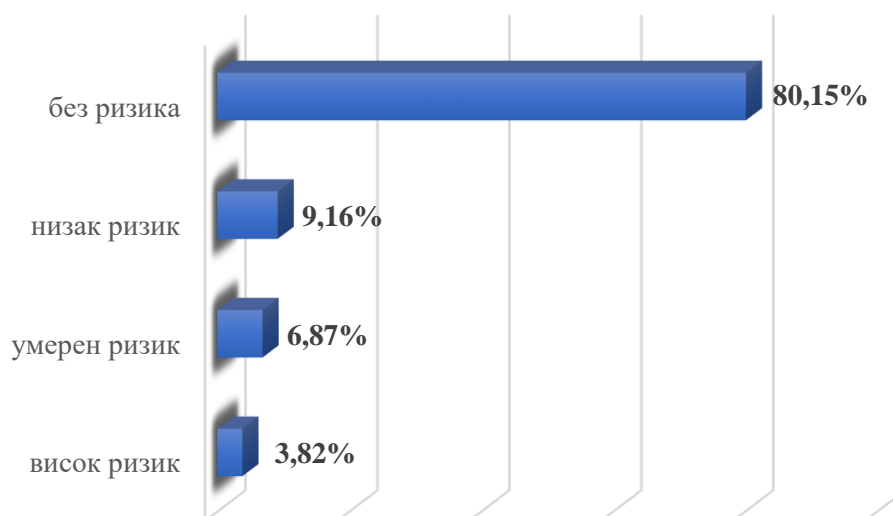
Легенда: BDI-II питање број 9 Бековог инвентара депресије.

Кад је у питању преваленца суицидалности код пацијената са дијагнозом епилепсије и здравих процењена питањем број 9 о суицидалним мислима упитника BDI-II, резултати примењених Хи-квадрат тестова показују да постоји статистички значајна разлика између пацијената који имају дијагнозу епилепсије у односу на оне који су здрави, при чему оболели од епилепсије испољавају знатно већу врсту ризика за суицидално понашање (Табела 13).

Табела 14. Преваленца суицидалности код пацијената са епилепсијом процењена Суицидалним модулом Мини Интернационалног Неуропсихијатријског Интервјуа (MINI).

Параметар	број (%)
Скор MINI	
без ризика	105 (80,15 %)
има ризика	26 (19,8 %)
без ризика	105 (80,15 %)
низак ризик	12 (9,16 %)
умерен ризик	9 (6,87 %)
висок ризик	5 (3,82 %)

Легенда: MINI Суицидални модул Мини Интернационалног Неуропсихијатријског Интервјуа.

Графикон 6. Суицидални ризик код пацијената са епилепсијом процењен MINI упитником.

Када је у питању преваленца суицидалности код пацијената са дијагнозом епилепсије процењена коришћењем Суицидалног модула Мини Интернационалног Неуропсихијатријског Интервјуа (MINI), прегледом табеле 14. може се уочити да највећи проценат испитаника нема присутан ризик за суицид, њих око 80%, док око 20% испољава ризик за суицид. Од оних који су у ризику, већи проценат њих има низак ризик, њих око 9%, док је у високом ризику за суицид, њих око 4% (табела 14, графикон 6).

Табела 15. Разлике у преваленци суицидалности код пацијената са епилепсијом и здравих процењена Суицидалним модулом Мини Интернационалног Неуропсихијатријског Интервјуа (MINI).

Параметар	група		χ^2	n	
	епилепсија број (%)	здрави број (%)			
Скор MINI					
	<i>без ризика</i>	105 (80,2 %)	60 (96,8 %)	9,374	0,002
	<i>има ризика</i>	26 (19,8 %)	2 (3,2 %)		
Скор MINI					
	<i>без ризика</i>	105 (80,15 %)	0 (0,0 %)	17,26	0,000
	<i>низак ризик</i>	12 (9,16 %)	2 (100,0 %)		
	<i>умерен ризик</i>	9 (6,87 %)	0 (0,0 %)		
	<i>висок ризик</i>	5 (3,82 %)	0 (0,0 %)		

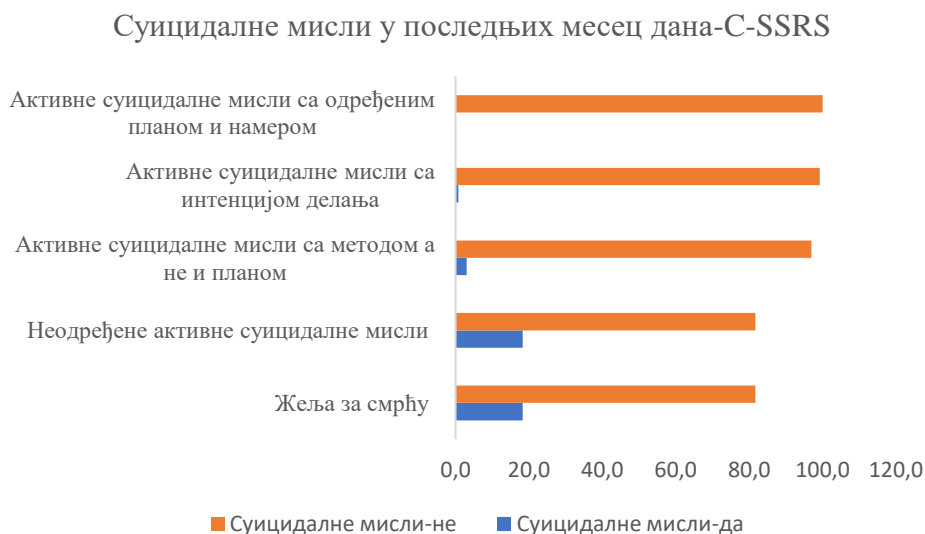
Легенда: MINI Суицидални модул Мини Интернационалног Неуропсихијатријског Интервјуа.

Када је у питању разлика у преваленци суицидалности код пацијената са дијагнозом епилепсије и здравих процењена коришћењем *Суицидалног модула Мини Интернационалног Неуропсихијатријског Интервјуа (MINI)*, прегледом табеле 15. може се уочити да резултати примењених Хи-квадрат тестова показују да постоји статистички значајна разлика између пацијената који имају дијагнозу епилепсије у односу на оне који су здрави, при чему оболели од епилепсије испољавају значајно већу врсту ризика за суицидално понашање (табела 15).

Табела 16. Преваленца суицидалних мисли у последњих месец дана код пацијената са епилепсијом – C-SSRS.

Параметар	број (%)	
Суицидалне мисли у последњих месец дана	<i>не</i>	107 (81,7 %)
	<i>да</i>	24 (18,3 %)
Интензитет мисли у последњих месец дана (укупни скор)		
	<i><5 нема ризика</i>	107 (81,7 %)
	<i>5-10 умерен ризик</i>	16 (12,2 %)
	<i>11-15 умерен висок ризик</i>	7 (5,3 %)
	<i>16-20 висок ризик</i>	1 (0,8 %)
	<i>21-25 веома висок ризик</i>	0 (0,0 %)
1. Жеља за смрћу	<i>не</i>	107 (81,7 %)
	<i>да</i>	24 (18,3 %)
2. Неодређене активне суицидалне мисли	<i>не</i>	107 (81,7 %)
	<i>да</i>	24 (18,3 %)
3. Активне суицидалне мисли са методом а не и планом	<i>не</i>	127 (96,9 %)
	<i>да</i>	4 (3,1 %)
4. Активне суицидалне мисли са интенцијом делања	<i>не</i>	130 (99,2 %)
	<i>да</i>	1 (0,8 %)
5. Активне суицидалне мисли са одређеним планом и намером	<i>не</i>	131 (100 %)
	<i>да</i>	0 (0 %)

Легенда: C-SSRS – Колумбијска скала процене озбиљности суицида.

Графикон 7. Суицидалне мисли у последњих месец дана – C-SSRS.

За потребе овог истраживања је коришћена C-SSRS рејтинг скала којом се процењивало присуство актуелних и раније присутних (у периоду када су биле најинтензивније) суицидалних мисли испитаника. Када је у питању присуство суицидалних мисли у последњих месец дана, прегледом табеле 16 се може уочити да суицидалне мисли има 24 испитаника или око 18% испитаних.

Када су у питању различите категорије суицидалних мисли: жељу за смрћу актуелно наводи 18,3% испитаних. Неодређене активне суицидалне мисли у последњих месец дана наводи, такође, 18,3 % испитаних, док активне суицидалне мисли са методом, а не и планом показује око 3% испитаних. Активне суицидалне мисли са интенцијом делања наводи само 1 пацијент (дакле мање од 1% испитаника). Ниједан испитаник не наводи активне суицидалне мисли са одређеним планом и намером.

Када је у питању интензитет актуелних суицидалних мисли, збирни скорови су приказани у Табели 16. Као најфреквентнија категорија издваја се она са скором мањим од 5, тј. категорија без суицидалних мисли. Даље, по интензитету се као следећа најучесталија категорија суицидалних мисли издваја категорија од 5-10, која носи умерен ризик од суицида. 7 пацијената је, према интензитету суицидалних мисли сврстано у категорију умерено високог ризика, а 1 пацијент у категорију високог ризика. Ниједан испитаник од укупног броја испитаних се не налази у највишој категорији интензитета, оној од 21-25 која носи категорију веома високог ризика.

Табела 17. *Преваленца суицидалних мисли у последњих месеци дана код пацијената са епилепсијом и здраве контролне групе – C-SSRS.*

Параметар	група		χ^2	n
	епилепсија број (%)	здрави број (%)		
Суицидалне мисли у последњих месец дана	<i>не</i> 107 (81,7 %)	60 (96,8 %)	8,226	0,004
	<i>да</i> 24 (18,3 %)	2 (3,2 %)		
Интензитет мисли у последњих				
<5 нема ризика	107 (81,7 %)			
5-10 умерен ризик	9 (6,9 %)			
11-15 умерено висок ризик	8 (6,1 %)			
16-20 висок ризик	4 (3,1 %)			
21-25 веома висок ризик	3 (2,3 %)			
1. Жеља за смрћу	<i>не</i> 107 (81,7 %)	60 (96,8 %)	8,226	0,004
	<i>да</i> 24 (18,3 %)	2 (3,2 %)		
2. Неодређене активне суицидалне мисли	<i>не</i> 109 (83,2 %)	60 (96,8 %)	7,115	0,008
	<i>да</i> 22 (16,8 %)	2 (3,2 %)		
3. Активне суицидалне мисли са методом а не и планом	<i>не</i> 127 (96,9 %)	60 (96,8 %)	,004	0,949
	<i>да</i> 4 (3,1 %)	2 (3,2 %)		
4. Активне суицидалне мисли са интенцијом делања	<i>не</i> 130 (99,2 %)	62 (100,0 %)	,476	0,490
	<i>да</i> 1 (0,8 %)	0 (0,0 %)		
5. Активне суицидалне мисли са одређеним планом и намером	<i>не</i> 130 (99,2 %)	62 (100,0 %)	,476	0,490
	<i>да</i> 1 (0,8 %)	0 (0,0 %)		

Легенда: C-SSRS - Колумбијска скала процене озбиљности суицида.

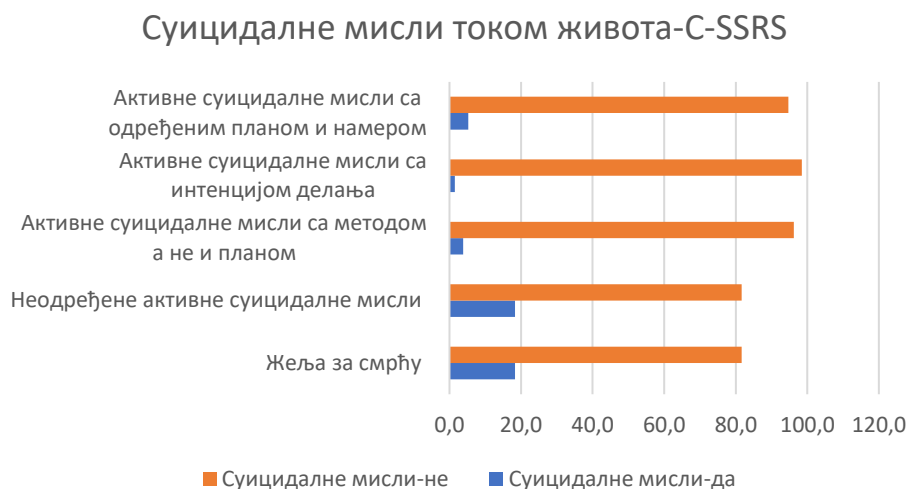
Када је у питању присуство суицидалних мисли у последњих месеци дана, као што се види из табеле 17, резултати примењених Хи-квадрат тестова показују да

постоји статистички значајна разлика између пацијената и здраве контролне групе у следећим варијаблама: присуство суицидалних мисли у последњих месец дана ($p=0,004$); жеља за смрћу у последњих месец дана ($p=0,004$); присуство неодређених суицидалних мисли ($p=0,008$). Као што се види прегледом табеле 17, у групи оболелих значајно је већи број оних који актуелно имају суицидалне мисли, жељу за смрћу и неодређене суицидалне мисли у односу на групу здравих.

Табела 18. *Преваленца суицидалних мисли током живота (у периоду када су мисли биле најинтензивније) код пацијената са епилепсијом-C-SSRS.*

Параметар	број (%)
Суицидалне мисли током живота	
<i>не</i>	106 (80,9 %)
<i>да</i>	25 (19,1 %)
Интензитет мисли (укупни скор)	
<i><5 нема ризика</i>	113 (86,3 %)
<i>5-10 умерен ризик</i>	10 (7,6 %)
<i>11-15 умерено висок ризик</i>	7 (5,3 %)
<i>16-20 висок ризик</i>	1 (0,8 %)
<i>21-25 веома висок ризик</i>	0 (0 %)
1. Жеља за смрћу	
<i>не</i>	106 (80,9 %)
<i>да</i>	25 (19,1 %)
2. Неодређене активне суицидалне мисли	
<i>не</i>	114 (87,0 %)
<i>да</i>	17 (13,0 %)
3. Активне суицидалне мисли са методом а не и планом	
<i>не</i>	126 (96,2 %)
<i>да</i>	5 (3,8 %)
4. Активне суицидалне мисли са интенцијом делања	
<i>не</i>	129 (98,5 %)
<i>да</i>	2 (1,5 %)
5. Активне суицидалне мисли са одређеним планом и намером	
<i>не</i>	124 (94,7 %)
<i>да</i>	7 (5,3 %)

Легенда. C-SSRS – Колумбијска скала процене озбиљности суицида.

Графикон 8. Суицидалне мисли током живота – C-SSRS.

Када је у питању присуство суицидалних мисли током живота (када су суицидалне мисли биле најинтензивније), прегледом табеле 18 може се уочити да је жељу за смрћу током живота испољило око 19% испитаника.

Када су у питању различите категорије суицидалних мисли: жељу за смрћу наводи 19,1 % испитаних. Неодређене активне суицидалне мисли наводи, 13 % испитаних, док активне суицидалне мисли са методом, а не и планом показује 3,8 % испитаника. Активне суицидалне мисли са интенцијом делања наводи 2 пацијента (1,5 % испитаника). 7 испитаника (5,3 %) наводи активне суицидалне мисли са одређеним планом и намером.

Када је у питању присуство суицидалних мисли током живота, збирни скорови су приказани у Табели 18. Као најфреквентнија категорија издваја се она са скором мањим од 5, тј. категорија без суицидалних мисли. Даље, по интензитету се као следећа најучесталија категорија суицидалних мисли издваја категорија од 5-10, која носи умерен ризик од суицида. Седам испитаника је, према интензитету суицидалних мисли, сврстано у категорију умерено високог ризика, а један испитаник у категорију високог ризика. Ниједан од испитаника се не налази у највишој категорији интензитета, оној од 21-25 која носи категорију веома високог ризика.

Табела 19. Преваленца суицидалних мисли током живота (у периоду када су мисли биле најинтензивније) код пацијената са епилепсијом и здраве контролне групе – C-SSRS.

Параметар	група		χ^2	n
	епилепсија број (%)	здрави број (%)		
Суицидалне мисли током живота				
	не 106 (80,9 %)	58 (93,5 %)	5,260	0,022
	да 25 (19,1 %)	4 (6,5 %)		
Интензитет мисли (укупни скор)				
<5 нема ризика	113 (86,3 %)	-		
5-10 умерен ризик	10 (7,6 %)	-		
11-15 умерено висок ризик	7 (5,3 %)	-		
16-20 висок ризик	1 (0,8 %)	-		
21-25 веома висок ризик	0 (0,0 %)	-		
1. Жеља за смрћу				
	не 106 (80,9 %)	58 (93,5 %)	5,260	0,022
	да 25 (19,1 %)	4 (6,5 %)		
2. Неодређене активне суицидалне мисли				
	не 114 (87,0 %)	58 (93,5 %)	1,848	0,174
	да 17 (13,0 %)	4 (6,5 %)		
3. Активне суицидалне мисли са методом а не и планом				
	не 126 (96,2 %)	58 (93,5 %)	,657	0,418
	да 5 (3,8 %)	4 (6,5 %)		
4. Активне суицидалне мисли са интенцијом делања				
	не 129 (98,5 %)	62 (100 %)	,956	0,328
	да 2 (1,5 %)	0 (0 %)		
5. Активне суицидалне мисли са одређеним планом и намером				
	не 124 (94,7 %)	62 (100 %)	3,438	0,064
	да 7 (5,3 %)	0 (0 %)		

Легенда. C-SSRS-Колумбијска скала процене озбиљности суицида

Када је у питању присуство суицидалних мисли током живота, као што се види из табеле 19, резултати примењених Хи-квадрат тестова показују да постоји статистички значајна разлика између пацијената са епилепсијом и здраве контролне групе у следећим варијаблима: присуство суицидалних мисли току живота ($p=0,022$) и жеља за смрћу у током живота ($p=0,022$). Као што се види прегледом табеле 19, у групи оболелих значајно је већи број оних који су током живота имали суицидалне мисли као и жељу за смрћу у односу на групу здравих.

Табела 20. Суицидални покушаји-С-SSRS.

Параметар	број (%)	
Суицидални покушаји у току живота	<i>не</i>	125 (95,4 %)
	<i>да</i>	6 (4,6 %)
Суицидално покушаји у последњих месец дана	<i>не</i>	100 (100 %)
	<i>да</i>	0 (0 %)
Претходни покушаји суицида	0	125 (95,4 %)
	1	5 (3,8 %)
	2	1 (0,8 %)
Број покушаја суицида у последњих месец дана	0	100 (100 %)
Самоповређивање током живота	<i>не</i>	127 (96,9 %)
	<i>да</i>	4 (3,1 %)
Самоповређивање у последњих месец дана	<i>не</i>	100 (100 %)
	<i>да</i>	0 (0 %)
Спречен покушај суицида током живота	<i>не</i>	127 (96,9 %)
	<i>да</i>	4 (3,1 %)
Спречен покушај суицида у последњих месец дана	<i>не</i>	100 (100 %)
	<i>да</i>	0 (0 %)
Обустављен покушај суицида током живота	<i>не</i>	100 (100 %)
	<i>да</i>	0 (0 %)
Обустављен покушај суицида у последњих месец дана	<i>не</i>	100 (100 %)
	<i>да</i>	0 (0 %)
Припремни акти током живота	<i>не</i>	126 (96,2 %)
	<i>да</i>	5 (3,8 %)
Припремни акти у последњих месец дана	<i>не</i>	100 (100 %)
	<i>да</i>	0 (0 %)
Стварна смртна опасност од суицида	0	129 (98,5 %)
	3	1 (0,8 %)
	4	1 (0,8 %)
Могућа смртна опасност од суицида	0	127 (96,9 %)
	1	0 (0 %)
	2	4 (3,1 %)

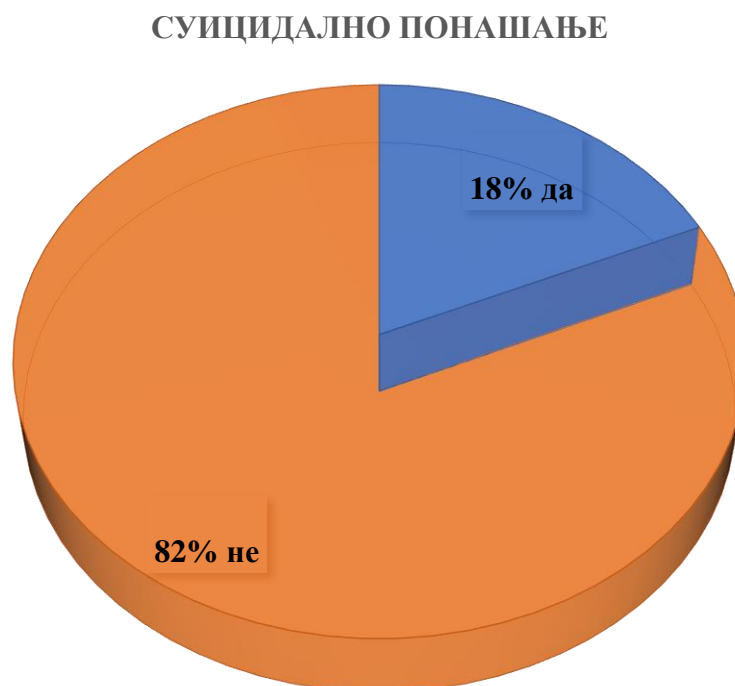
* С-SSRS - Колумбијска скала процене озбиљности суицида

Суицидално понашање је утврђивано на основу С-SSRS критеријума покушаја суицида у последњих месец дана и током живота и то у следећим категоријама: покушај суицида, број покушаја суицида, несуицидално самоповређивање, спречен покушај суицида, неуспео покушај суицида, припремни акти, стварна смртна опасност, могућа смртна опасност, методе покушаја самоубиства.

Прегледом табеле 20 се може уочити да је у току живота суицидалне покушаје имало 4,6 % испитаника, док у последњих месец дана у испитиваном узорку ни један пацијент није имао покушај суицида. Када је у питању број покушаја, око 4% испитаника је имало један покушај, док је два покушаја имао један испитаник. Несуицидално самоповређивање је пријавило око 3 % испитаника. Спречених покушаја суицида у прошлости је било код 4 испитаника од укупног броја, а обустављених покушаја није било. Припремних аката у прошлости је било код око 4% испитаних. Припремне акте је пријавило 3,8 % испитаника. Од четири испитаника који су имали спречен покушај суицида, могућа смртна опасност код свих је категорисана бројем 2 на С-SSRS скали, што означава да је то *понашање које би довело до смрти упркос расположивој здравственој нези*, да покушај суицида није спречен. Код два испитаника која су имала прави покушај суицида који није био спречен нити обустављен, стварна смртна опасност је категорисана код једног испитаника бројем 3, што значи да су у питању била *јача умерена физичка оштећења, потребна хоспитализација у одговарајућој установи (не на психијатрији) и то врло вероватно на одељењу интензивне неге*, а код другог испитаника бројем четири што означава *озбиљна физичка оштећења и потребну хоспитализацију у одговарајућој установи (не на психијатрији) на одељењу интензивне неге*.

Када су у питању методе покушаја самоубиства, код 4 испитаника, који су имали спречен покушај, суицид је неуспешно покушан вешањем (код 2 пацијента), и скоком са висине (код 2 испитаника). Код 2 испитаника који су имали прави покушај суицида, као метода се наводи узимање прекомерне дозе седативних лекова и антидепресива.

На основу горе наведеног, суицидално понашање у последњих месец дана, које представља присуство суицидалних мисли и/или суицидалних покушаја, је имало 24 испитаника (група са суицидалним мислима, с обзиром да суицидалних покушаја није било) (графикон 9).

Графикон 9. Суицидално понашање код пацијената са епилепсијом.

Суицидално понашање је утврђивано на основу C-SSRS критеријума покушаја суицида у последњих месец дана и током живота и то у следећим категоријама: покушај суицида, број покушаја суицида, несуицидално самоповређивање, спречен покушај суицида, неуспео покушај суицида, припремни акти, стварна смртна опасност, могућа смртна опасност, методе покушаја самоубиства. Када је у питању суицидално понашање у току живота и суицидални покушаја у последњих месец дана у испитиваном узорку, као што се види из табеле 21, резултати примењених Хи-квадрат тестова показују да не постоји статистички значајна разлика између пацијената са епилепсијом и здраве контролне групе ни у једној од испитиваних варијабли (Табела 21).

Табела 21. Суицидални покушаји код пацијената са епилепсијом и здраве контролне групе – C-SSRS.

Параметар	група		χ^2	n
	епилепсија број (%)	здрави број (%)		
Суицидални покушаји у току живота				
не	125 (95,4 %)	62 (100 %)	2,931	0,087
да	6 (4,6 %)	0 (0 %)		
Суицидални покушаји у последњих месец дана				
не	131 (100,0 %)	62 (100 %)	-	-
да	0 (0,0 %)	0 (0 %)		
Претходни покушаји суицида				
0	125 (95,4 %)	62 (100 %)	2,931	0,231
1	5 (3,8 %)	0 (0 %)		
2	1 (0,8 %)	0 (0 %)		
Број покушаја суицида у последњих месец дана				
0	131 (100 %)	62 (100 %)	-	-
Самоповређивање током живота				
не	128 (97,7 %)	62 (100 %)	1,442	0,486
да	3 (2,3 %)	0 (0 %)		
Самоповређивање у последњих месец дана				
не	131 (100 %)	62 (100 %)	-	-
да	0 (0 %)	0 (0 %)		
Спречен покушај суицида током живота				
не	127 (96,9 %)	62 (100 %)	1,933	0,164
да	4 (3,1 %)	0 (0 %)		
Спречен покушај суицида у последњих месец дана				
не	131 (100 %)	62 (100 %)	-	-
да	0 (0 %)	0 (0 %)		
Обушављен покушај суицида током живота				
не	131 (100 %)	62 (100 %)	-	
да	0 (0 %)	0 (0 %)		
Обушављен покушај суицида у последњих месец дана				
не	131 (100 %)	62 (100 %)	-	-
да	0 (0 %)	0 (0 %)		
Припремни акти током живота				
не	126 (96,2 %)	62 (100 %)	2,429	0,119
да	5 (3,8 %)	0 (0 %)		
Припремни акти у последњих месец дана				
не	131 (100 %)	62 (100 %)	-	-
да	0 (0 %)	0 (0 %)		
Стварна смртна опасност од суицида				
0	129 (98,5 %)	62 (100 %)	,956	0,620
3	1 (0,8 %)	0 (0 %)		
4	1 (0,8 %)	0 (0 %)		
Могућа смртна опасност од суицида				
0	125 (95,4 %)	62 (100 %)	2,931	0,231
1	2 (1,5 %)	0 (0 %)		
2	4 (3,1 %)	0 (0 %)		

* C-SSRS – Колумбијска скала процене озбиљности суицида.

4.6 Потенцијални фактори ризика за депресивне симптоме код пацијената са епилепсијом у односу на клиничке карактеристике болести

Како би се испитали потенцијални фактори ризика за депресивне симптоме код пацијената са епилепсијом у односу на клиничке карактеристике болести (узраст на почетку болести, дужина трајања болести, број врста епилептичких напада, активност епилепсије, учесталост епилептичких напада, врста епилептичких напада, етиологија епилепсије, антиконвулзивна терапија, редовност узимања терапије, нежељена дејства, присуство коморбидитета, хередитет за епилепсију и постојање ранијих фебрилних напада), примењена је серија тестова за испитивање разлика између два независна узорка- *Студентов t-тест* или више независних узорака *Једнофакторска анализа варијансе*. Када је величина подузорака била мала, примењене су адекватне непараметријске замене – непараметријске технике испитивања разлика између две групе *Mann-Whitney-ев U тест* и између више група *Kruskal-Volison H-тест*. У табелама које следе приказане су вредности одговарајућих статистика, ниво значајности, као и медијане, те аритметичке средине (стандардне девијације) за сваку групу.

Табела 22. Депресивни симптоми и старост испитаника на почетку болести.

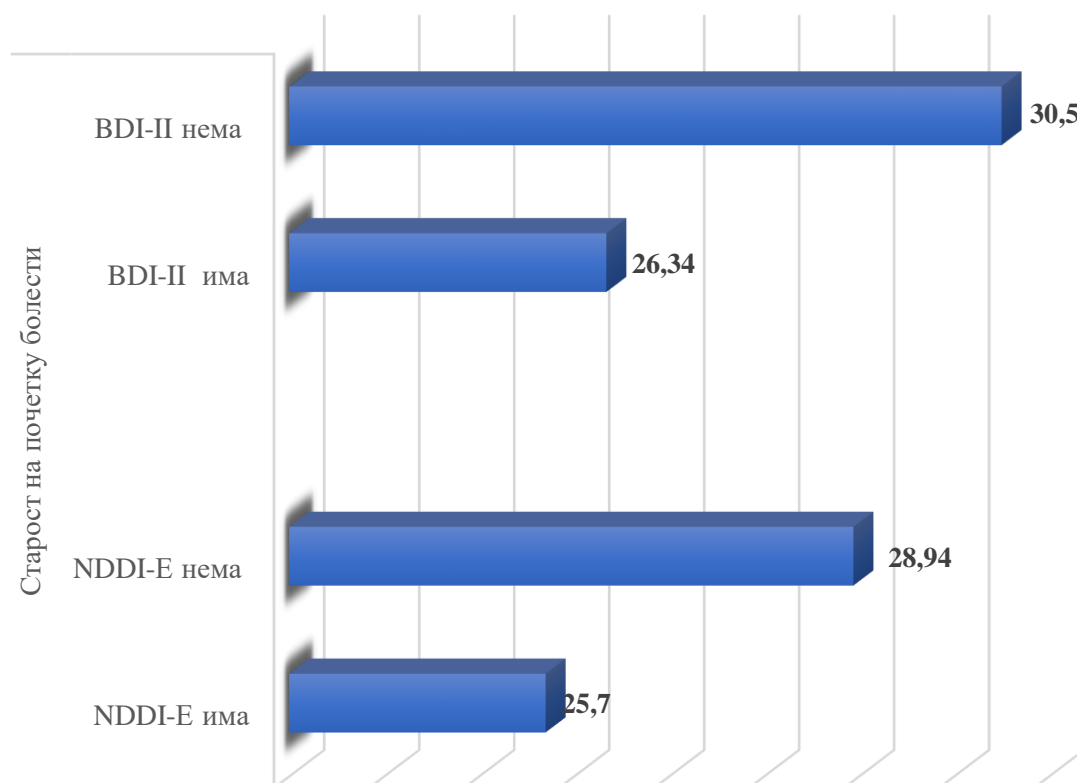
Варијабле	Групе	АС	СД	М	t/U*	p-ниво
Старост на почетку болести	<i>BDI-II нема</i>	30,50	17,09	29,00	1,391	,167
	<i>BDI-II има</i>	26,34	17,11	20,00	(129)	
	<i>NDDI-E нема</i>	28,94	17,45	24,00	1119,5	,458
	<i>NDDI-E има</i>	25,70	15,80	24,00		

Легенда. АС – аритметичка средина, СД – стандардна девијација, М – медијана. t – вредност t теста. U – вредности Mann-Whitney U теста, p-ниво – степен вероватноће, BDI – Беков инвентар депресије, NDDI-E – кратка скала за депресију код неуролошких поремећаја са епилепсијом.

Као што се види из табеле 22 резултати *Студентовог t-теста* и *Mann-Whitney-ев U тест* показују да се вредности аритметичких средина *Старости на почетку*

болести две посматране групе испитаника (са и без депресије), не разликују статистички значајно у случају оба параметра процене депресивности-BDI-II и NDDI-E сора. Вредности аритметичких средина се налазе представљене на графикаону 10.

Графикон 10. Депресивни симптоми и старост испитаника на почетку болести.



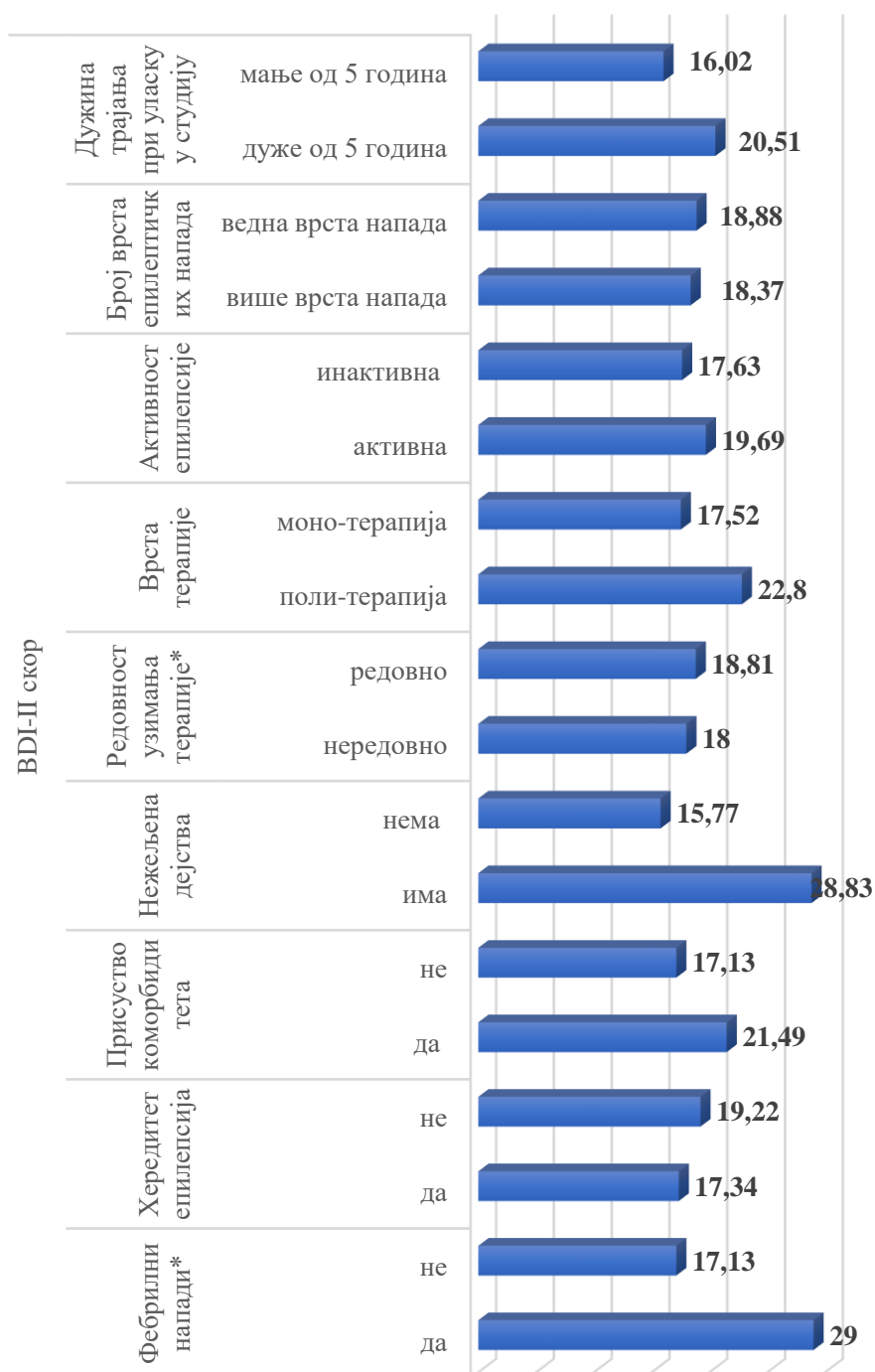
Табела 23. Депресивни симптоми и дужина трајања болести, број врста епилептичких напада, активност болести, врста терапије, редовност узимања терапије, нежељена дејства лекова, коморбидитети, хередитет на епилептички поремећај и фебрилне конвулзије.

Варијабле	Групе	АС	СД	М	t/U*	P-ниво	
BDI скор	Дужина трајања при уласку у студију	<i>мање од 5 година</i> <i>дуже од 5 година</i>	16,02 20,51	14,84 15,64	10,0 17,0	-1,635 (129)	,104
	Број врста епилептичких напада	<i>једна врста напада</i> <i>више врста напада</i>	18,88 18,37	15,73 14,64	14,0 15,0	,160 (129)	,873
	Активност епилепсије	<i>инактивна</i> <i>активна</i>	17,63 19,69	15,60 15,34	11,0 15,0	-,762 (129)	,448
	Врста терапије	<i>монотерапија</i> <i>политерапија</i>	17,52 22,80	15,20 15,16	11,0 22,0	1019,5	,083
	Редовност узимања терапије	<i>редовно</i> <i>нередовно</i>	18,81 18,00	15,75 10,04	14,0 19,5	448,5	,676
	Нежељена дејства*	<i>нема</i> <i>има</i>	15,77 28,83	13,27 18,01	10,0 29,0	-4,341 (129)	,000
	Присуство коморбидитета	<i>не</i> <i>да</i>	17,13 21,49	14,17 17,15	11,0 16,0	-1,572 (129)	,118
	Хередитет епилепсија	<i>не</i> <i>да</i>	19,22 17,34	15,95 13,84	15,0 12,0	,597 (129)	,551
	Фебрилни напади*	<i>не</i> <i>да</i>	17,13 29,00	14,48 17,64	12,0 27,0	615,5	,007
	NDDI-E скор	Дужина трајања при уласку у студију	<i>мање од 5 година</i> <i>дуже од 5 година</i>	9,84 10,56	3,48 4,01	9,0 10,5	-1,053 (129)
Број врста епилептичких напада		<i>једна врста напада</i> <i>више врста напада</i>	10,23 10,47	3,90 3,57	10,0 9,0	-,300 (129)	,764
Активност епилепсије		<i>инактивна</i> <i>активна</i>	10,10 10,43	3,75 3,89	9,0 10,0	-,490 (129)	,625
Врста терапије*		<i>монотерапија</i> <i>политерапија</i>	9,89 11,72	3,64 4,15	9,0 13,0	-2,204 (129)	,029
Редовност узимања терапије		<i>редовно</i> <i>нередовно</i>	10,28 10,25	3,82 3,99	10,0 10,5	483,0	,931
Нежељена дејства*		<i>нема</i> <i>има</i>	9,60 12,57	3,34 4,44	9,0 13,0	-3,940 (129)	,000
Присуство коморбидитета*		<i>не</i> <i>да</i>	9,72 11,22	3,94 3,44	9,0 11,0	-2,218 (129)	,028
Хередитет епилепсија		<i>не</i> <i>да</i>	10,23 10,44	3,93 3,47	10,0 10,0	-,264 (129)	,792
Фебрилни напади*		<i>не</i> <i>да</i>	9,99 12,11	3,80 3,46	9,0 12,0	666,0	,018

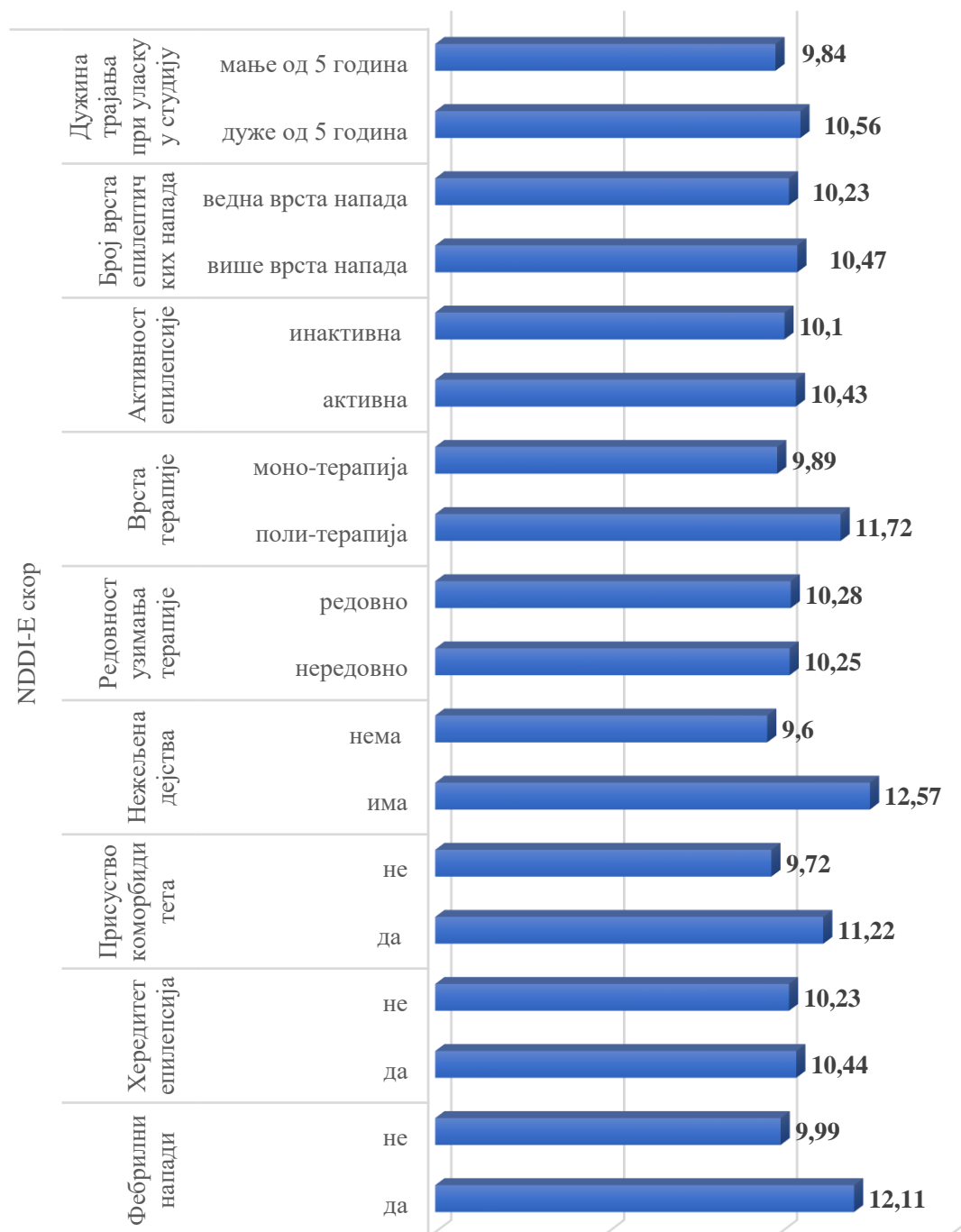
Легенда: АС – аритметичка средина, СД – стандардна девијација, М – медијана, t – вредност t-теста, U – вредности Mann-Whitney U теста, p ниво – степен вероватноће, BDI – Беков инвентар депресије, NDDI-E – кратка скала за депресију код неуролошких поремећаја са епилепсијом.

Као што се види из табеле 23, резултати Студентовог *t*-теста показују да се вредности аритметичких средина на скоровима депресивности мерених BDI-II упитником разликују у случају следећих варијабли: постојање нежељених дејстава лекова ($p=0,000$) и постојање историје фебрилних напада ($p=0,007$). У случају поменутих варијабли прегледом табеле 23 и графикана 11, са аритметичким срединама може се видети да група испитаника са присутним нежељеним дејствима лекова и историјом фебрилних напада има веће просечне скорове депресивности у односу на оне који немају присутне нежељене ефекте лекова и нису имали историју фебрилних напада. Када се депресивност мери путем NDDI-E упитника уочавају се статистички значајне разлике на следећим варијаблама: врста терапије ($p=0,029$); нежељена дејства лекова ($p=0,000$); присуство коморбидитета ($p=0,028$) и историја фебрилних напада ($p=0,018$). Прегледом табеле 23 и графикана 12, са аритметичким срединама уочава се да група испитаника на политерапији има израженију депресивност у односу на групу испитаника која је на монотерапији. Такође, испитаници са присутним нежељеним дејствима лекова, присутним коморбидитетима и историјом фебрилних напада имају више просечне скорове на NDDI-E скали депресивности, у односу на оне који немају присутне побројане карактеристике.

Графикон 11. Депресивни симптоми и дужина трајања болести, број врста епилептичких напада, активност болести, врста терапије, редовност узимања терапије, нежељена дејства лекова, коморбидитети, хередитет на епилептички поремећај и фебрилне конвулзије-BDI-II.



Графикон 12. Депресивни симптоми и дужина трајања болести, број врста епилептичких напада, активност болести, врста терапије, редовност узимања терапије, нежељена дејства лекова, коморбидитети, хередитет на епилептички поремећај и фебрилне конвулзије-NDDI-E.



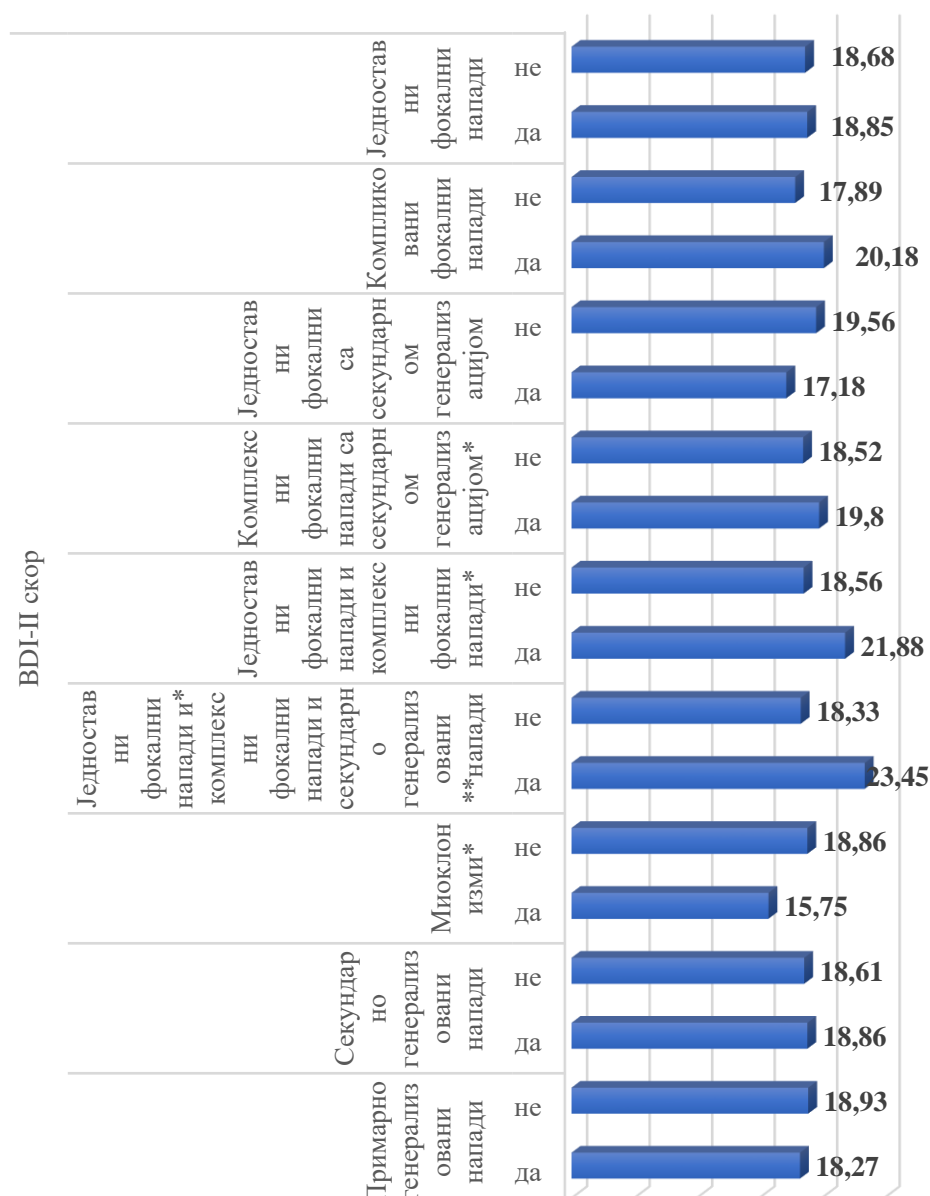
Табела 24. Депресивни симптоми и типови епилептичких напада.

Типови епилептичких напада	Групе	АС	СД	М	t/U*	p-ниво	
BDI-II скор	Једноставни фокални напади	не да	18,68 18,85	17,42 13,33	10,0 16,0	-,063 (129)	,950
	Комплексни фокални напади	не да	17,89 20,18	15,69 15,06	11,0 18,0	-,824 (129)	,411
	Једноставни фокални са секундарном генерализацијом	не да	19,56 17,18	16,42 13,31	15,0 12,5	,833 (129)	,406
	Комплексни фокални напади са секундарном генерализацијом*	не да	18,52 19,80	14,85 17,99	14,5 10,0	1322,5	,988
	Једноставни фокални напади и комплексни фокални напади*	не да	18,56 21,88	15,59 13,30	13,0 19,5	390,0	,326
	Једноставни фокални напади и комплексни фокални напади и секундарно генерализовани напади*	не да	18,33 23,45	15,76 10,70	12,0 22,0	458,0	,093
	Миоклонизми*	не да	18,86 15,75	15,44 17,06	14,0 10,5	213,5	,588
	Секундарно генерализовани напади	не да	18,61 18,86	16,77 14,63	12,0 15,0	-,092 (129)	,927
	Примарно генерализовани напади	не да	18,93 18,27	14,47 18,23	16,0 9,0	,210 (129)	,834
	NDDI-E скор	Једноставни фокални напади	не да	9,98 10,58	3,81 3,82	9,0 10,5	-,886 (129)
Комплексни фокални напади		не да	9,96 10,80	3,87 3,70	9,0 10,0	-1,223 (129)	,224
Једноставни фокални са секундарном генерализацијом		не да	10,37 10,11	3,99 3,48	9,0 10,5	,359 (129)	,720
Комплексни фокални напади са секундарном генерализацијом*		не да	10,14 10,88	3,92 3,32	9,5 11,0	1115,0	,217
Једноставни фокални напади и* комплексни фокални напади		не да	10,15 12,25	3,75 4,50	9,0 11,5	349,0	,168
Једноставни фокални напади и* комплексни фокални напади и секундарно генерализовани *напади		не да	10,10 12,27	3,69 4,71	9,0 10,0	479,0	,132
Миоклонизми*		не да	10,31 9,25	3,83 3,50	10,0 9,5	222,5	,672
Секундарно генерализовани напади		не да	9,71 10,65	4,03 3,65	9,0 10,5	-1,387 (129)	,168
Примарно генерализовани напади		не да	10,46 9,76	3,65 4,28	10,0 9,0	,914 (129)	,363

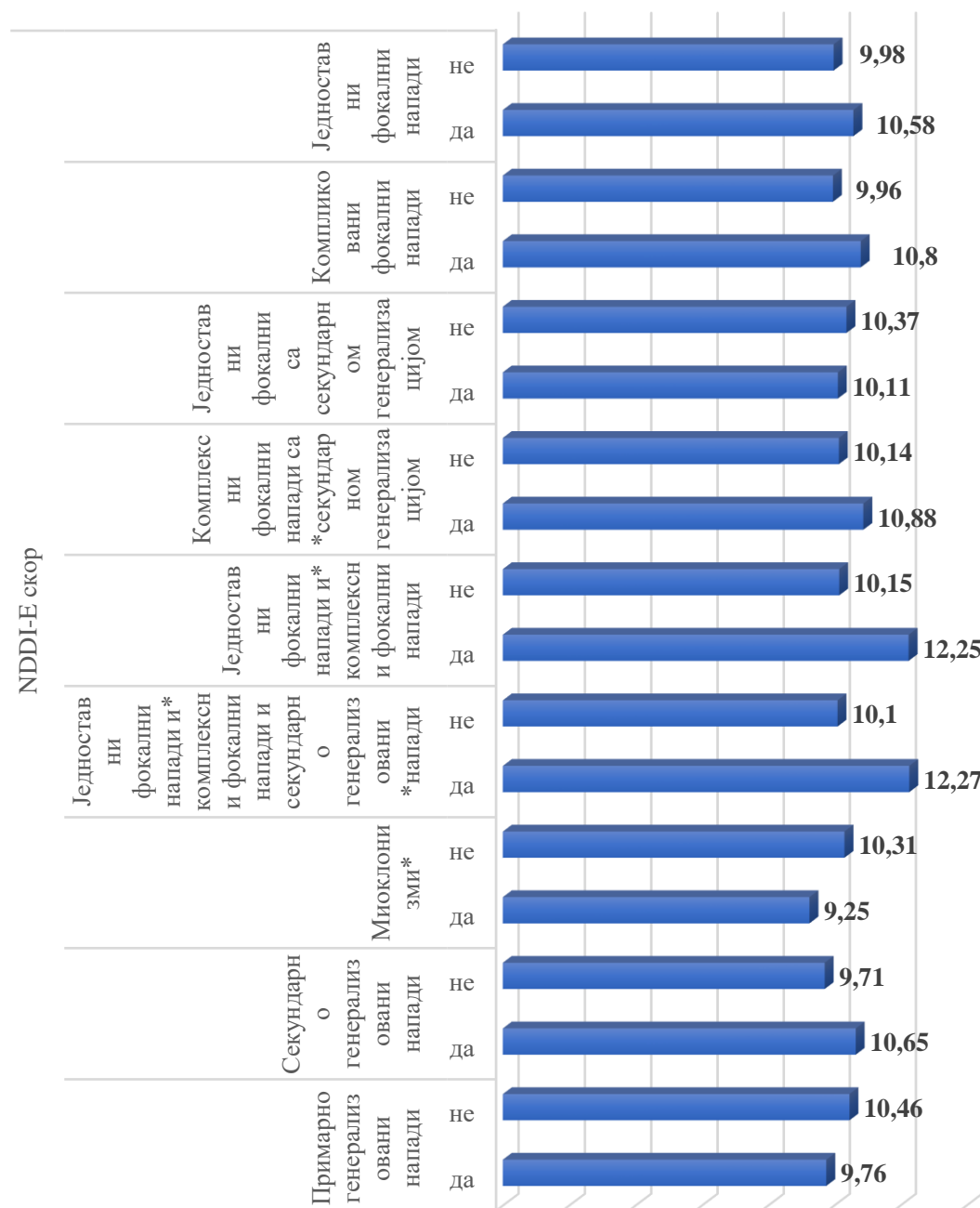
Легенда. АС – аритметичка средина, СД – стандардна девијација, М – медијана, t – вредност t-теста, U – вредности Mann-Whitney U теста, p-ниво – степен вероватноће, BDI – Беков инвентар депресије, NDDI-E – кратка скала за депресију код неуролошких поремећаја са епилепсијом.

Као што се види из табеле 24, резултати *Студентовог t-теста*, као и *Mann-Whitney-евог U теста*, показују да се вредности аритметичких средина на скоровима депресивности мерених BDI-II и NDDI-E упитником не разликују статистички значајно у односу на варијаблу тип епилептичких напада (табела 24 и графикони 13 и 14.).

Графикон 13. Депресивни симптоми и типови епилептичких напада-BDI- II.



Графикон 14. Депресивни симптоми и типови епилептичких напада- NDDI-E.



Табела 25. Депресивни симптоми, тип епилепсије и учесталост епилептичких напада.

Параметри		АС	СД	М	F/ χ^2	p-ниво	
BDI-II скор	класификација епилепсија	идиопатска	17,73	17,77	9,50	0,428 128 (2)	,653
		криптогена	17,67	15,28	13,00		
		симптоматска	20,24	14,33	16,00		
	учесталост напада	без напада	17,73	15,50	11,0	16,230	,001
		ниска учесталост напада	22,14	13,91	20,0		
		умерена учесталост напада	10,62	13,41	6,0		
висока учесталост напада		26,43	17,00	23,0			
NDDI-E скор	класификација епилепсија	идиопатска	9,40	4,25	8,00	1,608 128 (2)	,204
		криптогена	10,11	3,40	10,00		
		симптоматска	10,91	3,85	10,00		
	учесталост напада	без напада	10,15	3,74	9,0	6,132	,105
		ниска учесталост напада	11,35	3,97	11,0		
		умерена учесталост напада	9,00	3,78	8,0		
висока учесталост напада		9,93	3,34	9,0			

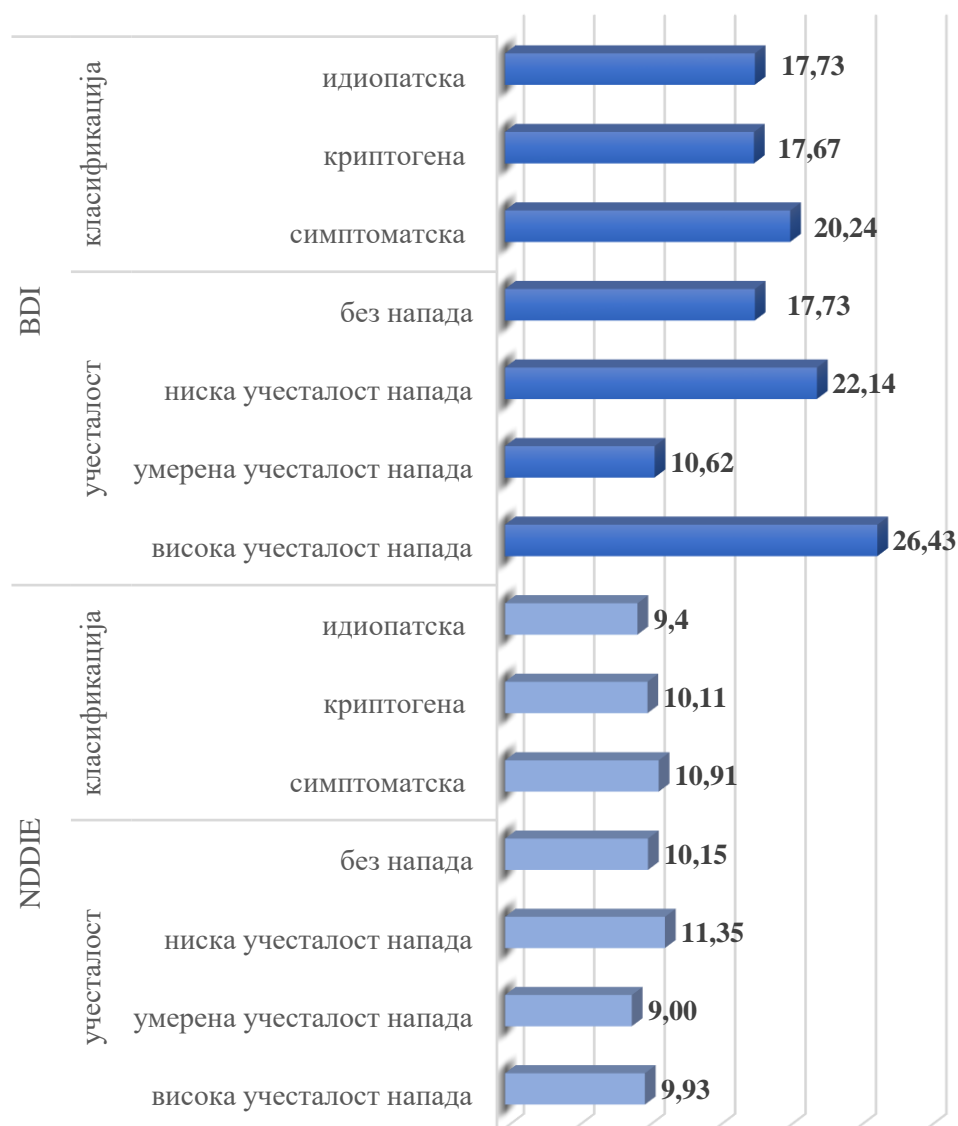
Легенда: АС – аритметичка средина, СД – стандардна девијација, М – медијана. χ^2 – вредност Хи-квадрат теста, p-ниво – степен вероватноће, BDI-II – Беков инвентар депресије, NDDI-E – кратка скала за депресију код неуролошких поремећаја са епилепсијом.

Табела 26. Post hoc тестови.

Учесталост напада		W	p-ниво
без напада	ниска учесталост	2,51	,284
без напада	умерена учесталост	-3,26	,097
без напада	висока учесталост	2,78	,202
ниска учесталост	умерена учесталост	-4,76	,004
ниска учесталост	висока учесталост	1,09	,868
умерена учесталост	висока учесталост	4,84	,003

**LSD тест; W- Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (post hoc)

Графикон 15. Депресивни симптоми, тип епилепсије и учесталости епилептичких напада.



Као што се види из табеле 25, *Једнофакторском анализом варијансе* је испитана разлика међу испитаницима 3 групе (пацијентима са идиопатском, криптогеном и симптоматском епилепсијом), у просечном постигнућу на скалама депресије BDI-II и NDDI-E упитника. Прегледом табеле 25 види се да се три испитиване групе не разликују статистички значајно у просечном скору на BDI-II и NDDI-E упитницима. Када је у питању варијабла учесталост напада резултати *Kruskal-Volison H теста* показују,

да се четири испитиване групе (без напада, ниска учесталост напада, умерена учесталост напада и висока учесталост напада), статистички значајно разликују једино у просечном скору депресивности BDI- II упитника (Табела 25). Како би се утврдило која испитивана група се од које разликује, примењени су накнадни *post hoc* LSD тестови (Табела 26). Накнадна поређења су показала да се статистички значајне разлике бележе између испитаника који имају умерену учесталост напада у односу на испитанике који имају ниску учесталост и испитанике који имају високу учесталост напада. Испитаници са умереном учесталошћу напада имају најнижи просечни скор на скали депресивности, док испитаници са високом учесталошћу напада бележе највиши просечни скор на BDI- II упитнику (табела 25 и 26, графикон 15).

Хи-квадрат тестови

Како би се испитале разлике између пацијената који имају у односу на оне који немају присутне симптоме депресивности (на BDI-II упитнику, а затим и на NDDI-E упитнику) у односу на клиничке карактеристике болести, хередитет на епилепсију, фебрилне нападе и присуство коморбидитета, примењен је низ Хи-квадрат тестова за независне узорке. Резултати су приказани у табели 27.

Када су у питању клиничке карактеристике болести, као што се види из табеле 27, резултати примењених Хи-квадрат тестова показују да постоји статистички значајна разлика између пацијената који имају у односу на оне који немају присутне симптоме депресивности мерених BDI-II упитником у следећим варијаблама: учесталост епилептичких напада у протеклих годину дана ($p=0,001$); антиконвулзивна терапија ($p=0,018$); присуство нежељених дејстава терапије ($p=0,001$) и историја фебрилних напада ($p=0,015$). Када је у питању варијабла учесталост епилептичких напада у протеклих годину дана, код оних који немају депресију, најфреквентнија категорија после категорије без напада је умерена учесталост напада, док код оних који имају присутне симптоме депресивности већи број испитаника има високу учесталост напада. Такође, статистички значајна разлика између групе депресивних и они који то нису се бележи у односу на варијаблу антиконвулзивна терапија.

Табела 27. Категорије депресивности (BDI-II скор) у односу на различите клиничке карактеристике болести.

Параметар	Депресија BDI-II		χ^2	p
	нема број (%)	има број (%)		
Дужина трајања епилепсије при уласку у студију				
<i>мање од 5 година</i>	30 (46,9 %)	21 (31,3 %)	3,321	,068
<i>дуже од 5 година</i>	34 (53,1 %)	46 (68,7 %)		
Учесталост епилептичких напада у протеклих годину дана				
<i>без напада</i>	32 (50,0 %)	27 (40,3 %)	17,064	,001
<i>ниска учесталост напада</i>	11 (17,2 %)	26 (38,8 %)		
<i>умерена учесталост напада</i>	17 (26,6 %)	4 (6,0 %)		
<i>висока учесталост напада</i>	4 (6,3 %)	10 (14,9 %)		
Број врста епилептичких напада				
<i>једна врста напада</i>	50 (78,1 %)	51 (76,1 %)	,075	,785
<i>више врста напада</i>	14 (21,9 %)	16 (23,9 %)		
Активност епилепсије				
<i>активна</i>	32 (50,0 %)	40 (59,7 %)	1,245	,265
<i>инактивна</i>	32 (50,0 %)	27 (40,3 %)		
Етиологија епилепсије				
<i>Идиопатска</i>	18 (28,1 %)	12 (17,9 %)	3,420	,181
<i>Криптогена</i>	24 (37,5 %)	22 (32,8 %)		
<i>Симптоматска</i>	22 (34,4 %)	33 (49,3 %)		
Антиконвулзивна терапија				
<i>Монотерапија</i>	57 (89,1 %)	48 (72,7 %)	5,582	,018
<i>Политерапија</i>	7 (10,9 %)	18 (27,3 %)		
Редовност узимања терапије				
<i>редовно</i>	61 (95,3 %)	62 (92,5 %)	,440	,507
<i>нередовно</i>	3 (4,7 %)	5 (7,5 %)		
Нежељена дејства				
<i>нема</i>	57 (89,1 %)	44 (65,7 %)	10,143	,001
<i>има</i>	7 (10,9 %)	23 (34,3 %)		
Присуство коморбидитета				
<i>не</i>	44 (68,8 %)	38 (56,7 %)	2,024	,155
<i>да</i>	20 (31,3 %)	29 (43,3 %)		
Хередитет епилепсија				
<i>не</i>	48 (75,0 %)	51 (76,1 %)	,022	,882
<i>да</i>	16 (25,0 %)	16 (23,9 %)		
Фебрилни напади				
<i>не</i>	60 (93,8 %)	53 (79,1 %)	5,924	,015
<i>да</i>	4 (6,3 %)	14 (20,9 %)		

Легенда: χ^2 – вредност Хи-квадрат теста, p-ниво – степен вероватноће, BDI-II – Беков инвентар депресије.

Прегледом Табеле 27 може се уочити да међу пацијентима који имају присутне симптоме депресивности значајно већи број њих има укључену политерапију у

односу на оне који немају симптоме депресивности. Када је у питању варијабла присуство нежељених дејстава лекова, може се уочити да код испитаника који имају присутне симптоме депресивности има значајно већи број оних који пријављују присуство нежељених дејстава лекова у односу на оне који нису клинички депресивни. Такође, у групи депресивних пацијената знатно је већи број оних који су имали историју фебрилних напада у односу на оне који немају присуство симптома депресивности.

Табела 28. Категорије депресивности (BDI-II скор) у односу на типове епилептичних напада.

Параметар	Депресија BDI- II		χ^2	n
	нема број (%)	има број (%)		
Једноставни фокални напади				
	не 36 (56,3 %)	29 (43,3 %)	2,201	,138
	да 28 (43,8 %)	38 (56,7 %)		
Комплексни фокални напади				
	не 45 (70,3 %)	36 (53,7 %)	3,813	,051
	да 19 (29,7 %)	31 (46,3 %)		
Једноставни фокални са секундарном генерализацијом				
	не 41 (64,1 %)	46 (68,7 %)	,310	,578
	да 23 (35,9 %)	21 (31,3 %)		
Комплексни фокални напади са секундарном генерализацијом				
	не 51 (79,7 %)	55 (82,1 %)	,122	,727
	да 13 (20,3 %)	12 (17,9 %)		
Једноставни фокални напади и комплексни фокални напади				
	не 62 (96,9 %)	61 (91,0 %)	1,940	,164
	да 2 (3,1 %)	6 (9,0 %)		
Једноставни фокални напади и комплексни фокални напади и секундарно генерализовани напади				
	не 63 (98,4 %)	57 (85,1%)	7,599	,006
	да 1 (1,6 %)	10 (14,9%)		
Миоклонизми				
	не 62 (96,9 %)	65 (97,0 %)	,002	,963
	да 2 (3,1 %)	2 (3,0 %)		
Секундарно генерализовани напади				
	не 27 (42,2 %)	24 (35,8 %)	,558	,455
	да 37 (57,8 %)	43 (64,2 %)		
Примарно генерализовани напади				
	не 44 (68,8 %)	54 (80,6 %)	2,438	,118
	да 20 (31,3 %)	13 (19,4 %)		

Легенда: χ^2 – вредност Хи-квадрат теста, p-ниво – степен вероватноће, BDI-II – Беков инвентар депресије.

Када су у питању различити типови епилептичних напада, као што се види из табеле 28, резултати примењених Хи-квадрат тестова показују да постоји статистички значајна разлика између пацијената који имају у односу на оне који немају присутне симптоме депресивности у следећим варијаблама: комплексни фокални напади ($p=0,051$) и комбинација једноставних фокалних напада, комплексних фокалних напада и секундарно генерализованих напада ($p=0,006$). Код оних који имају депресију у односу на оне који немају симптоме депресије бележи се значајно већи проценат оних који имају комплексне фокалне нападе, као и комбинацију једноставних фокалних напада, комплексних фокалних напада и секундарно генерализованих напада.

Када су у питању клиничке карактеристике болести, као што се види из табеле 29, резултати примењених Хи-квадрат тестова показују да постоји статистички значајна разлика између пацијената који имају у односу на оне који немају присутне симптоме депресивности мерених NDDI-E упитником у следећим варијаблама: присуству нежељених дејстава терапије ($p=0,000$) и гранично значајно у историји фебрилних напада ($p=0,058$). Када је у питању варијабла присуство нежељених дејстава, може се уочити да код испитаника који имају присутне клиничке симптоме депресије има значајно већи број оних који пријављују присуство нежељених ефеката лекова у односу на оне који нису клинички депресивни. Такође, у групи депресивних пацијената знатно је већи број оних који су имали историју фебрилних напада у односу на оне који немају присуство симптома депресивности (табела 29).

Табела 29. Категорије депресивности (NDDI-E скор) у односу на различите клиничке карактеристике болести.

Параметар	Депресија –NDDI-E		χ^2	n
	нема број (%)	има број (%)		
Дужина трајања епилепсије при уласку у студију				
<i>мање од 5 година</i>	44 (40,7 %)	7 (30,4 %)	,847	,357
<i>дуже од 5 година</i>	64 (59,3 %)	16 (69,6 %)		
Учесталост епилептичких напада у протеклих годину дана				
<i>без напада</i>	50 (46,3 %)	9 (39,1 %)	1,646	,649
<i>ниска учесталост напада</i>	28 (25,9 %)	9 (39,1 %)		
<i>умерена учесталост напада</i>	18 (16,7 %)	3 (13,0 %)		
<i>висока учесталост напада</i>	12 (11,1 %)	2 (8,7 %)		
Број врста епилептичких напада				
<i>једна врста напада</i>	83 (76,9 %)	18 (78,3 %)	,021	,884
<i>више врста напада</i>	25 (23,1 %)	5 (21,7 %)		
Активност епилепсије				
<i>активна</i>	58 (53,7 %)	14 (60,9 %)	,393	,531
<i>инактивна</i>	50 (46,3 %)	9 (39,1 %)		
Етиологија епилепсије				
<i>Идиопатска</i>	25 (23,1 %)	5 (21,7 %)	1,354	,508
<i>Криптогена</i>	40 (37,0 %)	6 (26,1 %)		
<i>Симптоматска</i>	43 (39,8 %)	12 (52,2 %)		
Антиконвулзивна терапија				
<i>Монотерапија</i>	89 (82,4 %)	16 (72,7 %)	1,103	,294
<i>Политерапија</i>	19 (17,6 %)	6 (27,3 %)		
Редовност узимања терапије				
<i>редовно</i>	101 (93,5 %)	22 (95,7 %)	,151	,698
<i>нередовно</i>	7 (6,5 %)	1 (4,3 %)		
Нежељена дејства				
<i>нема</i>	91 (84,3 %)	10 (43,5 %)	17,861	,000
<i>има</i>	17 (15,7 %)	13 (56,5 %)		
Присуство коморбидитета				
<i>не</i>	69 (63,9 %)	13 (56,5 %)	,440	,507
<i>да</i>	39 (36,1 %)	10 (43,5 %)		
Хередитет епилепсија				
<i>не</i>	80 (74,1 %)	19 (82,6 %)	,748	,387
<i>да</i>	28 (25,9 %)	4 (17,4 %)		
Фебрилни напади				
<i>не</i>	96 (88,9 %)	17 (73,9 %)	3,588	,058
<i>да</i>	12 (11,1 %)	6 (26,1 %)		

Легенда. χ^2 – вредност Хи-квадрат теста, p-ниво – степен вероватноће. NDDI-E – кратка скала за депресију код неуролошких поремећаја са епилепсијом.

Табела 30. Категорије депресивности (NDDI-E скор) у односу на типове епилептичких напада.

Параметар	Депресија NDDI-E		χ^2	n
	нема број (%)	има број (%)		
Једноставни фокални напади				
не	54 (50,0 %)	11 (47,8 %)	,036	,850
да	54 (50,0 %)	12 (52,2 %)		
Компликовани фокални напади				
не	67 (62,0 %)	14 (60,9 %)	,011	,917
да	41 (38,0 %)	9 (39,1 %)		
Једноставни фокални са секундарном генерализацијом				
не	71 (65,7 %)	16 (69,6 %)	,124	,724
да	37 (34,3 %)	7 (30,4 %)		
Комплексни фокални напади са секундарном генерализацијом				
не	88 (81,5 %)	18 (78,3 %)	,127	,721
да	20 (18,5 %)	5 (21,7 %)		
Једноставни фокални напади и комплексни фокални напади				
не	102 (94,4 %)	21 (91,3 %)	,326	,568
да	6 (5,6 %)	2 (8,7 %)		
Једноставни фокални напади и комплексни фокални напади и секундарно генерализовани напади				
не	100 (92,6 %)	20 (87,0 %)	,783	,376
да	8 (7,4 %)	3 (13,0 %)		
Миоклонизми				
не	104 (96,3 %)	23 (100 %)	,879	,349
да	4 (3,7 %)	0 (0 %)		
Секундарно генерализовани напади				
не	43 (39,8 %)	8 (34,8 %)	,202	,653
да	65 (60,2 %)	15 (65,2 %)		
Примарно генерализовани напади				
не	81 (75,0 %)	17 (73,9 %)	,012	,913
да	27 (25,0 %)	6 (26,1 %)		

Легенда. χ^2 – вредност Хи-квадрат теста, p-ниво – степен вероватноће, NDDI-E – кратка скала за депресију код неуролошких поремећаја са епилепсијом.

Када су у питању различити типови епилептичких напада, као што се види из табеле 30, резултати примењених Хи-квадрат тестова показују да не постоји статистички значајна разлика између пацијената који имају у односу на оне који немају присутне симптоме депресивности када је депресивност мерена NDDI-E упитником.

4.7 Потенцијални фактори ризика за депресивне симптоме код пацијената са епилепсијом у односу на социодемографске показатеље

Како би се испитали потенцијални фактори ризика за депресивне симптоме код пацијената са епилепсијом у односу на социодемографске показатеље (старост, пол, образовни ниво, радни статус, брачно стање, поседовање возачке дозволе), примењена је серија тестова за испитивање разлика између два независна узорка – *Студентов t-тест*. Када је величина подузорака била мала, примењене су адекватне непараметријске замене – непараметријске технике испитивања разлика између две групе *Mann-Whitney-ев U тест*. У табелама које следе приказане су вредности одговарајућих статистика, ниво значајности, као и медијане, те аритметичке средине (стандардне девијације) за сваку групу.

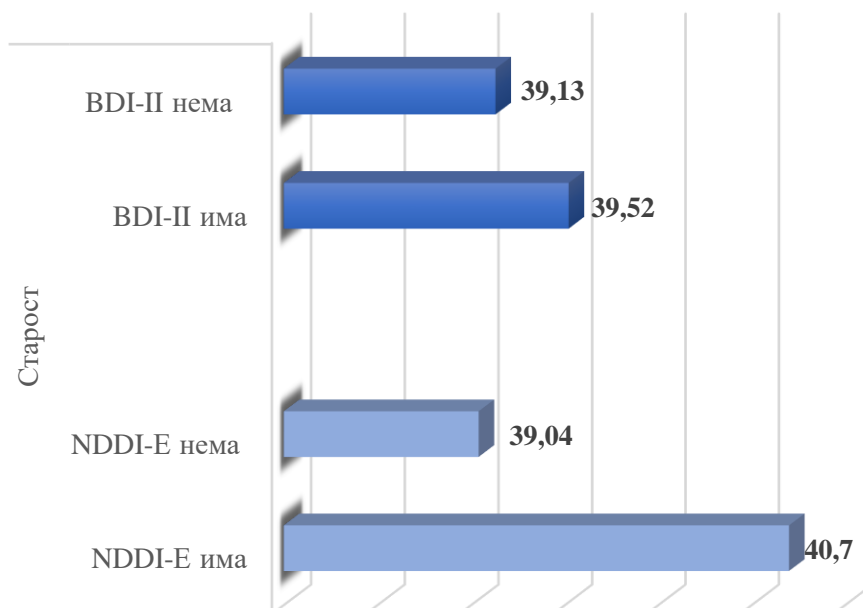
Табела 31. Депресивни симптоми и старост испитаника.

Параметри/ /варијабле	групе	АС	СД	М	t/U*	p-ниво
Старост	<i>BDI-II нема</i>	39,13	14,88	40,0	-,155 (129)	,877
	<i>BDI-II има</i>	39,52	14,39	36,0		
	<i>NDDI-E нема</i>	39,04	14,84	39,0	1122,0	,468
	<i>NDDI-E има</i>	40,70	13,49	39,0		

Легенда. АС – аритметичка средина, СД – стандардна девијација, М – медијана, t – вредност t-теста, U – вредности Mann-Whitney U теста, p ниво – степен вероватноће, BDI-II – Беков инвентар депресије, NDDI-E – кратка скала за депресију код неуролошких поремећаја са епилепсијом

Као што се види из табеле 31 резултати Студентовог t-теста и Mann-Whitney-евог U теста показују да се у просечној *Старости* две посматране групе испитаника (са и без депресије), не разликују статистички значајно. Ова разлика није значајна када се категорије депресивности формирају на основу било која од два параметра процене BDI-II и NDDI-E скорa. Вредности аритметичких средина се налазе представљене на графикону 16.

Графикон 16. Депресивни симптоми и старост испитаника.

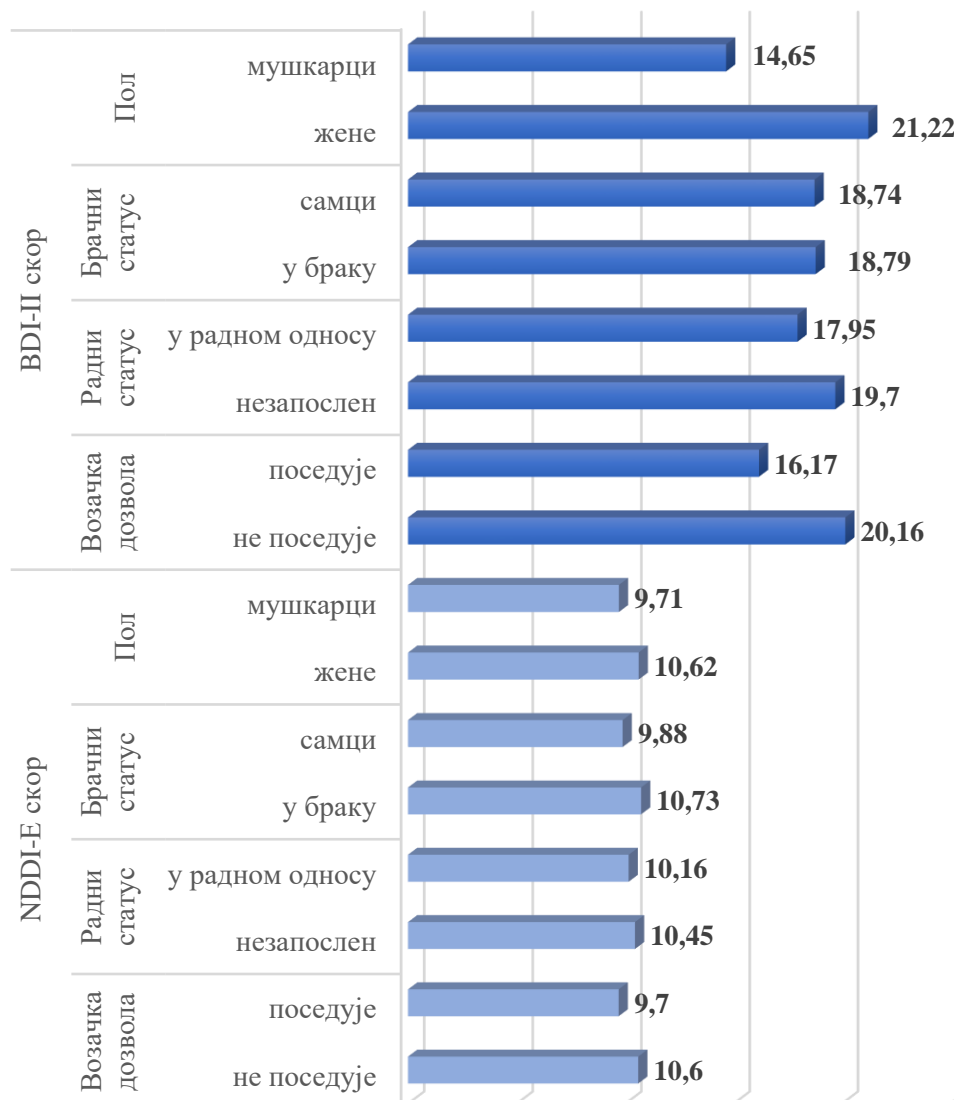


Табела 32. Депресивни симптоми, пол, брачни статус, радни статус, поседовање возачке дозволе.

Параметри/ /варијабле	групе	АС	СД	М	t-тест	p-ниво	
BDI-II скор	Пол	мушкарци	14,65	13,26	10,00	-2,522	,013
		жене	21,22	16,18	16,50	(129)	
	Брачни статус	самци	18,74	15,89	14,00	-,019	,985
		у браку	18,79	15,03	13,50	(129)	
	Радни статус	у радном односу	17,95	15,48	12,0	-,642	,522
		незапослен	19,70	15,46	16,0	(128)	
	Возачка дозвола	поседује	16,17	15,12	9,5	-1,418	,159
		не поседује	20,16	15,51	15,0	(129)	
NDDI-E скор	Пол	мушкарци	9,71	3,65	9,0	-1,322	,189
		жене	10,62	3,89	10,5	(129)	
	Брачни статус	самци	9,88	4,11	9,0	-1,264	,208
		у браку	10,73	3,44	11,0	(129)	
	Радни статус	у радном односу	10,16	3,70	10,0	-,425	,672
		незапослен	10,45	3,92	10,0	(129)	
	Возачка дозвола	поседује	9,70	3,78	9,0	-1,299	,196
		не поседује	10,60	3,82	10,0	(129)	

Легенда: АС – аритметичка средина. СД – стандардна девијација. М – медијана. t – вредност t теста. U – вредности Mann-Whitney U теста. p-ниво – степен вероватноће. BDI-II – Беков инвентар депресије. NDDI-E – кратка скала за депресију код неуролошких поремећаја са епилепсијом.

Графикон 17. Депресивни симптоми, пол, брачни статус, радни статус, поседовање возачке дозволе.



Као што се види из табеле 32, резултати *t*-теста показују да се вредности аритметичких средина на скоровима депресивности мерених BDI-II упитником и NDDI-E упитником, за готово све социодемографске варијабле не разликују статистички значајно. Статистички значајна разлика се бележи једино у просечном скору депресије, мереном преко BDI-II упитника, између мушкараца и жена. Прегледом табеле 32 и графикана 17, са аритметичким срединама се може видети да жене постижу виши просечни скор на BDI-II упитнику у односу на мушкарце.

Табела 33. Депресивни симптоми и ниво образовања.

Параметри		АС	СД	М	<i>t</i> -тест	<i>p</i> -ниво
BDI-II скор Образовни ниво	Основна школа и ниже	18,84	15,18	16,00		
	Средња школа (студенти, ђаци)	19,91	16,37	15,00	1,104	,576
	Виша, висока школа	15,71	12,87	10,00		
NDDI-E скор Образовни ниво	Основна школа и ниже	11,84	3,50	11,00		
	Средња школа (студенти, ђаци)	10,17	3,92	9,00	4,999	,082
	Виша, висока школа	9,61	3,55	9,00		

Легенда. АС – аритметичка средина, СД – стандардна девијација, М – медијана, *t* – вредност *t*-теста, *p*-ниво – степен вероватноће, BDI-II – Беков инвентар депресије, NDDI-E – кратка скала за депресију код неуролошких поремећаја са епилепсијом.

Графикон 18. Депресивни симптоми и ниво образовања.



Као што се види из табеле 33, резултати *t*-теста показују да се вредности аритметичких средина на скоровима депресивности мерених BDI-II упитником и NDDI-E упитником, за варијаблу образовни ниво статистички значајно не разликују.

Хи-квадрат тестови

Како би се испитале разлике између пацијената који имају у односу на оне који немају присутне симптоме депресивности (на BDI- II упитнику, а затим и на NDDI-E упитнику) у односу на социодемографске карактеристике, примењен је низ Хи-квадрат тестова за независне узорке. Резултати су приказани на табели која следи.

Табела 34. Категорије депресивности у односу на различите социодемографске показатеље – BDI-II.

Параметар	Депресија -BDI-II		χ^2	p	
	нема број (%)	има број (%)			
Пол					
	<i>мушкарци</i>	29 (45,3 %)	20 (29,9 %)	3,342	,068
	<i>жене</i>	35 (54,7 %)	47 (70,1 %)		
Брачни статус					
	<i>самци</i>	33 (51,6 %)	36 (53,7 %)	,062	,804
	<i>у браку</i>	31 (48,4 %)	31 (46,3 %)		
Образовни ниво					
	<i>Основна школа и ниже</i>	9 (14,1 %)	10 (14,9 %)	,127	,938
	<i>Средња школа (студенти, ђаци)</i>	39 (60,9 %)	42 (62,7 %)		
	<i>Виша, висока школа</i>	16 (25,0 %)	15 (22,4 %)		
Радни статус					
	<i>у радном односу</i>	32 (50,8 %)	29 (43,3 %)	,735	,391
	<i>незапослен</i>	31 (49,2 %)	38 (56,7 %)		
Возачка дозвола					
	<i>поседује</i>	25 (39,1 %)	21 (31,3 %)	,856	,355
	<i>не поседује</i>	39 (60,9 %)	46 (68,7 %)		

Легенда. χ^2 – вредност Хи-квадрат теста, p-ниво – степен вероватноће, BDI-II – Беков инвентар депресије.

Када су у питању социодемографски подаци, као што се види из табеле 34, резултати примењених Хи-квадрат тестова показују да у односу на све варијабле из ове групе не постоји статистички значајна разлика између депресивних испитаника и оних који нису депресивни, када је депресивност процењивана путем BDI-II скорa.

Табела 35. Категорије депресивности у односу на различите социодемографске показатеље – NDDI-E.

Параметар	Депресија -NDDI-E		χ^2	p
	нема број (%)	има број (%)		
Пол				
мушкарци	42 (38,9 %)	7 (30,4 %)	,579	,447
жене	66 (61,1 %)	16 (69,6 %)		
Брачни статус				
самци	56 (51,9 %)	13 (56,5 %)	,166	,684
у браку	52 (48,1 %)	10 (43,5 %)		
Образовни ниво				
Основна школа и ниже	14 (13,0 %)	5 (21,7 %)	2,388	,303
Средња школа (студенти, ђаци)	66 (61,1 %)	15 (65,2 %)		
Виша, висока школа	28 (25,9 %)	3 (13,0 %)		
Радни статус				
у радном односу	52 (48,6 %)	9 (39,1 %)	,681	,409
незапослен	55 (51,4 %)	14 (60,9 %)		
Возачка дозвола				
поседује	40 (37,0 %)	6 (26,1 %)	,998	,318
не поседује	68 (63,0 %)	17 (73,9 %)		

Легенда: χ^2 – вредност Хи-квадрат теста, p-ниво – степен вероватноће, NDDI-E – кратка скала за депресију код неуролошких поремећаја са епилепсијом.

Када су у питању социодемографски подаци, као што се види из табеле 35, резултати примењених Хи-квадрат тестова показују да у односу на све варијабле из ове групе не постоји статистички значајна разлика између депресивних испитаника и оних који нису депресивни, када је депресивност процењивана путем NDDI-E скорa.

4.8 Потенцијални фактори ризика за суицидално понашање код пацијената са епилепсијом у односу на клиничке карактеристике болести

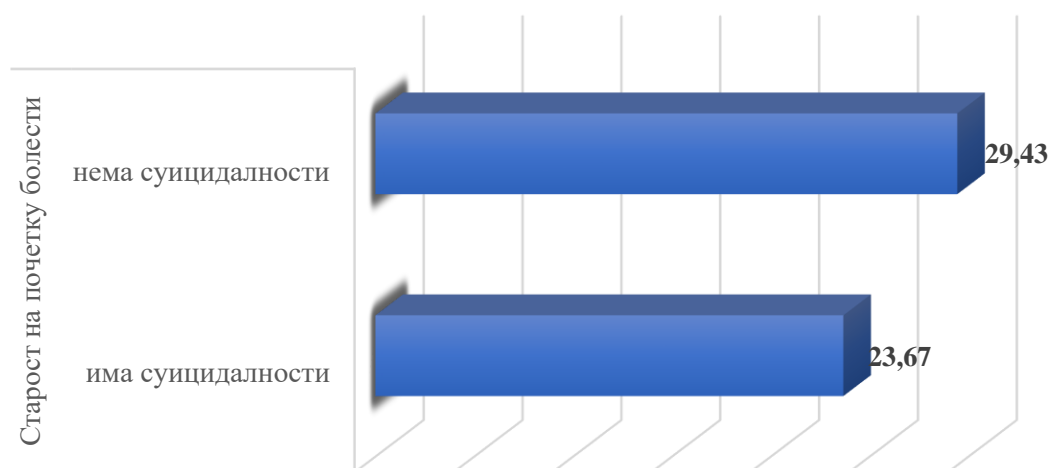
Како би се испитало да ли се пацијенти који имају и они који немају ризик за суицидално понашање разликују у просечној старости на почетку болести примењен је *Mann-Whitney-ев U тест*. У табели која следи приказане су вредности одговарајућих статистика, ниво значајности, као и медијане, те аритметичке средине (стандардне девијације) за сваку групу.

Табела 36. Суицидално понашање и старост на почетку болести.

	Суицидално понашање	АС	СД	М	U тест	p-ниво
Старост на почетку болести	нема	29,43	17,37	25,0	1034,5	,138
	има	23,67	15,68	19,0		

Легенда. АС – аритметичка средина, СД – стандардна девијација, М – медијана. U – вредност *Mann-Whitney-ев U теста*, p-ниво – степен вероватноће.

Графикон 19. Суицидалне мисли и старост на почетку болести.



Као што се види из табеле 36 резултати *t*-теста и *Mann-Whitney-евог U* теста показују да се у просечној *Старости на почетку болести* две посматране групе испитаника (са и без суицидалности), не разликују статистички значајно. Вредности аритметичких средина се налазе представљене на графикону 19.

Хи-квадрат тестови

Како би се испитали потенцијални фактори ризика за суицидално понашање код пацијената са епилепсијом у односу на клиничке карактеристике болести (узраст на почетку болести, дужина трајања болести, број врста епилептичних напада, активност епилепсије, учесталост епилептичних напада, врста епилептичних напада, етиологија епилепсије, антиконвулзивна терапија, редовност узимања терапије, нежељена дејства, присуство коморбидитета, хередитет за епилепсију и постојање ранијих фебрилних напада), као и хередитет за суицид, раније суицидалне идеације, раније покушаје суицида, актуелну депресивност, ранију историју депресивности, од раније антидепресивна терапија, актуелна антидепресивна терапија), примењен је низ Хи-квадрат тестова за независне узорке. Резултати су приказани табелама које следе.

Табела 37. Категорије суицидалности у односу на различите клиничке показатеље.

Параметар	Суицидално понашање		χ^2	<i>p</i> -ниво
	нема број (%)	има број (%)		
Дужина трајања епилепсије при уласку у студију				
<i>мање од 5 година</i>	43 (40,2 %)	8 (33,3 %)	,387	,534
<i>дуже од 5 година</i>	64 (59,8 %)	16 (66,7 %)		
Учесталост епилептичних напада у протеклих годину дана				
<i>без напада</i>	49 (45,8 %)	10 (41,7 %)	,662	,882
<i>ниска учесталост напада</i>	29 (27,1 %)	8 (33,3 %)		
<i>умерена учесталост напада</i>	18 (16,8 %)	3 (12,5 %)		
<i>висока учесталост напада</i>	11 (10,3 %)	3 (12,5 %)		
Број врста епилептичних напада				
<i>једна врста напада</i>	83 (77,6 %)	18 (75 %)	,073	,787
<i>више врста напада</i>	24 (22,4 %)	6 (25 %)		

Параметар	Суицидално понашање		χ^2	<i>p</i> -ниво
	нема број (%)	има број (%)		
Активност епилепсије				
<i>активна</i>	58 (54,2 %)	14 (58,3 %)	,135	,713
<i>инактивна</i>	49 (45,8 %)	10 (41,7 %)		
Етиологија епилепсије				
<i>Идиопатска</i>	24 (22,4 %)	6 (25 %)	1,362	,506
<i>Криптогена</i>	40 (37,4 %)	6 (25 %)		
<i>Симптоматска</i>	43 (40,2 %)	12 (50 %)		
Антиконвулзивна терапија				
<i>Монотерапија</i>	91 (85 %)	14 (60,9 %)	7,124	,008
<i>Политерапија</i>	16 (15 %)	9 (39,1 %)		
Редовност узимања терапије				
<i>редовно</i>	100 (93,5 %)	23 (95,8 %)	,193	,661
<i>нередовно</i>	7 (6,5 %)	1 (4,2 %)		
Нежељена дејства				
<i>нема</i>	91 (85 %)	10 (41,7 %)	20,893	,000
<i>има</i>	16 (15 %)	14 (58,3 %)		
Присуство коморбидитета				
<i>не</i>	69 (64,5 %)	13 (54,2 %)	,892	,345
<i>да</i>	38 (35,5 %)	11 (45,8 %)		
Хередитет епилепсија				
<i>не</i>	79 (73,8 %)	20 (83,3 %)	,959	,328
<i>да</i>	28 (26,2 %)	4 (16,7 %)		
Фебрилни напади				
<i>не</i>	96 (89,7 %)	17 (70,8 %)	5,899	,015
<i>да</i>	11 (10,3 %)	7 (29,2 %)		
Хередитет за суицид				
<i>не</i>	98 (91,6 %)	21 (87,5 %)	,394	,530
<i>да</i>	9 (8,4 %)	3 (12,5 %)		
Раније суицидалне мисли				
<i>не</i>	93 (86,9 %)	13 (54,2 %)	13,615	,000
<i>да</i>	14 (13,1 %)	11 (45,8 %)		
Ранији суицидални покушаји				
<i>не</i>	105 (98,1 %)	20 (83,3 %)	9,822	,002
<i>да</i>	2 (1,9 %)	4 (16,7 %)		
Актуелна депресивност				
<i>не</i>	64 (59,8 %)	0 (0 %)	28,068	,000
<i>да</i>	43 (40,2 %)	24 (100 %)		
Ранија депресивност				
<i>не</i>	83 (77,6 %)	9 (37,5 %)	15,054	,000
<i>да</i>	24 (22,4 %)	15 (62,5 %)		
Актуелна антидепресивна терапија				
<i>не</i>	95 (88,8 %)	12 (50 %)	19,706	,000
<i>да</i>	12 (11,2 %)	12 (50 %)		
Ранија антидепресивна терапија				
<i>не</i>	93 (86,9 %)	12 (50 %)	16,793	,000
<i>да</i>	14 (13,1 %)	12 (50 %)		

Легенда. χ^2 – вредност Хи-хвadrat теста, *p*-ниво – степен вероватноће

Када су у питању клиничке карактеристике болести, као што се види из табеле 37, резултати примењених Хи-квадрат тестова показују да постоји статистички значајна разлика између пацијената који имају у односу на оне који немају ризик за суицидално понашање у следећим варијаблама: антиконвулзивна терапија ($p=0,008$); присуство нежељених дејстава терапије ($p=0,000$), историја фебрилних напада ($p=0,015$), као и следећим варијаблама: раније суицидалне мисли ($p=0,000$), ранији покушаји суицида ($p=0,002$), актуелна депресивност ($p=0,000$), ранија депресивности ($p=0,000$), ранија антидепресивна терапија ($p=0,000$), актуелна антидепресивна терапија ($p=0,000$). Статистички значајна разлика између групе суицидалних и они који то нису се бележи у односу на варијаблу антиконвулзивна терапија. Прегледом Табеле 37 се може уочити да међу пацијентима који имају суицидални ризик значајно већи број њих има укључену политерапију у односу групу пацијената који тај ризик немају. Када је у питању варијабла присуство нежељених дејстава, може се уочити да код испитаника који имају присутне симптоме депресивности има значајно већи број оних који пријављују присуство нежељених ефеката лекова у односу на оне који нису суицидални. Такође, у групи суицидалних пацијената знатно је већи број оних који су имали историју фебрилних напада у односу на оне који немају присуство суицидалности. Прегледом табеле 37, се може уочити да међу пацијентима који су суицидални је значајно већи проценат оних коју су испољавали раније суицидално понашање, имали раније дијагностиковану депресивност, узимали раније антидепресиве, као и оних који су актуелно депресивни и актуелно лечени.

Табела 38. Суицидално понашање и типови епилептичких напада.

Параметар	Суицидално понашање		χ^2	p-nivo
	нема број (%)	има број (%)		
Једноставни фокални напади				
	не 52 (48,6 %)	13 (54,2 %)	,243	,622
	да 55 (51,4 %)	11 (45,8 %)		
Компликовани фокални напади				
	не 68 (63,6 %)	13 (54,2 %)	,732	,392
	да 39 (36,4 %)	11 (45,8 %)		
Једноставни фокални са секундарном генерализацијом				
	не 68 (63,6 %)	19 (79,2 %)	2,143	,143
	да 39 (36,4 %)	5 (20,8 %)		
Комплексни фокални напади са секундарном генерализацијом				
	не 88 (82,2 %)	18 (75 %)	,666	,414
	да 19 (17,8 %)	6 (25 %)		
Једноставни фокални напади и комплексни фокални напади				
	не 101 (94,4 %)	22 (91,7 %)	,254	,614
	да 6 (5,6 %)	2 (8,3 %)		
Једноставни фокални напади и комплексни фокални напади и секундарно генерализовани напади				
	не 100 (93,5 %)	20 (83,3 %)	2,612	,106
	да 7 (6,5 %)	4 (16,7 %)		
Миоклонизми				
	не 104 (97,2 %)	23 (95,8 %)	,123	,726
	да 3 (2,8 %)	1 (4,2 %)		
Секундарно генерализовани напади				
	не 42 (39,3 %)	9 (37,5 %)	,025	,874
	да 65 (60,7 %)	15 (62,5 %)		
Примарно генерализовани напади				
	не 81 (75,7 %)	17 (70,8 %)	,246	,620
	да 26 (24,3 %)	7 (29,2 %)		

Легенда. χ^2 – вредност Хи-квадрат теста, p-ниво – степен вероватноће.

Када су у питању различити типови епилептичких напада, као што се види из табеле 38, резултати примењених Хи-квадрат тестова показују да не постоји статистички значајна разлика између пацијената који имају у односу на оне који немају присутне симптоме суицидалности.

4.9 Потенцијални фактори ризика за суицидално понашање код пацијената са епилепсијом у односу на социодемографске показатеље

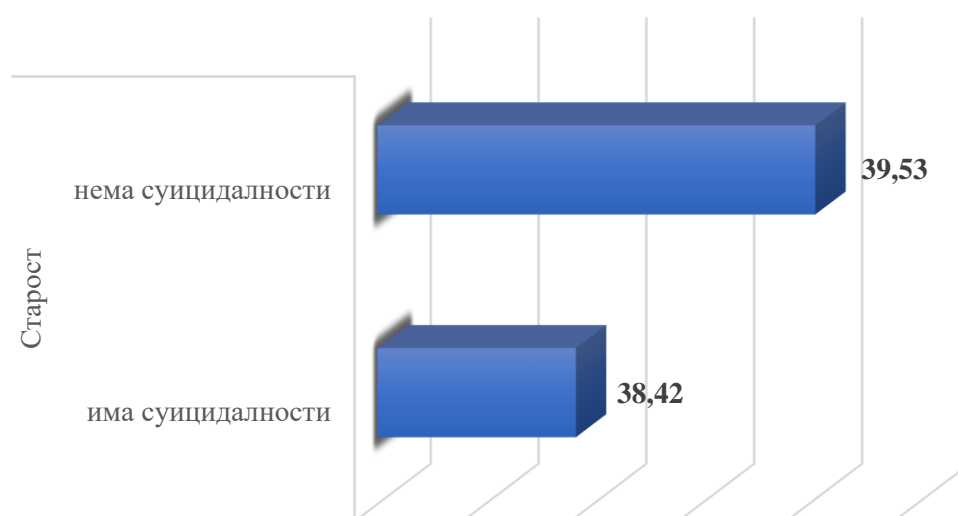
Како би се испитало да ли се пацијенти који имају и они који немају ризик за суицидално понашање разликују у просечној старости примењен је *Mann-Whitney-ев U тест*. У табели која следи приказане су вредности одговарајућих статистика, ниво значајности, као и медијане, те аритметичке средине (стандардне девијације) за сваку групу.

Табела 39. Суицидално понашање и просечна старост испитаника.

	Суицидално понашање	АС	СД	М	U тест	p-ниво
Старост	нема	39,53	14,68	40,0	1247,5	,828
	има	38,42	14,38	31,0		

Легенда: АС – аритметичка средина, СД – стандардна девијација, М – медијана, U – вредност *Mann-Whitney-ев U теста*, p-ниво – степен вероватноће.

Графикон 20. Суицидално понашање и просечна старост испитаника.



Као што се види из табеле 39 резултати *Mann-Whitney-евог U теста* показују да се у просечној старости две посматране групе испитаника (са и без ризика за суицидалност), не разликују статистички значајно. Вредности аритметичких средина се налазе представљене на графикону 20.

Хи-квадрат тестови

Како би се испитали потенцијални фактори ризика за суицидално понашање код пацијената са епилепсијом у односу на социодемографске показатеље (пол, радни статус, брачно стање, поседовање возачке дозволе), примењен је низ Хи-квадрат тестова за независне узорке. Резултати су приказани у табелама које следе.

Табела 40. Категорије суицидалности у односу на различите социодемографске показатеље.

Параметар	Суицидалност		χ^2	p-ниво
	нема број (%)	има број (%)		
Пол				
мушкарци	43 (40,2 %)	6 (25,0 %)	1,931	,165
жене	64 (59,8 %)	18 (75,0 %)		
Брачни статус				
самци	54 (50,5 %)	15 (62,5 %)	1,139	,286
у браку	53 (49,5 %)	9 (37,5 %)		
Образовни ниво				
Основна школа и ниже	17 (15,9 %)	2 (8,3 %)	2,203	,332
Средња школа (студенти, ђаци)	63 (58,9 %)	18 (75 %)		
Виша, висока школа	27 (25,2 %)	4 (16,7 %)		
Радни статус				
у радном односу	51 (48,1 %)	10 (41,7 %)	,327	,568
незапослен	55 (51,9 %)	14 (58,3 %)		
Возачка дозвола				
поседује	38 (35,5 %)	8 (33,3 %)	,041	,840
не поседује	69 (64,5 %)	16 (66,7 %)		

Легенда: χ^2 – вредност Хи-квадрат теста, p-ниво – степен вероватноће.

Као што се види из табеле 40, резултати примењених Хи-квадрат тестова показују да, када су у питању социодемографске варијабле не постоји статистички значајна разлика између пацијената који су у суицидалном ризику у односу на оне који нису у ризику за суицидално понашање.

4.10 Утицај анксиозних обележја на појаву суицидалног понашања код депресивних пацијената са епилепсијом

Да би се утврдило да ли присуство анксиозних обележја доприноси настанку суицидалног понашања код депресивних пацијената са епилепсијом, примењене су непараметријске технике испитивања разлика између две групе Mann-Whitney-ev U тест. У табели која следи приказане су вредности одговарајућих статистика, ниво значајности, као и медијане, те аритметичке средине (стандардне девијације) за сваку групу.

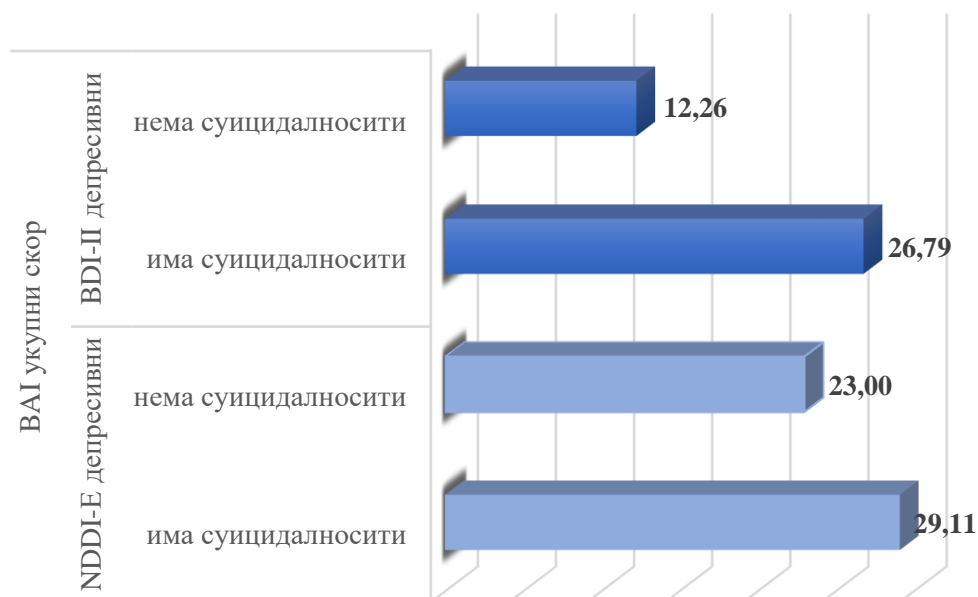
Mann -Whitneyev U тест

Табела 41. Утицај анксиозних обележја на појаву суицидалног понашања код депресивних пацијената са епилепсијом.

Параметар	Суицидалност	АС	СД	М	U	<i>p</i> -ниво
BAI укупни скор	<i>BDI-II</i>	нема	12,26	8,93	9,0	175,0 ,000
	депресивни	има	26,79	12,02	28,0	
	<i>NDDI-E</i>	нема	23,00	9,92	19,0	30,5 ,279
	депресивни	има	29,11	12,53	32,5	

Легенда: АС – аритметичка средина, СД – стандардна девијација, М – медијана, U – вредност Mann-Whitney-ev U теста, *p*-ниво – степен вероватноће, BAI – Беков инвентар анксиозности, BDI-II – Беков инвентар депресије, NDDI-E – кратка скала за депресију код неуролошких поремећаја са епилепсијом.

Графикон 21. Утицај анксиозних обележја на појаву суицидалног понашања код депресивних пацијената са епилепсијом мерених BDI-II и NDDI-E упитницима.



Као што се види из табеле 41. резултати Mann-Whitneyev U теста показују да се у групи депресивних пацијената (према BDI-II скору) разлике у просечним скоровима на скали анксиозности BAI статистички значајно разликују између оних који јесу и оних који нису у ризику за суицидално понашање. Као што се види из табеле 41 и графикону 21, испитаници који имају присутан суицидални ризик наводе израженије симптоме анксиозности у односу на оне који тај ризик немају. С друге стране, када је депресивност процењена NDDI-E упитником, не бележи се статистички значајна веза присуства суицидалности и симптома анксиозности.

4.11 Утицај депресивних симптома и суицидалног понашања на квалитет живота пацијената са епилепсијом

Pearson-ови коефицијенти линеарне корелације

Како би се утврдило да ли постоји повезаност домена квалитета живота упитника QOLIE-31 и различитих мера депресивности (BDI-II и NDDI-E скорова), примењен је Pearson-ов коефицијент линеарне корелације.

Табела 42. Повезаност скорова на субскалама и укупном скору QOLIE-31 и симптома депресивности мерених BDI-II и NDDI-E скалом.

Домени QOLIE-31	Депресивност	
	BDI-II укупни скор	NDDI-E укупни скор
Забринутост због напада	-,546**	-,566**
Укупан квалитет живота	-,623**	-,694**
Емоционално благостање	-,797**	-,731**
Енергија-Замор	-,732**	-,644**
Сазнајне способности/функције	-,655**	-,631**
Ефекат лекова	-,387**	-,375**
Социјална функционалност	-,636**	-,595**
Укупни скор	-,836**	-,799**

*** $p < ,001$, ** $p < ,01$, * $p < ,05$

Легенда. QOLIE-31 – За епилепсију специфичан упитник о квалитету живота BDI-II – Беков инвентар депресије. NDDI-E – Кратка скала за депресију код неуролошких поремећаја са епилепсијом.

Као што се види из табеле 42 када је у питању веза између мера депресивности изражених скоровима на два упитника BDI-II и NDDI-E и домена квалитета живота, као и укупног скор на упитнику QOLIE-31, све добијене корелације су статистички значајне и крећу се у интервалу од умерених до високих ($p = -0,375$ до $-0,836$) по интензитету, при чему су све добијене везе негативног смера. Оваква веза између варијабли упућује да је виши ниво депресивности праћен нижим квалитетом живота, будући да је скала квалитета живота усмерена тако да виши скорови одговарају вишем квалитету живота. Највише појединачне корелације обе мере депресивности бележе

се са укупним скором квалитета живота и доменом Емоционалног благостања, док се корелације најнижег интензитета бележе са доменом Ефекат лекова.

Mann-Whitneyev U тестови за независне узорке

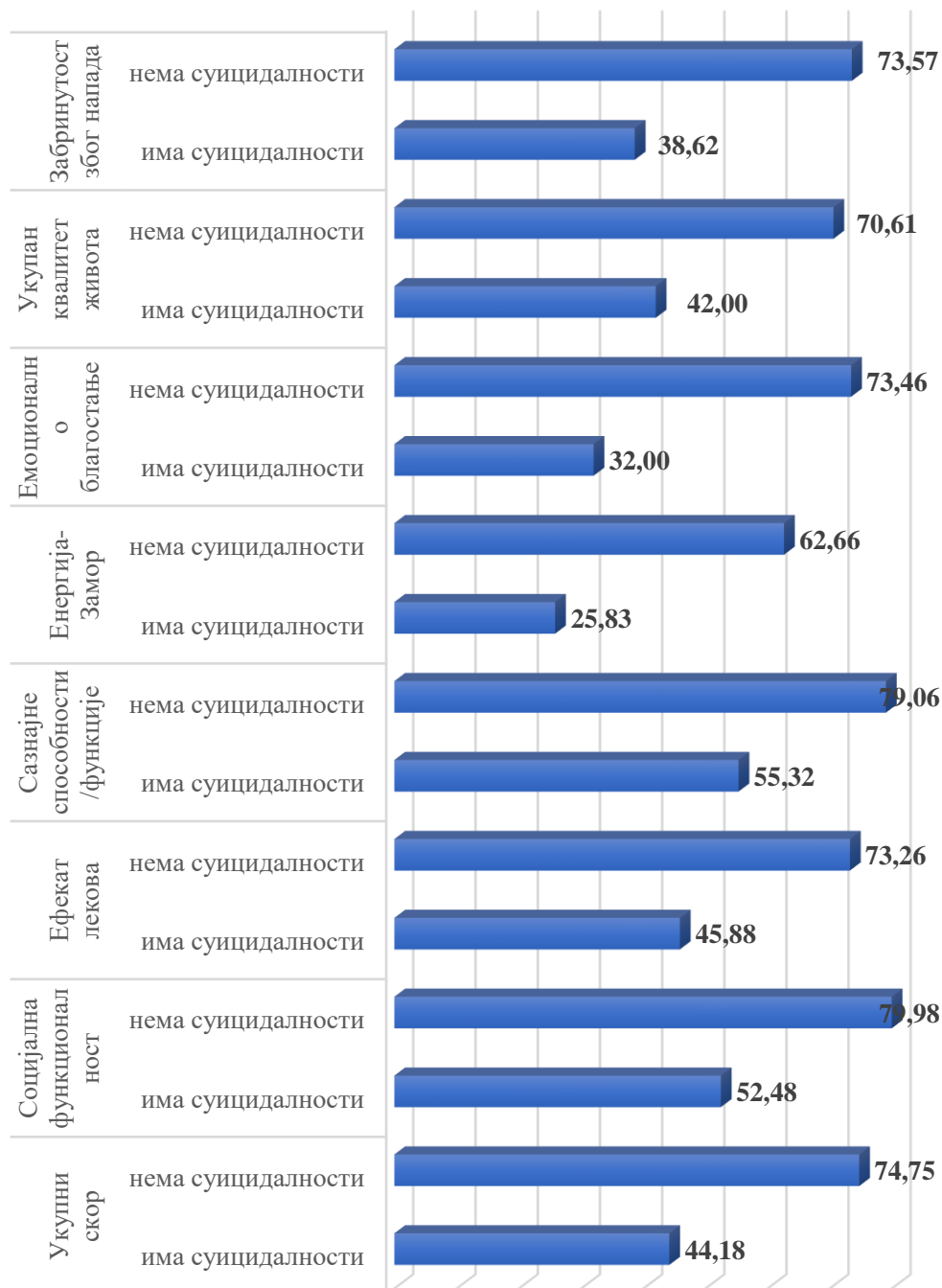
Табела 43. Значајност модела медијане, аритметичке средине и стандардне девијације за сваку групу.

Домени QOLIE-31	Суицидалност	АС	СД	М	U	<i>p</i> -ниво
Забринутост због напада	нема	73,57	24,02	76,68	468,5	,000
	има	38,62	29,15	34,50		
Укупан квалитет живота	нема	70,61	16,96	77,50	271,0	,000
	има	42,00	18,91	42,50		
Емоционално благостање	нема	73,46	18,76	80,00	181,5	,000
	има	32,00	18,04	26,00		
Енергија-Замор	нема	62,66	20,23	65,00	228,5	,000
	има	25,83	15,08	20,00		
Сазнајне способности/функције	нема	79,06	20,87	83,61	593,5	,000
	има	55,32	26,18	54,04		
Ефекат лекова	нема	73,26	25,37	80,57	667,5	,001
	има	45,88	34,35	44,43		
Социјална функционалност	нема	79,98	21,51	87,00	487,0	,000
	има	52,48	23,95	55,00		
Укупни скор	нема	74,75	14,58	78,20	225,5	,000
	има	44,18	16,60	44,35		

Легенда: АС – аритметичка средина, СД – стандардна девијација, М – медијана, U – вредност Mann-Whitney-ев U теста, *p*-ниво – степен вероватноће, QOLIE-31 – За епилепсију специфичан упитник о квалитету живота.

Као што се види из табеле 43 резултати примењеног Mann-Whitney-евог U теста показују да се две посматране групе испитаника (са и без ризика за суицидално понашање), разликују значајно статистички у просечним вредностима на свим доменима и укупном скору упитника Квалитета живота QOLIE-31. Прегледом табеле 43 и графика 21, са аритметичким срединама се може запазити да како на свим доменима, тако и укупном скору, испитаници који су у ризику са суицидално понашање показују ниже скорове, тј. извештају о слабијем квалитету живота у односу на оне који немају ризик за суицидално понашање.

Графикон 22. Повезаност скорова на субскалама и укупном скору QOLIE-31 и суицидалног понашања.



4.12 Предиктори депресивних симптома и суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом-бинарна логистичка регресија

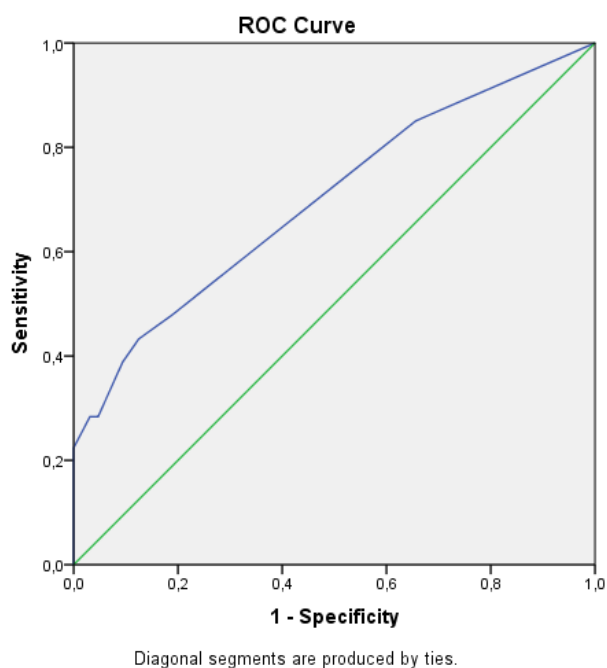
Последњи корак у обради резултата била је провера које клиничке и социодемографске варијабле најбоље предвиђају депресивност и суицидалност пацијената са епилепсијом. У ту сврху су спроведене три логистичке регресије. Група предиктора је варијирала у складу са претходно спроведеним униваријантим анализама, док су критеријуми били редом (има/нема депресивности према BDI-II скору, има/нема симптома велике депресије према NDDI-E скору и има/нема суицидалности према C-SSRS скали). Коришћен је Stepwise приступ (Backward Elimination Wald).

Тест коначног модела у односу на нулти показао се статистички значајан ($\chi^2(4) = 22,456$, $p < 0,001$, Nagelkerke $R^2 = 0,212$) па се може рећи да модел значајно доприноси предвиђању исхода депресивности. Модел је сагласан са подацима $\chi^2(3) = 0,908$, $p = 0,823$. Успешност предвиђања на основу модела је 64 %. На основу Валдовога показатеља као статистички значајни предиктори показали су се: постојање Нежељених дејстава антиконвулзивне терапије ($p = 0,034$), (OR=3,01; 95 % CI:1,09–8,32), постојање Фебрилних напада у анамнези ($p = 0,038$), (OR=3,75; 95 % CI:1,07–13,11), а као гранично значајни се издвајају Пол ($p = 0,055$), (OR=2,16; 95 % CI:0,984–4,73), и постојање следеће комбинације Једноставних фокалних + комплексних фокалних + ГТК напада ($p = 0,073$), (OR=7,32; 95 % CI:0,830–64,59). Дакле, женски пол, присутна анамнеза фебрилних напада, постојање нежељених дејстава антиконвулзивних лекова, као и комбинација једноставних фокалних+комплексних фокалних+ ГТК напада повећавају ризик за депресивност. Површина испод ROC кривуље износи AUC=0,699, $p < 0,001$ – што показује како тестирани, коначни, модел добро доприноси предвиђању припадности групи депресивних у односу на групу оних који нису депресивни (Табела 44, Графикон 23).

Табела 44. Резултати бинарне логистичке регресијске анализе при предвиђању припадности групи депресивних или групи пацијената који немају депресију (*BDI-II*) – значајност модела и парцијални допринос предиктора.

Предиктори	B	(S.E.)	Wald	p ниво	Exp(B)/ OR	95 % интервал поверења	
						Доња граница	Горња граница
Пол (1)	,879	,415	4,493	,034	2,41	1,07	5,43
Учесталост напада	,028	,194	,020	,886	1,03	,702	1,51
Комплексни фокални напади (1)	,516	,447	1,331	,249	1,68	,697	4,02
Корак 1 Једност.фокални +компл.фокални +сГТК (1)	1,53	1,17	1,711	,191	4,63	,466	45,94
Антиепилептичка терапија (1)	,263	,626	,176	,675	1,30	,381	4,44
Нежељена дејства (1)	1,06	,567	3,514	,061	2,90	,953	8,80
Фебрилни напади(1)	1,34	,655	4,215	,040	3,84	1,06	13,85
Константа	-1,26	,570	4,891	,027	,284		
$\chi^2 = 24,285$ df = 7; p = 0,001 Nagelkerke R2 = 0,227							
Пол (1)	,769	,401	3,685	<u>,055</u>	2,16	,984	4,73
Корак 4 Једност.фокални +компл.фокални +сГТК (1)	1,99	1,111	3,211	<u>,073</u>	7,32	,830	64,59
Нежељена дејства (1)	1,10	,519	4,508	,034	3,01	1,09	8,32
Фебрилни напади (1)	1,32	,638	4,293	,038	3,75	1,07	13,11
Константа	-,946	,348	7,375	,007	,388		
$\chi^2 = 22,456$; df = 4; p = 0,000 Nagelkerke R2 = 0,212							

* B = нестандардизирани коефицијенти предикторских варијабли; Exp(B)/OR = прогностичке вредности за сваки предиктор; 95 % C.I. за Exp(B)/OR = 95 % интервали поузданости за прогностичке вредности сваког предиктора.

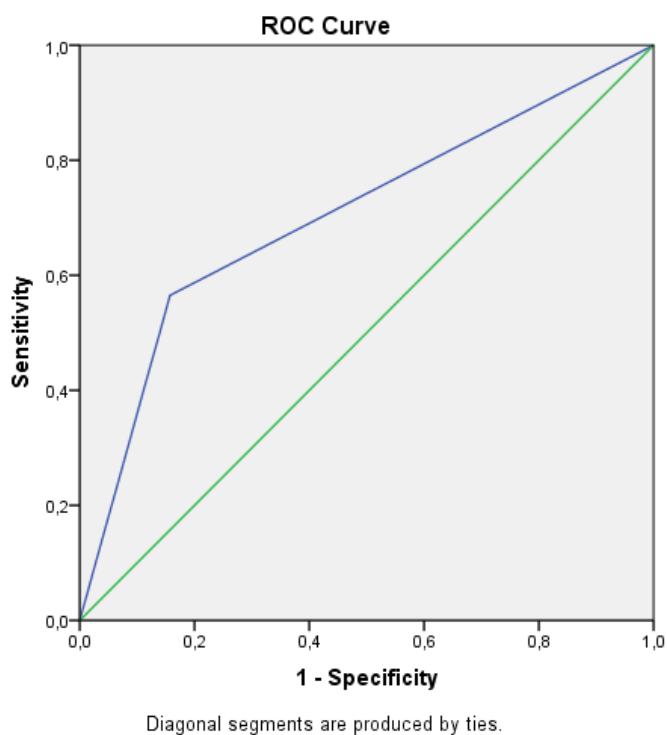
Графикон 23. ROC крива новог модела предикције депресивности (BDI-II).**Табела 45.** Резултати бинарне логистичке регресијске анализе при предвиђању припадности групи депресивних или групи пацијената који немају велику депресију (NDDI-E) –значајност модела и парцијални допринос предиктора.

Предиктори	B	(S.E.)	Wald	p ниво	Exp(B)/ OR	95 % интервал поверења	
						Доња граница	Горња граница
Корак 1. Нежељена дејства (1) Фебрилни напади (1) Коморбидитети (1) Антиепилептичка терапија (1) Константа	2,12	,605	12,31	,000	8,36	2,55	27,38
	,737	,658	1,26	,262	2,09	,576	7,59
	,487	,526	,857	,355	1,63	,580	4,56
	-,608	,695	,766	,381	,544	,139	2,13
	-2,47	,439	31,76	,000	,084		
$\chi^2 = 16,579$; $df = 4$; $p = 0,002$ Nagelkerke $R^2 = 0,200$							
Корак (1) Нежељена дејства (1) Константа	1,86	,503	13,666	,000	6,42	2,40	17,22
	-2,21	,333	43,937	,000	,110		
$\chi^2 = 13,650$; $df = 1$; $p = 0,000$ Nagelkerke $R^2 = 0,167$							

*B = нестандардизирани коефицијенти предикторских варијабли; Exp(B)/OR = прогностичке вредности за сваки предиктор; 95 % C.I. за Exp(B)/OR = 95 % интервали поузданости за прогностичке вредности сваког предиктора.

Тест коначног модела у односу на нулти показао се статистички значајан ($\chi^2(1) = 13,650$, $p < 0,001$, Nagelkerke $R^2 = 0,167$) па се може рећи да модел значајно доприноси предвиђању исхода депресивности. Модел је сагласан са подацима $\chi^2(2) = 0,000$, $p = 0,999$. Успешност предвиђања на основу модела је 83 %. На основу Валдовог показатеља као статистички значајни предиктор издваја се постојање Нежељених дејстава антиконвулзивних лекова ($p = 0,000$), (OR=6,42; 95 % CI:2,40–17,22). Дакле, постојање нежељених дејстава антиконвулзивне терапије повећава ризик за велику депресију процењену NDDI-E скором. Површина испод ROC кривуље износи AUC = 0,704, $p < 0,002$ – што показује како тестирани, коначни, модел добро доприноси предвиђању припадности групи депресивних у односу на групу оних који нису депресивни (Табела 45, Графикон 24).

Графикон 24. ROC крива новог модела предикције депресивности (NDDI-E).



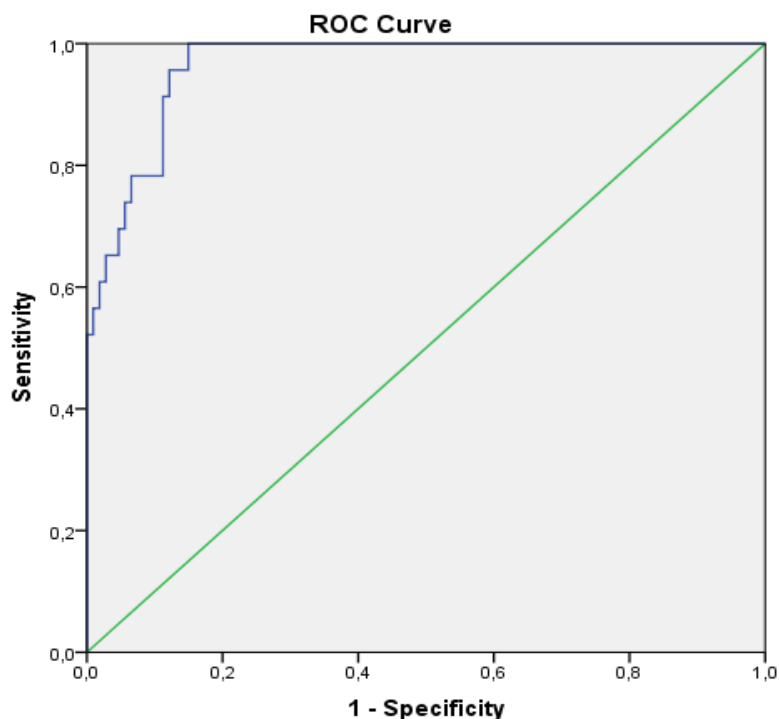
Табела 46. Резултати бинарне логистичке регресијске анализе при предвиђању припадности групи депресивних или групи пацијената који немају присутну **суицидалност (C-SSRS)**-значајност модела и парцијални допринос предиктора.

Предиктори	B	(S.E.)	Wald	p ниво	Exp(B)/ OR	95 % интервал поверења		
						Доња граница	Горња граница	
Корак 1.	Антиепилептичка терапија (1)	2,43	1,12	4,691	,030	11,41	1,26	103,34
	Нежељена дејства (1)	,684	,872	,617	,432	1,98	,359	10,94
	Фебрилни напади (1)	-,134	,986	,019	,892	,874	,127	6,04
	Раније суицидалне мисли (1)	-,264	1,12	,056	,813	,768	,086	6,85
	Ранији суицидални покушаји	-1,07	1,87	,329	,566	,342	,009	13,32
	Актуелна депресивност - (BDI-скор)	,155	,051	9,151	,002	1,17	1,06	1,29
	Ранија депресивност	-,139	1,24	,013	,911	,870	,076	9,958
	Актуелна анти-депресивна терапија	2,03	1,33	2,320	,128	7,64	,558	104,54
	Ранија антидепресивна терапија	-,965	1,38	,490	,484	,381	,026	5,677
	Анксиозност (BAI скор)	,095	,043	4,850	,028	1,10	1,01	1,20
	Константа	-8,59	2,06	17,424	,000	,000		
$\chi^2 = 78,497$; $df = 10$; $p = 0,000$ Nagelkerke $R^2 = 0,747$								
Корак 8.	Антиепилептичка терапија (1)	2,19	,865	6,40	,011	8,91	1,64	48,56
	Актуелна депресивност - (BDI-II-скор)	,137	,041	11,38	,001	1,15	1,06	1,24
	Анксиозност (BAI скор)	,102	,040	6,61	,010	1,11	1,02	1,20
	Константа	-7,66	1,647	21,66	,000	,000		
$\chi^2 = 75,061$; $df = 3$; $p = 0,000$ Nagelkerke $R^2 = 0,723$								

*B=нестандардизирани коефицијенти предикторских варијабли; Exp(B)/OR = прогностичке вредности за сваки предиктор; 95 % C.I. за Exp(B)/OR = 95 % интервали поузданости за прогностичке вредности сваког предиктора.

Тест коначног модела у односу на нулти показао се статистички значајан ($\chi^2(3) = 75,061$, $p < 0,000$, Nagelkerke $R^2 = 0,723$) па се може рећи да модел значајно доприноси предвиђању исхода суицидалности. Модел је сагласан са подацима $\chi^2(8) = 1,676$, $p = 0,989$. Успешност предвиђања на основу модела је 90 %. На основу Валдовог показатеља као статистички значајни предиктори показали су се: Антиконвулзивна политерапија ($p = 0,011$), (OR=8,91; 95 % CI:1,64–48,56), Актуелна депресивност ($p = 0,001$), (OR=1,15; 95 % CI:1,06–1,24) и Анксиозност ($p = 0,010$), (OR=1,11; 95 % CI:1,02–1,20). Дакле, узимање антиконвулзивне политерапије, актуелно израженија депресивност и анксиозност повећавају ризик за суицидално понашање. Површина испод ROC кривуље износи $AUC = 0,964$, $p < 0,000$ – што показује како тестирани, коначни, модел одлично доприноси предвиђању припадности групи суицидалних у односу на групу оних који нису суицидални (Табела 46, Графикон 25).

Графикон 25. ROC крива новог модела предикције суицидалности.



5. ДИСКУСИЈА

Повезаност психијатријских поремећаја и епилепсије је позната од давнина. Епилепсија представља хронично обољење које носи бројна психосоцијална ограничења и могућу стигматизацију што представља плодно тло за велики психопатолошки ризик. С друге стране, повезаност епилепсије и поремећаја расположења се темељи и на заједничким неуроанатомским и неурохемијским принципима као што су укљученост мезиотемпоралних структура и психотропни ефекти многих антиконвулзивних лекова. Из ових разлога, поремећаји расположења код пацијената са епилепсијом имају велики значај с обзиром да су повезани са слабијим квалитетом живота оболелих, суицидалним понашањем, појавом нежељених дејстава антиконвулзивних лекова, фармакорезистенцијом и лошијим исходом хируршког лечења епилепсије. Депресија представља најчешћи психијатријски коморбидитет код пацијената са епилепсијом. У контексту могуће бидирекционалности ова два поремећаја, неопходно је напоменути да су и пацијенти са депресијом потенцијално у повишеном ризику од развоја епилептичког поремећаја што имплицира постојање заједничких патогенетских механизма оба поремећаја, који се највероватније базирају на различитим абнормалностима неуротрансмитерских система и захватању истих неуроанатомских структура [52].

Феноменологија депресивности код пацијената са епилепсијом носи своје специфичности и често се презентује атипичном клиничком сликом која се синдромолошки тешко класификује према актуелно доступним класификационим системима. Потенцијални узроци ове атипичне презентације су бројни, укључујући периикталну феноменологију, као и могући утицај антиконвулзивних лекова. Надаље, како је наведено у претходним поглављима, бројни су пацијенти са епилепсијом који развијају плеоморфни образац симптома, познат и као интериктални дисфорички поремећај, чије постојање, према доступним литературним наводима, и даље јесте крајње контроверзно. Из свега горе наведеног проистиче да се депресивност у епилепсији тешко препознаје и, према подацима из свакодневне клиничке праксе, неправовремено и

неадекватно лечи. Иако је клиничка презентација депресивности у епилепсији често атипична, најчешћи разлог непрепознавања овог проблеми лечи у чињеници да се, за симптоматологијом депресивности код пацијената са епилепсијом, недовољно трага.

У клиничкој пракси је веома тешко дефинисати главне факторе који доприносе појави психијатријских поремећаја код пацијената са епилепсијом. Већина детектованих предиктора депресивности је подложна модификацији различитим другим факторима. Благовремено препознавање фактора који доприносе појави депресивних симптома и суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом може допринети идентификацији вулнерабилне категорије пацијената унутар групе пацијената са епилепсијом, што би омогућило имплементирање смерница како за дијагностику и лечење, тако и потенцијалну превенцију ових поремећаја код пацијената са епилепсијом.

У контексту реализације истраживачких циљева, постављено је 8 хипотеза које су утемељене на датим циљевима. Дискусија иницијално обухвата оквирно усмерење на предмет истраживања у контексту постојеће литературе, након чега су спроведене анализе сваке појединачне хипотезе.

Главни циљеви истраживања су били усмерени на утврђивање преваленце депресивних симптома и суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом, потом анализу могућих фактора ризика из неколико домена, укључујући клиничке карактеристике епилепсије и социодемографске показатеље, утицај симптома анксиозности на суицидално понашање код депресивних пацијената са епилепсијом, и коначно, утицај депресивних симптома и суицидалног понашања на квалитет живота оболелих. Истраживање је обухватило 131 пацијента са сигурном клиничком дијагнозом епилепсије који су консекутивно регрутовани током редовних амбулантних прегледа на Клиници за неурологију или Специјалистичкој поликлиници Универзитетског Клиничког центра Војводине. У циљу поређења добијених резултата учесталости депресивних симптома и суицидалног понашања у испитиваној популацији пацијената са епилепсијом, укључена је и контролна група која је обухватила 62 пацијента и која је регрутована из опште популације здравих особа и која је уједначена по основним социодемографским карактеристикама са испитиваном групом. Додатни подстицај за дато истраживање на домаћој популацији пацијената са епилепсијом је био да до сада није рађено истраживање које би се бавило испитивањем преваленце и фактора ризика за депресивне симптоме и суицидално понашање, као и њихове међусобне повезаности.

5.1 Анализа структуре узорка у погледу социодемографских и клиничких карактеристика испитаника

Наше истраживање је спроведено као студија пресека која је обухватила групу испитаника консекутивно укључиваних пацијената који су испунили критеријуме за учешће, као и контролни узорак пацијената који је регрутован из опште популације здравих људи, а подразумевао је подједнаку расподелу испитаника према основним социодемографским карактеристикама.

У истраживање је укључен 131 пацијент, са клинички потврђеном дијагнозом епилепсије. Узорак је преодминантно чинило 63 % испитаника женског пола, као и 37% испитаника мушког пола, просечне старости 39,33 године (најмлађи пацијент је имао 18, а најстарији 74 године). Оваква узрасна дистрибуција нашег узорка указује да узорак преодминантно чине испитаници млађе животне доби. Добро је позната бимодална дистрибуција епилептичког поремећаја, у смислу да инциденца болести показује два пика – у периоду детињства и старијем животном добу. Специфична инциденца епилепсије према узрасту показује највеће вредности у периоду детињства с обзиром да више од 50 % случајева болести почиње пре 16. године живота, а највећи број случајева пре прве године живота. Након тога, вредности се смањују, да би поново расле након 60. године живота [168]. Специфична инциденца епилепсије према полу подразумева просечне вредности 51,8/100000 код мушкараца, а 46,2/100000 код жена [169]. Ова неједнакост по питању старосне и полне структуре нашег узорка испитаника се примарно може објаснити карактером самог истраживања које подразумева студију пресека у оквиру које су консекутивно били регрутовани сви пацијенти који су испунили критеријуме за укључење у студију. Делимично објашњење овакве структуре узорка би могло бити и да пацијенти женског пола често имају одговорнији однос према свом здравственом стању у смислу редовности контролних прегледа, терапијске комплијансе итд. Када је у питању образовни ниво испитиваног узорка, највећи проценат наших испитаника има средњи степен образовања-око 52 %, а високу стручну спрему 23 % испитаника. Нешто више од половине испитаника у узорку – 53% не живи са партнером у заједници, а готово подједнак проценат испитаника је из урбане и руралне средине. Према појединим, до сада спроведеним студијама утврђено је да пацијенти са епилепсијом у просеку имају нижи степен образовања, и у мањем

проценту живе у заједници са партнером, те су наши резултати у складу са резултатима ових студија [170, 171]. Највише испитаника – 47% је у радном односу, док је званично незапослено око 28%. Преостали део узорка чине људи који су на бироу, инвалидској пензији или су ван радне способности (ученици, студенти). Оваква дистрибуција испитаника је у делимичној сагласности са резултатима проспективне популационе студије *Camfield-a и сар.* која је процењивала социјални исход епилепсије код 337 деце са фокалном епилепсијом и према којој је незапослених било око 30 %. Оваква структура узорка поменуте студије, као и наше анализе потенцијално указује да су особе са епилептичким поремећајем вулнерабилније и у социоекономском погледу у односу на општу популацију здравих [172].

Већина испитаника нашег узорка припада категорији болесника чија болест траје дуже од 5 година (61%). Просечна старост испитаника на почетку болести је износила 28,37 година, са најранијим почетком у првој години живота, а најкаснијим у 70. години живота. Фебрилне нападе у историји болести је имало 14 % испитаника. Хередитет на епилептичке поремећаје је навело 24 % испитаника.

Када је у питању врста епилептичких напада, уочава се да су најзаступљенија форма епилептичких напада у нашем узорку пацијената секундарно генерализовани напади (око 25%) који имају фокални почетак, потом следе једноставни фокални напади (око 21%) и комплексни фокални напади (око 16%). Ови резултати су у складу са већином раније спроведених епидемиолошких студија у којима су преобладали епилептички напади фокалног почетка [173]. Од целокупног узорка, најбројнија је категорија испитаника са симптоматском формом епилепсије, њих око 42%, што значи да исти тај проценат испитаника има и симптоматске лезије на неуроимицингу. Најмање учестала категорија испитаника је она са идиопатском формом епилепсије, њих око 23%. Наши резултати су у потпуном складу са досадашњим истраживањима, према којима се, код новодијагностикованих пацијената са фокалним нападима, у око 70% случајева може разоткрити лезиона форма болести на неуроимицингу [174]. Дистрибуција испитаника према тежини епилепсије, која је процењена путем композитне мере учесталости и врсте епилептичких напада, је следећа: најбројнија је категорија ниске учесталости напада у којој се налази око 28% испитаника, док високу учесталост напада има око 11% испитаника што је у складу са до сада спроведеним студијама [160].

У спроведеном истраживању већина испитаника нашег узорка има широко заступљене, друге, придружене болести-њих око 37 %. Најзаступљенији телесни коморбидитет је хипертензија коју пријављује око 25% испитаника, затим следе хипотиреоза, дијабетесна болест, мигрена итд. Наши резултати су конзистентни са резултатима неколико епидемиолошких студија у којима је, такође, утврђена висока преваленца коморбидитета код пацијената са епилепсијом у поређењу са здравим особама [175, 176]. Према резултатима ових студија, пацијенти са епилепсијом имају два до пет пута већи ризик за обољења као што су мождани удар, мигрена, деменције, уринарна инконтиненција, хронични замор итд.

Када је у питању антиконвулзивна терапија и даље се снажно промовише монотерапијски приступ лечењу епилепсије чиме се избегава могућност појаве хроничне токсичности, непредвидивих интеракција међу лековима као и немогућност процене ефикасности појединачних лекова у случају политерапије. У нашем узорку испитаника, терапију једним леком је примало 81 % испитаника, а два и више лекова око 19% испитаника. Највише прописиван лек у монотерапији, у нашем узорку пацијената, је био ламотригин, а потом следе леветирацетам и валпроат. Доминација антиконвулзивних лекова новијег датума је у складу са досадашњим препорукама за лечење епилептичког поремећаја и има своју основу у њиховој ефикасној контроли фокалних и генерализованих епилептичких напада, као и одличном безбедносном профилу [177]. Познато је да највећи број новодијагностикованих пацијената са епилепсијом, у скоро 50 % случајева улази у ремисију болести након увођења првог антиепилептичког лека [178]. 14 % пацијената постиже ремисију по увођењу другог или трећег лека. Око 3 % пацијената ће бити у стабилној ремисији болести која се постиже комбинацијом два антиконвулзивна лека. Ремисија болести се не може постићи код око 20-30 % пацијената и они припадају фармакорезистентној категорији пацијената за које се траже други модалитети лечења. Резултати који се односе на примену антиконвулзивне монотерапије која је високо заступљена у нашем узорку испитаника су у складу са ранијим истраживањима [179, 180]. Највећи број испитаника нашег узорка редовно узима антиконвулзивне лекове – чак 94% испитаника. Иако је политерапија у нашем узорку испитаника слабије заступљена, нежељена дејства антиконвулзивних лекова навело је око 23% испитаника што је у делимичном складу са неким до сада спроведеним студијама [181]. И поред позитивног утицаја антиконвулзивних лекова у смислу контроле напада, они могу имати и нежељена дејства, која, према појединим

литературним наводима у чак 40 % случајева могу бити разлог одустајања пацијената од терапије [182]. Поред могућности одустајања од лечења, као и потенцијално компромитоване медикаментне комплијансе, нежељена дејства представљају значајан ограничавајући фактор у даљој титрацији дозе лекова са крајњим циљем постизања ремисије болести [180]. Генерисањем нежељених дејстава, антиконвулзивна терапија у великој мери може да утиче на квалитет живота оболелих, понекад и више него сами епилептички напади. Хронична нежељена дејства се односе на когнитивну и емоционалну сферу, телесну масу, коштано-везивни систем, индукцију хепатичних ензима, репродуктивну и хормоналну сферу итд. *Pericssa и сар.* налазе да просечан број нежељених дејстава код 200 испитаника са фаркаморезистентном епилепсијом износи 6.5, и да та дејства могу бити груписана у следећих 5 категорија: когниција/координација, расположење/емоционална сфера, спавање, телесна тежина/главобоља, кожа/слузокожа [181]. Према овој студији, најчешћа нежељена дејства су била: замор (63,3%), тешкоће памћења (58,3%), тешкоће са концентрацијом (44,4%), нестабилност (43,8%), нервоза и узнемиреност (43,2%), главобоља (42,7%) и поспаност (41,1%). Когнитивна нежељена дејства су дозно зависна и углавном „блага или умерена“, те, у том контексту, неопходност примене лекова превазилази могуће штетне ефекте. Она обухватају: поспаност, психомоторну узнемиреност, вертигинозне и говорне сметње, замор, главобољу, замућење вида, дупле слике, поремећај координације, памћења, пажње и концентрације и бројна друга [181].

5.2 Дискусија специфичних резултата према постављеним хипотезама истраживања

5.2.1 Преваленца депресивних симптома и суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом

Већина досадашњих студија је показала да је учесталост депресије код пацијената са епилепсијом већа у поређењу са општом популацијом здравих и пацијентима са осталим хроничним болестима. Према доступним студијама показано је да преваленца депресивности широко варира и креће се у распону 10-60 % [11]. У нашем истраживању коришћена су два мерна инструмента за самопроцену депресивних симптома: Беков инвентар депресије II (BDI-II) [161], и Кратка скала за депресију код неуролошких поремећаја са епилепсијом (NDDI-E) [163]. Обе поменуте скале имају задовољавајуће психометријске карактеристике. Резултати нашег истраживања, на основу BDI-II скале, су показали да су депресивни симптоми били присутни код 51 % пацијената са епилепсијом. Овај налаз је у складу са студијама које налазе значајно већу преваленцу депресивности међу пацијентима који се лече у терцијарним епилептолошким центрима, где је заправо клиничка слика болести тежа, са значајним процентом пацијената који показује фармакорезистентну форму болести [14, 25]. У контексту високе преваленце депресивних симптома у нашем узроку, а прегледом доступне литературе, долази у обзир и да је дискрепанца у налазима могућа последица примене различитих мерних инструмената за детекцију депресивности који су коришћени у осталим истраживањима. Према нашим резултатима, симптоми депресивности су били благог степена изражености (скор 14-19) код 22,3 % пацијената, умерено изражени (скор 20-28) код 28,3 % пацијената и тешки (скор 29-63) код 49,2 % пацијената са епилепсијом. Готово сличне резултате са нашим, показала је и студија *Grabowska-Grzyb и сар.* у којој је, такође, регистровано да је већина депресивних пацијената са епилепсијом имала депресивне симптоме тешког степена [25]. Према подацима из доступне медицинске документације наших испитаника, коморбидну депресивну симптоматологију је имало око 30 % пацијената. Када је у питању терапија депресивности, у нашем истраживању се може уочити да је актуелно, на антидепресивној терапији било око 18% испитаника, што је значајно мање у односу на број оних

који су актуелно депресивни. Ово је у складу са ранијим опажањима да су депресивни симптоми код пацијената са епилепсијом чести, тешки, недијагностиковани и углавном нелечени [116, 183].

NDDI-E скала служи за детекцију велике депресије код пацијената са епилепсијом, при чему укупни скор ≥ 15 означава постојање велике депресије. Према нашој анализи, скор ≥ 15 односно постојање велике депресије је утврђено код 17.6 % пацијената што је у складу са запажањима већине студија које су до сада рађене [163, 184, 185]. Значајна дискрепанца у резултатима који се односе на детекцију велике депресије путем NDDI-E скале, односно депресивне симптоматологије тежег степена путем BDI-II скале, се може објаснити чињеницом да је NDDI-E скала креирана са циљем да се избегну потенцијални негативни утицаји епилептичких напада, когнитивних сметњи и антиконвулзивне терапије на расположење, те је у том контексту више усмерена ка процени тежих форми депресије. BDI-II скала је примарно развијена као индикатор постојања депресивних симптома (уз могућност њиховог квантификовања). Као таква је више усмерена ка процени присуства и интензитета депресивних симптома, при чему ти симптоми нису искључиво усмерени ка процени велике депресије, већ ка присуству депресивности уопште. У том смислу, она садржи и ставке које процењују и когнитивне и соматске корелате депресивности, те веома често многи испитаници, са присуством ових аспеката, пријављују више скорове, те се аутоматски сврставају у категорију са вишом депресивношћу.

Када се врши поређење испитиване групе са контролном групом здравих, утврђено је да се у нивоу депресивности која је процењена BDI-II скалом, две испитиване групе статистички значајно разликују, при чему су особе оболеле од епилепсије постигле виши просечни скор депресивности у односу на контролну групу здравих. Наши резултати су у складу са већином досадашњих студија [186–188]. У студији *Gaitatzis и сар.* која се бавила проценом епидемиолошких карактеристика психијатријских и соматских коморбидитета код пацијената са епилепсијом у поређењу са општом популацијом, показано је да су психијатријски коморбидитети били два пута чешће заступљени код пацијената са епилепсијом у поређењу са општом популацијом [186].

Постоји много доказа да су епилепсија и поремећаји расположења бидирекционално повезани. Наше истраживање представља студију пресека у којој смо процењивали присуство депресивне симптоматологије код пацијената са епилепсијом у тренутку пресека студије. Подаци који би евентуално рефлектовали могућу бидирекционалност ова два поремећаја, односно информације да ли су поремећаји расположења код неких пацијената претходили појави епилептичких напада, нису узети у обзир у овом истраживању.

Још су *Esquirel* 1845. године и *Gowers* 1901. године приметили повезаност епилепсије и суицидалности. Пацијенти са епилепсијом имају повећан суицидални ризик у односу на општу популацију, што може имати своју основу у следећем: епилепсија је хронично обољење које са собом носи бројне неповољне психосоцијалне околности у смислу потешкоћа у школовању, проналажењу посла, интерперсоналним односима; психијатријски поремећаји су чешћи код пацијената са епилепсијом, што додатно доприноси могућој појави суицидалног понашања; отворено питање око којег се воде дебате је, да ли је епилептички поремећај, сам по себи, могући генератор суицидалности, или су, за то, одговорни поремећаји расположења који су често удружени са епилепсијом; релативно новијег датума су тврдње које доводе у везу суицидално понашање и антиконвулзивну терапију. Популационе студије указују на високу преваленцу суицидалних мисли и покушаја међу пацијентима са епилепсијом (24% и 8,1%) у поређењу са општом популацијом (13 % и 1,4 %) [124]. Према једној од студија животна преваленца за суицидалне покушаје и извршење суицида, износи између 5 и 14,3 %, при чему је ова преваленца 6-25 пута већа код пацијената са епилепсијом темпоралног режња у поређењу са општом популацијом, па чак и већа за пацијенте који су подвргнути хирушком лечењу епилепсије [189]. *Fukuchi и сар.* су се бавили проучавањем узрока смрти 43 пацијента са епилепсијом и пријавили стопу суицида од 16 % [144]. Насупрот горе поменутих истраживањима, постоје и она која нису потврдила повећану стопу суицидалности међу пацијентима са епилепсијом [190, 191]

За потребе овог истраживања, у процени суицидалног понашања, коришћена су 3 мерна инструмента ради процене доследности одговора испитаника, а са циљем провере поузданости добијених информација: питање број 9 Векс-ове скале депресивности (BDI-II) која представља скалу самопроцене, као и Суицидални модул Мини Интернационалног Неуропсихијатријског Интервјуа (MINI). Такође је коришћена и

Колумбијска скала процене озбиљности суицида (C-SSRS), верзија 01/04/09, коју испуњава истраживач током интервјуа са испитаником. Према овој скали, одвојено се процењује присуство суицидалних мисли, њихова тежина, интензитет, као и суицидални покушаји. На основу добијених одговора процењује се постојање суицидалног понашања. У овом истраживању, вршена је процена суицидалног понашања у последњих месец дана, као и у ранијем животном периоду. Према резултатима који су добијени на основу одговора испитаника на питање број 9 Век-ове BDI-II скале, суицидалне мисли су биле присутне код 16 % испитаника. Према Суицидалном модулу MINI интервјуа, око 20 % испитаника је у ризику за суицидално понашање, при чему, од оних који су у ризику, већи проценат има низак ризик, њих око 9%, док је у високом ризику за суицид око 4% испитаника што је у сагласности са студијом која је показала делимично сличне резултате са нашим [192].

Према C-SSRS скали, суицидалне мисли у последњих месец дана је имало 18,3% испитаника, а суицидални покушај, у последњих месец дана није имао ни један испитаник. Добијени резултати ових мерних инструмената су у сагласности са резултатима студија које су до сада рађене [124]. Претходне суицидалне покушаје је имало 4,6 % пацијената, што је такође у сагласности са досадашњим литературним наводима [124]. Према резултатима нашег истраживања, постоји статистички значајна разлика између испитиване групе пацијената са епилепсијом и контролне групе здравих у следећим варијаблама: присуство суицидалних мисли у последњих месец дана ($p=0,004$); жеља за смрћу у последњих месец дана ($p=0,004$); присуство неопређених суицидалних мисли ($p=0,008$). У испитиваној групи оболелих значајно је већи број оних који актуелно имају суицидалне мисли, жељу за смрћу и неодређене суицидалне мисли у односу на контролну групу здравих.

Када је у питању присуство суицидалних мисли током живота, резултати нашег истраживања су показали да постоји статистички значајна разлика између пацијената са епилепсијом и здраве контролне групе у следећим варијаблама: присуство суицидалних мисли току живота ($p=0,022$) и жеља за смрћу у током живота ($p=0,022$). У групи оболелих значајно је већи број оних који су током живота имали суицидалне мисли као и жељу за смрћу у односу на групу здравих. Резултати нашег истраживања су у складу са већином студија које су до сада рађене [124, 125].

Када су у питању суицидални покушаји у току живота и у последњих месец дана у испитиваном узорку, утврђено је да не постоји статистички значајна разлика између пацијената са епилепсијом и здраве контролне групе у погледу суицидалних покушаја што је у сагласности са појединим студијама [190, 191].

5.2.2 Депресивни симптоми и клиничке карактеристике болести

У униваријантној анализи у нашем истраживању, према BDI-II скали нису потврђене претпостављене хипотезе да рани почетак болести, дуже трајање болести, као и симптоматски узроци епилепсије потенцијално предиспонирају појаву депресивних симптома код пацијената са епилепсијом, што је у складу са појединим, до сада спроведеним студијама [25].

Када је у питању узраст на почетку болести, на основу доступне литературе је познато да пацијенти са раним почетком болести постижу више скорове на скалама депресивности што може имати своју основу у адаптабилним механизмима на саму болест који су интензивније развијени код пацијената старије животне доби у односу на млађу популацију. Према једној од спроведених студија, потврђено је да су испитаници са почетком болести у млађем животном добу (испод 6 година старости) били у пет пута већем ризику за развој депресивних симптома (OR = 5.29, CI 4.086-15.894) у односу на пацијенте чија је болест почела у одраслом животном добу (изнад 35 година старости) [193]. Насупрот овим, постоје и она истраживања у којима није успостављена оваква веза, што је у складу и са нашим резултатима [194].

Дуже трајање епилепсије позитивно корелира са појавом депресивности што може имати своју основу у различитим аспектима тежине епилепсије као хроничне болести [195, 196]. Иако су, према закључцима појединих студија, пацијенти са дужим трајањем епилепсије у већем ризику од развоја депресивних симптома, ово запажање није потврђено у нашој анализи.

Такође, у нашој анализи није потврђено да пацијенти са структурним можданим лезијама тј. симптоматским узроцима епилепсије имају чешће изражене депресивне симптоме, иако је познато да су симптоматски узроци епилепсије повезани са

лошијим исходом саме болести. Према бројним истраживањима, препозната је повезаност хипокампадне склерозе и депресивних симптома иако ова тема и даље остаје предмет бројних дебата [21, 197]. Према студији *Quiske u cap.* потврђено је да је хипокампадна склероза фактор ризика за развој депресивних симптома код пацијената са епилепсијом, независно од локализације [21]. Ови резултати су у сагласности са релативно новијом студијом у којој је показано да је хипокампадна склероза независан предиктор депресивних, али не и анксиозних симптома [198]. Наши резултати се делимично могу објаснити апсолутном потребом да се код пацијената са фокалним почетком епилептичких напада обавезно спроведе специфична неурорадиолошка обрада у контексту снимања према протоколу за темпоралну и фронталну епилепсију, што често у свакодневной клиничкој пракси није случај, те, последично, бројне лезионе врсте епилепсија остају непрепознате.

У униваријантној анализи у нашем истраживању, према BDI-II скали, су потврђене претпостављене хипотезе да висока учесталост епилептичких напада у претходних година дана, фокални почетак епилептичких напада и антиконвулзивна полихемитерапија представљају потенцијално предиспонирајуће факторе за развој депресивне симптоматологије са аспекта клиничких карактеристика болести. Према добијеним резултатима, утврђено је да постоји статистички значајна разлика између пацијената који имају у односу на оне који немају присутне симптоме депресивности мерене BDI-II упитником у погледу учесталости епилептичких напада у протеклих година дана ($p=0,001$, χ^2); антиконвулзивној терапији ($p=0,018$, χ^2); присуству нежељених дејстава терапије ($p=0,001$, χ^2), историји фебрилних напада ($p=0,015$, χ^2), као и врсти епилептичких напада.

Када је у питању варијабла учесталост епилептичких напада у протеклих година дана, утврђено је да већи број испитаника са депресивним симптомима има високу учесталост напада. Наши резултати су у потпуном складу са резултатима појединих студија [110, 195]. У основи повећане преваленце депресивности међу пацијентима са лошом контролом епилептичких напада се може налазити негативна реакција због осећаја губитка контроле над самом болешћу, социјалних ограничења и могуће стигматизације. Висока учесталост епилептичких напада подразумева да су напади лоше контролисани, због чега пацијенти могу бити изложени физичким повредама и великом психичком оптерећењу. Такође, у основи овог феномена се може налазити и при-

мена бројних антиконвулзивних лекова, у различитим комбинацијама, са бројним могућим интеракцијама, што потенцијално може да провоцира хронична нежељена дејства примењене терапије. Насупрот нашој анализи, постоје и истраживања у којима није утврђена повезаност контроле епилептичких напада и депресивности (83). Пример за ове студије је и једна популациона студија која је утврдила да једна трећина пацијената са јувенилном миоклоничном епилепсијом узима антидепресивну терапију и поред вишегодишње ремисије болести и задовољавајуће контроле напада [199].

Према бројним, до сада спроведеним студијама, тип епилептичких напада може бити важан, детерминишући фактор за појаву депресивних симптома. Позната је корелација између поремећаја расположења и фокалног почетка епилептичких напада [23, 117, 200]. Сматра се да се у основи налазе фокална епилептичка пражњења у можданим регионима који су од значаја и за емоционалну сферу (темпорални и фронтални режњеви). Према бројним наводима литературе, подржан је концепт структурних и функционалних оштећења које деле фокалне епилепсије и поремећаји расположења. Пример за то су хипокампадна атрофија код епилепсије темпоралног режња и хипофронталност односно хипоматеболизам или хипофункција фронталног режња [194]. Према нашим резултатима, у групи депресивних пацијената се бележи значајно већи проценат оних који имају комплексне фокалне нападе ($p=0,051$, χ^2), као и комбинацију једноставних фокалних, комплексних фокалних и секундарно генерализованих напада ($p=0,006$, χ^2). Насупрот овим студијама, постоје и студије у којима је регистрована ниска учесталост депресивних симптома код пацијената са епилепсијом који су имали секундарно генерализоване тонично-клоничне нападе (такође фокалног почетка) [25]. Овај феномен је потенцијално објашњен повећаном стимулацијом лучења ендорфина током генерализованих напада што би могло имати улогу у позитивним модификацијама расположења [22]. У контексту фокалних комплексних напада, код којих је иницијално захваћен ограничен део једне хемисфере, концентрација ендорфина је, вероватно, превише ниска, а честа епилептичка пражњења у истом епилептичком фокусу, код пацијената са честим епилептичким нападима, клинички потенцијално доводе до симптоматологије поремећаја расположења. Према једној спроведеној мета-анализи није утврђена корелација фокалних епилептичких напада и депресивног расположења [194].

Антиконвулзивни лекови представљају свакодневни сегмент живота пацијената са епилепсијом који у значајној мери, директно или индиректно, обликује њихово емоционално стање. У нашем истраживању је утврђена статистички значајна разлика између групе депресивних и они који то нису у односу на варијаблу „антиконвулзивна терапија“. Према нашој анализи може се уочити да међу пацијентима који имају присутне симптоме депресивности значајно већи број њих има укључену политерапију у односу на оне који немају симптоме депресивности. Ови резултати су у складу са великим бројем студија које су до сада спроведене [19, 25, 193, 194, 201]. Утицај политерапије на депресивност у епилепсији је мултифакторијална. С тим у вези је и чињеница да пацијенти који узимају више лекова ради контроле епилептичких напада, углавном имају фармакорезистентну форму болести са честим рецидивима напада и лошијом прогнозом саме болести. Политерапија подразумева и комплексне режиме дозирања лекова, као и повећан ризик за нежељене ефекте и могуће медикаментне интоксикације [202].

Чињеница је да антиконвулзивни лекови, поред антиконвулзивног дејства, поседују и висок психотропни потенцијал. Повезаност антиконвулзивне терапије и психичких измена датира још од почетка 20.ог века када је *Turner* описао седацију, као и когнитивно и афективно „отупљење“ као могуће нежељене ефекте лечења бромидима [203]. Потенцијални узроци настанка депресивне симптоматологије су мултифакторијални, а вема значајно „место спотицања“ у процени узрока депресивности код пацијената са епилепсијом, управо представљају могући нежељени ефекти антиконвулзивне терапије. Бројни су механизми путем којих антиконвулзивни лекови могу негативно да утичу на расположење: потенцирањем GABA неуротрансмисије, дефицијенцијом фолата, фармакодинамским интеракцијама са осталим антиконвулзивима у политерапијским режимима, форсираном нормализацијом итд.[204]. Када је у питању варијабла присуство нежељених дејстава антиконвулзивних лекова, у нашем истраживању је уочено да код испитаника који имају присутне клиничке симптоме депресивности има значајно већи број оних који пријављују присуство нежељених ефеката лекова у односу на оне који нису клинички депресивни. Ови резултати су у сагласности са бројним горе поменутиим студијама. Нежељени ефекти антиконвулзивне терапије, у нашем узорку пацијената се могу довести и у везу са политерапијом која такође представља значајан фактор у настанку депресивности у нашем и бројним другим истраживањима. Политерапија је повезана са већом вероватноћом нежељених

дејстава лекова [155]. У контексту карактера спроведеног истраживања које је спроведено као студија пресека, неопходно је напоменути да су потребна даља лонгитудинална праћења горе поменутих феномена ради доношења адекватних закључака у погледу потенцијалног изолованог утицаја антиконвулзивних лекова, саме епилепсије као хроничне болести или комбинације ових фактора на генерисање депресивне симптоматологије и суицидалног понашања пацијената са епилепсијом. Из свега наведеног проистиче да потенцијална позитивна или негативна психотропна својства представљају значајан аспект у одабиру антиконвулзивних лекова, с обзиром да су у овој популацији пацијената високо заступљени поремећаји расположења.

Последњих година се поремећаји расположења доводе у везу и са епилептичким нападима који се јављају у дечјем узрасту, са акцентом на фебрилне нападе. Синдром фебрилних напада, представља најчешћи конвулзивни синдром дечијег доба који се јавља у периоду 3. месеца до 5. године живота, са учесталошћу 3-4 %. Још увек нису у потпуности познати тачни патогенетски механизми настанка фебрилних напада, али је верификована значајна генетска предиспозиција. Фебрилни напади се деле на: 1. *једноставне или типичне*, у виду генерализованих тонично-клоничних напада, трајања краћег од 10 минута, са једним нападом током трајања акутне фазе болести и 2. *сложене или атипичне*, који су обично фокалног почетка, пролонгирани и јављају се више пута током акутне фебрилне болести. Психијатријски коморбидитети код фебрилних напада су до сада изучавани у мањем обиму, из разлога што се, у већини случајева, сматрало да фебрилни напади, без било какве подлежуће мождане патологије, имају задовољавајућу прогнозу, практично без било каквих импликација на каснији неурокогнитивни развој деце и њихов морталитет (ризик за појаву епилепсије, износи око 5 % за једноставне, и 20-30 % за сложене фебрилне нападе) [205, 206]. Међутим, резултати релативно новијих студија су показали да су и деца са фебрилним нападима у повишеном ризику за развој психичких поремећаја не само у периоду детињства, него и у одраслом животном добу, чак и у одсуству епилептичког поремећаја [207]. Повишен ризик се односи на широки спектар психијатријских дијагноза као што су: шизофренија, поремећаји расположења, анксиозни поремећаји, поремећаји личности, злоупотреба супстанци, итд. Према једној данској популационој студији, 30-годишњи ризик од развоја епилепсије и психијатријских поремећаја код деце, која су имала 3 или више фебрилних напада је повишен (15 % и 30 %) у поређењу са популацијом која није имала фебрилне нападе (2 % и 17 %) [207]. Према резултатима

ове популационе студије, ризик за психијатријске поремећаје је био повишен код пацијената који су имали историју фебрилних напада (HR: 1.12, 95% confidence interval (CI): 1.08–1.17), епилепсије (HR: 1.34, 95% CI: 1.25–1.44), или истовремено оба поремећаја (HR: 1.50, 95% CI: 1.28–1.75). Ово указује да су деца са фебрилним нападима у ризику од менталних болести, не само у периоду детињства него и у одраслом животном добу [208–210]. У поменутом истраживању нису уочене полне разлике (p-value: $p=0.30$), али се ризик повећавао сразмерно броју хоспитализација због фебрилних напада (p-value < 0.001) и каснијем почетку епилепсије (p-value < 0.001). Закључак ове студије је да су деца са фебрилним нападима, најчешће рекурентног типа (са или без конкомитантне епилепсије), у повећаном ризику од развоја широког спектра психијатријских поремећаја у одраслом животном добу, слично као и деца са епилептичким поремећајима. Према овим резултатима, деца која развију епилептичке нападе у првих 10 година свог живота, су подложнија развоју психичких поремећаја током адолесценције и одраслог животног доба. Према једној од скорашњих студија, која се бавила проценом повезаности фебрилних напада детињства са депресивним расположењем и анксиозношћу на анималним моделима пацова, потврђено је да појава фебрилних напада у раном узрасту доводи до појаве понашања јувенилних и адултних пацова која у великој мери указују на анксиозни и депресивни поремећај [211]. Насупрот овим, постоје и бројна истраживања чији закључци говоре у прилог томе да не постоје разлике у неурокогнитивној и бихејвиоралној сфери између ове две групе пацијената [212, 213]. Природа повезаности фебрилних напада и психијатријских поремећаја није у потпуности расветљена. Досадашње претпоставке се усмеравају на два могућа механизма: 1. утицај самих епилептичких напада, 2. утицај психосоцијалних фактора [212]. Према нашој анализи, према BDI-II скали, у групи депресивних пацијената знатно је већи број оних који су имали историју фебрилних напада ($p=0,015$, χ^2). Важно је напоменути да се наше истраживање није бавило субанализом броја епизода нити типа фебрилних напада. Нису познати механизми који су одговорни за уочену повезаност фебрилних напада детињства и депресивних симптома код пацијената са епилепсијом у одраслом животном добу, те су у том смислу потребна даља истраживања ове појаве. Могуће да се у основи предиспозиције за развој депресивних симптома у каснијем животном периоду налазе сами епилептички напади или њихов медикаментни третман који делују на мозак у развоју. Према регресионој анализи у нашем истраживању, на основу BDI-II скале присутна анамнеза фебрилних напада повећава ризик за депресивност скоро четири пута (OR=3,75; 95% CI: 1,07–13,11).

Резултати нашег истраживања представљају крајње интересантно опажање. У том смислу би се, на основу будућих истраживања, могле имплементирати и стратегије за превенцију рекурентних фебрилних напада, са циљем избегавања могућих последица на неурокогнитивну и емоционалну сферу пацијената у каснијем животном добу. Будућа истраживања би требало да допринесу расветљавању могућих механизма ове повезаности.

Када се горе поменуте анализе процењују помоћу NDDI-E скале која служи за детекцију велике депресије, добијени резултати указују да се две групе испитаника разликују у погледу присуства нежељених дејстава терапије ($p=0,000$, χ^2) и гранично значајно у историји фебрилних напада ($p=0,058$, χ^2).

5.2.3 Депресивни симптоми и социодемографски фактори код пацијената са епилепсијом

У нашем истраживању нису потврђене претпостављене хипотезе да нижи степен образовања, незапосленост, одсуство партнерског односа и губитак возачке дозволе услед болести представљају предиспонирајуће социодемографске факторе за депресивне симптоме код пацијената са епилепсијом.

Према бројним студијама, нижи образовни нивои код пацијената са епилепсијом су у значајној корелацији са депресивним симптомима што није потврђено у нашем истраживању [214–216]. Анализом неколико спроведених студија, долази се до податка да незапосленост повећава инциденцу коморбидне депресивности код пацијената са епилепсијом, што, такође није потврђено у нашем истраживању [201, 215]. У погледу брачног статуса, већина досадашњих студија је контроверзна, вероватно последично различитим методолошким приступима и географским разликама. Према студији *Chaka и сар*, пацијенти су у мањем ризику за развој депресивности уколико живе у брачној заједници у односу на пацијенте који немају партнера [217]. Када је у питању брачни статус, према резултатима једне од мета-анализа чији је циљ био процена фактора ризика за депресивност у епилепсији, а на основу обрађених података, није нађена значајна повезаност брачног статуса пацијената са епилепсијом и депресивне симптоматологије, што је у складу и са резултатима нашег истраживања [194].

Када је у питању старосна структура пацијената, досадашње студије су показале да је старије животно доба пацијената са епилепсијом повезано са повећаним ризиком од појаве депресивних симптома (177,178,180). Интересантна је опсервација једне од студија која се бавила анализом предиктора депресивности код пацијената са епилепсијом, можданим ударом и мултиплом склерозом, да старије животно доба редукује могућност за појаву депресивности код можданог удара и мултипле склерозе, али не и код пацијената са епилепсијом [218]. Овакви резултати су у супротности са опсервационим студијама опште популације у којима је утврђено да старије животно доба представља значајан предиктор депресивности. Према бројним ауторима, ризик од депресивности у епилепсији расте са старошћу, што у контексту, од раније познатог феномена повећане стопе депресивности у популацији старијих од 40 година, може значајно да допринесе, повећаном броју пацијената са епилепсијом који су депресивни [23]. Наше истраживање није утврдило статистички значајну повезаност старости испитаника и депресивних симптома.

У контексту полних разлика, познато је да су, у општој популацији, жене подложније поремећајима расположења, у односу на мушкарце [219]. Полне разлике, у било ком смислу, представљају одраз еволуционог развоја свих, па и људске врсте. У оквиру епилептичког поремећаја, познато је да и бројни епилептички синдроми показују полне разлике. Као пример се може навести, фотосензитивна епилепсија, која је чешће заступљена код пацијената женског пола у односу на мушки пол. Насупрот томе, *Lennox–Gastaut* синдром, *Landau–Kleffner* синдром, *West* синдром, као и миоکلонична апсансна епилепсија се чешће јављају код пацијената мушког пола. У униваријантним анализама у нашем истраживању, када се процена врши BDI-II скалом, утврђено је да жене постижу више просечне скорове на овој скали у односу на мушкарце, што упућује на виши ниво депресивности, те је потврђена хипотеза да женски пол представља сигнификантан предиспонирајући социодемографски фактор за настанак депресивних симптома. Наши резултати су у потпуном складу са резултатима осталих студија у којима је утврђено да женски пол код пацијената са епилепсијом значајно корелира са депресивном симптоматологијом (177,185). Регресионе анализе које су спроведене у нашем истраживању су потврдиле да женски пол, уз остале издвојене факторе, представља значајан предиктивни фактор за настанак коморбидне депресивне симптоматологије (OR=2,16; 95% CI:0,984–4,73). Наши резултати су у складу са резултатима студије *Fuller-Thomson и сар.* у којој је утврђено да су женски

испитаници са епилепсијом у најмање два пута већем ризику за развој депресивне симптоматологије у односу на мушке испитанике (OR = 2,57; CI:1.55–4.26) [214]. Такође, према резултатима логистичке регресионе анализе *Chaka u cap.* женски пол повећава ризик од депресивности 2.6 пута у поређењу са мушким полом (OR 2.2, 95% CI 1,68–4,09). [217]. У једној од спроведених мета-анализа овај феномен је објашњен хормоналним статусом женског пола, са акцентуацијом на снижен ниво естрогена који потенцијално повећава ризик за депресивност [220]. Поред тога, женски пол у великој мери може бити погођен различитим аспектима живота са епилепсијом која у великој мери утиче на њихов доживљај квалитета живота, а потенцијално резултује високим степеном депресивне симптоматологије. Утврђено је да преваленца депресивности код пацијенткиња са епилепсијом значајано расте у току и непосредно након трудноће, у поређењу са пацијенткињама које су оболеле од других хроничних болести или женама из опште популације [221]. Поједини аутори указују да поједине психосоцијалне варијабле, као што су стигматизација и дискриминација због болести, такође, у великој мери, могу да утичу на доступност запослења чиме могу утицати на појаву депресивности код пацијената женског пола [222]. Будућа истраживања би требала да разоткрију факторе којима ће бити објашњене полне разлике повезане са депресивном симптоматологијом код пацијената са епилепсијом. Насупрот овим истраживањима, постоје и она у којима није утврђена статистички значајна разлика у полној структури депресивних и недепресивних пацијената [218].

Када се процена врши NDDI-E скалом, која служи за брзу детекцију велике депресије, у овом истраживању није утврђена статистички значајна разлика између депресивних и недепресивних испитаника у погледу социодемографских фактора

5.2.4 Суицидално понашање и клиничке карактеристике болести код пацијената са епилепсијом

Повезаност епилепсије и суицидалности је комплексна и мултифакторијална. Према *Diehl*, у као могући ризици за суицидалност се издвајају следећи фактори: 1. психијатријски поремећаји, 2. млађе животно доба код особа мушког пола (25-49 година живота), 3. генерализовани напади и напади порекла темпоралног режња, 4.

пролонгирано трајање напада и неадекватна терапија, 5. отежано лично и социјално функционисање, 6. доступност великог броја антиконвулзивних лекова [143].

Према досадашњим студијама, могући утицај на појаву суицидалног понашања свакако да показују и неке од клиничких карактеристика саме епилепсије (узраст на почетку епилепсије, тип епилепсије и епилептичких напада, антиконвулзивна политерапија, зона икталног почетка).

У нашем истраживању нису потврђене претпостављене хипотезе да млађе животно доба, рани почетак болести (пре 18. године живота), дуже трајање болести, генерализовани тонично-клонични напади и симптоматска епилепсија, потенцијално предиспонирају појаву суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом. Према резултатима неких истраживања, ризик за суицидално понашање је повећан када епилепсија почиње у ранијем узрасту, поготово уколико је додатно удружена са психијатријским поремећајима. Према појединим литературним наводима, у контексту почетка епилепсије у ранијем узрасту, постоје и полне разлике, те поједини аутори тврде да почетак епилепсије у раном узрасту означава фактор ризика за суицидално понашање код пацијената мушког пола, али не и женског пола [143]. *Nilsson u cap.* су покушали да идентификују повезаност суицидалности и клиничких карактеристика болести које би могле повећати ризик од суицида код пацијената са епилепсијом (116). Резултати овог истраживања потенцијално указују на профил пацијента са епилепсијом који би починио суицид-особа са раним почетком болести, са коморбидном психијатријском болешћу и, претпостављено нередовним неуролошким контролама и праћењем. У овој студији није успостављена веза суицидалности са епилепсијом темпоралног режња.

Према бројним студијама, суицидално понашање је значајно чешће заступљено код пацијената са епилепсијом темпоралног режња (206,207). Према *Fukuchi u cap.* постикталне психотичне епизоде повећавају ризик од суицида код пацијената са епилепсијом темпоралног режња [144]. Према једној од студија, ризик за депресивност се повећавао у случају епилептичког фокуса лоцираног у темпоралном режњу, у присуству фронталне дисфункције [225]. У вези са синдромолошком класификацијом епилепсије је и повезаност врсте епилептичких напада са суицидалним понашањем. Интересантна су опажања једне од студија да је учесталост примарно генерализова-

них епилептичких напада, код пацијената оба пола, била у високој корелацији са суицидалним понашањем [143]. Према овој студији, једноставни фокални и секундарно генерализовани напади су високо корелирали са суицидалним понашањем код пацијената мушког пола. С обзиром да већина фокалних напада потиче из темпоралног режња, претпостављено је да епилепсија темпоралног режња представља значајан фактор ризика за суицидално понашање код пацијената мушког пола. Насупрот томе, код пацијената женског пола, присуство комплексних фокалних напада, који такође рефлектују нападе порекла темпоралног режња, је имало „антисуицидални ефекат”, што свакако захтева даља истраживања.

Према нашој анализи утврђено је да постоји статистички значајна разлика између пацијената који имају у односу на оне који немају суицидално понашање мерено С-SSRS у погледу следећих варијабли: антиконвулзивна политерапија ($p=0,008, \chi^2$); присуство нежељених дејстава антиконвулзивне терапије ($p=0,000, \chi^2$), историја фебрилних напада ($p=0,015, \chi^2$), раније суицидалне мисли ($p=0,000, \chi^2$), претходни покушаји суицида ($p=0,002, \chi^2$), актуелна депресивност ($p=0,000, \chi^2$), ранија депресивност ($p=0,000, \chi^2$), претходна антидепресивна терапија ($p=0,000, \chi^2$), актуелна антидепресивна терапија ($p=0,000, \chi^2$).

У нашем истраживању је потврђена претпостављена хипотеза да антиконвулзивна политерапија предиспонира суицидално понашање код пацијената са епилепсијом што је у складу са већином студија које су рађене [224, 226]. Студија *Kim и сар.* је показала да је ризик од суицида код пацијената са епилепсијом, независно од депресивног расположења, повезан са извесним клиничким карактеристикама болести, као што је антиконвулзивна политерапија, учестали напади, као и примена извесних антиконвулзивних лекова [227].

Када је у питању варијабла присуство нежељених дејстава антиконвулзивне терапије, наши резултати указују да се код испитаника који су суицидални бележи значајно већи број оних који пријављују присуство нежељених ефеката антиконвулзивних лекова у односу на оне који нису суицидални. Идентичне резултате са нашим, показала је и студија *Seo и сар.* у којој је показано да су нежељени ефекти антиконвулзивних лекова главни фактор ризика за суицидалност [226]. Независно од ових

опажања и закључака, не постоје дефинитивни докази за повишен ризик од суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом који узимају антиконвулзивне лекове [228]; на основу доступних литературних навода, претпоставља се да депресивност и анксиозност погоршавају нежељене ефекте антиконвулзивних лекова [202]; самим тим психијатријски поремећаји, у овом случају, играју главну улогу у генерисању суицидалности.

Добијени резултати се морају посматрати и са могућег аспекта презентације нежељених дејстава у виду депресивне симптоматологије и суицидалног понашања у нашем узорку испитаника. Познато је да поједини антиконвулзивни лекови имају потенцијална негативна психотропна својства, те у том смислу, могу представљати фактор ризика за суицидално понашање код пацијената са епилепсијом. Раније студије су показале да *фенобарбитон* позитивно корелира са суицидалним понашањем што се може интерпретирати и у контексту његовог израженог депресогеног утицаја на когнитивне функције, за које су, одређене студије, показале да снажније утичу на могућу суицидалност у односу на поремећаје расположења [229]. Препоруке су да се *фенобарбитон* рутински не ординира пацијентима са когнитивном дисфункцијом и депресивним поремећајем. Како је поменуто у ранијим поглављима, раније FDA упозорење се односи на могућност повезаности антиконвулзивне терапије и суицидалног понашања. За овакву везу није доказана узрочна повезаност; досадашња истраживања која говоре у прилог чешће суицидалности код пацијената са епилепсијом су прилично конзистентна, али не постоје довољно јаки докази да овај феномен суицидалности потиче од примењене антиконвулзивне терапије. Оно што сигурно знамо је да је лечење епилепсије примарно медикаментно и крајње неопходно, а да су последице неправовременог или неадекватног лечења епилепсије огромне и несагледиве, са могућим негативним утицајем на квалитет живота, измењен ток саме болести, па и смртни исход пацијената. Наше истраживање представља студију пресека, те су потребна даља, лонгитудинална праћења пацијената ради доношења прецизнијих закључака.

Према нашим резултатима, у групи суицидалних пацијената знатно је већи број оних који су имали историју фебрилних напада у односу на оне који немају присуство суицидалности што је у сагласности са неким од студија које су рађене [226]. Познато је да се пролонгирани фебрилни напади могу довести у везу са акутним оштећењем хипокампаљних структура, а самим тим и повишеним ризиком за настанак мезијалне темпоралне склерозе и епилептичког поремећаја. С обзиром да се, према

бројним истраживањима, хипокампадно оштећење налази у основи депресивности и суицидалности, историја фебрилних напада може бити повезана са ризиком од развоја суицидалног понашања [226, 230]

У контексту ранијих суицидалних мисли и претходних покушаја суицида, као и историје ранијег или актуелног депресивног расположења, укључујући и антидепресивну терапију, може се уочити да међу пацијентима који су суицидални има значајно већи проценат оних коју су испољавали раније суицидално понашање, имали од раније дијагностиковану депресивност, узимали раније антидепресиве, као и оних који су актуелно депресивни и актуелно лечени. Наши резултати су у потпуној сагласности са досадашњим литературним наводима [226]. Суицидалне мисли и претходни суицидални покушаји представљају значајно упозорење које не треба занемарити, поготово у посебно вулнерабилним категоријама пацијената као што су пацијенти са епилепсијом. Према ранијим литературним наводима, ранији суицидални покушаји представљају значајан фактор ризика за суицид, у поређењу са суицидалним мислима. Према једној од студија, 10-20 % пацијената који имају историју претходног покушаја суицида, ће починити суицид унутар наредних 10 година [124]. Према резултатима нашег истраживања, 4.6 % испитаника је имало претходне суицидалне покушаје што је у складу са већином до сада спроведених истраживања [231]. У контексту могуће бидирекционалности епилепсије и суицидалности, према неким од досадашњих студија, претходни суицидални покушаји повећавају ризик од епилептичких напада више од пет пута. Према *Hesdorffer*-у и сар. и депресија и суицидални покушаји представљају важне и независне факторе ризика за развој епилептичког поремећаја [38]. *Moscicki* процењује да сваке године, око 5 милиона људи у USA има суицидалне мисли, а да свега мали проценат ових пацијената почини суицид [232]. Суицидалне мисли се могу процењивати према тежини и интензитету, и на основу тога се процењује и суицидални ризик.

5.2.5 Суицидално понашање и социодемографски фактори код пацијената са епилепсијом

У нашем истраживању нису потврђене претпостављене хипотезе да су мушки пол, незапосленост и одсуство партнерског односа потенцијално предиспонирајући социодемографски фактори за суицидално понашање код пацијената са епилепсијом. Наиме, када су у питању социодемографске варијабле које су испитиване у овом истраживању, није утврђена статистички значајна разлика између пацијената који су у суицидалном ризику у односу на оне који нису у ризику за суицидално понашање.

У контексту демографских фактора који могу утицати на појаву суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом, неопходно је поменути да пол представља важан фактор у предикцији суицида. Познато је да је у општој популацији, извршење суицида чешће код особа мушког пола у односу на женски пол (однос 3:1). Код особа женског пола се бележе чешћи покушаји суицида у односу на мушки пол (однос 2:1). Према резултатима ранијих студија, суицидалност је била значајно чешће заступљена код испитаника мушког пола у односу на испитанике женског пола, код пацијената са епилепсијом [143]. Насупрот овим студијама, постоје и оне студије у којима је женски пол био предоминантан [233]. Постоје студије у којима је утврђена много снажнија повезаност психопатолошких обележја са суицидалним понашањем код испитаника женског пола. Према налазима ових истраживања, суицидални ризик се повећавао и до пет пута код жена, у присуству депресивне симптоматологије, у односу на општу популацију, док је код мушких испитаника тај ризик био свега два пута већи [143]. Према једној од студија, суицид је идентификован искључиво код пацијената са епилепсијом темпоралног режња, и то у већем проценту код пацијената мушког пола [144]. Овакве полне разлике су у складу са студијама које су се бавиле суицидом у општој популацији и према којима су стопе суицида веће код мушких испитаника.

5.2.6 Утицај депресивних симптома на суицидално понашање код пацијената са епилепсијом

Према доступној литератури постоји неколико фактора ризика за суицидално понашање: мушки пол, рани почетак болести, епилепсија темпоралног режња, висока учесталост примарно генерализованих епилептичких напада, полиморфне врсте епилептичких напада, тешке форме болести, латерализација епилептичког фокуса, ско-рашња ремисија болести односно стављање епилептичких напада под контролу након високе учесталости епилептичких напада, когнитивна детериорација, хипофронталност и психијатријски коморбидитети. Међу бројним факторима ризика за суицидално понашање код пацијената са епилепсијом најпроминентнији су психијатријски коморбидитети. Међу њима се истичу поремећаји расположења, шизофренија, поједини типови поремећаја личности и злоупотреба супстанци. Према бројним студијама, код готово више од 90 % пацијената који почине суицид, присутан је бар један од психијатријских коморбидитета у тренутку извршења суицида [234]. Депресија представља високо превалентан поремећај расположења код пацијената са епилепсијом и самим тим чини плодно тло за повећан ризик од суицидалних мисли и покушаја. Према бројним литературним наводима, најснажнији предиктори суицидалних мисли и суицидалних покушаја су поремећаји расположења. Постоје индиције поткрепљене појединим студијама, да се суицидално понашање чешће јавља у почетним фазама депресивности [235]. Према неким од ранијих студија, депресивна симптоматологија може постати доминантна код пацијената са епилепсијом чији се епилептички напади ставе под контролу [71]. У том смислу, код пацијената са вишегодишњим трајањем болести, ризик од суицида расте, у околностима боље контроле епилептичких напада [146]. Према нашим резултатима, у групи суицидалних пацијената знатно је већи број оних који су испољавали раније суицидално понашање, имали раније дијагностиковану депресивност, узимали раније антидепресиве, као и оних који су актуелно депресивни и актуелно лечени.

5.2.7 Утицај симптома анксиозности на суицидално понашање код депресивних пацијената са епилепсијом

Анксиозност, као психопатолошки феномен, се ретко јавља изоловано, а углавном презентује удружено са осталим психијатријским поремећајима, најчешће поремећајима расположења, злоупотребом супстанци и шизофренијом. Контрoверзно поље истраживања и даље остаје питање да ли анксиозни поремећаји могу бити фактори ризика за суицидално понашање. Према значајном броју истраживања, анксиозна обележја су значајно чешћа код пацијената са суицидалним мислима, покушајима и извршеним суицидом [130, 236–238]. У студији *Sareen и сар.* утврђено је да већ постојећи анксиозни поремећаји представљају независан фактор ризика за суицидалне мисли и покушаје, а да присуство ових поремећаја значајно повећава ризик за суицидалне покушаје код пацијената код којих се, уз анксиозност, удружено јављају и поремећаји расположења [130].

На темељу анализа претходних аутора је и постављена једна од хипотеза ове студије да је анксиозност један од значајних феномена који раздваја депресивне суицидалне пацијенте од депресивних пацијената који не показују суицидално понашање. За потребе ове студије, а услед ограниченог узорка испитаника, као и подгрупа унутар узорка између којих су се вршила поређења, анксиозност је посматрана као општа категорија. У нашем истраживању је коришћена Бекова скала анксиозности (BAI) која има могућност јасног разликовања анксиозних од депресивних симптома. Анализа је показала да се у групи депресивних пацијената (процењених BDI-II скалом) разлике у просечним скоровима на скали анксиозности BAI статистички значајно разликују између оних који јесу и оних који нису у ризику за суицидално понашање ($p=0,000$, χ^2). Депресивни испитаници који имају присутан суицидални ризик наводе израженије симптоме анксиозности у односу на оне који тај ризик немају. Дакле, присуство комбинације анксиозних обележја и поремећаја расположења, у значајној мери повећава ризик од суицидалности у поређењу са пацијентима који показују депресивна обележја, без високих скорова анксиозности. Ови резултати су у сагласности са неким од ранијих студија [124]. Познато је да су анксиозни поремећаји, слично депресивним поремећајима, често препознати и неправовремено лечени. У контексту повезаности анксиозних обележја са суицидалним понашањем, проистиче

да су непрепознати и нелечени анксиозни поремећаји на неки начин „пропуштена шанса“ за превенцију суицидалности [130]. Неопходна су даља истраживања и праћење ове појаве како би се утврдило да ли правовремено препознавање и лечење анксиозности може да смањи ризик последичног суицидалног понашања.

У нашем истраживању се нисмо бавили субанализом повезаности одређених врста епилепсије и анксиозности. До сада је познато да је ризик за анксиозне поремећаје повишен код пацијената са фокалним епилепсијама (поготово епилепсијом темпоралног режња, у односу на пацијенте са генерализованим епилепсијама, што је највероватније повезано са степеном контроле епилептичких напада) [87]. Познато је да пацијенти са фокалним епилептичким нападима имају лошију контролу епилептичких напада у поређењу са пацијентима који имају идиопатску форму болести [239]. Оваква субанализа би могла бити предмет будућих истраживања. У регресионом моделу у нашем истраживању, детектована анксиозност пацијената се издвојила као значајан предиктивни фактор за суицидалност код пацијената са епилепсијом (OR = 1,11; 95 % CI: 1.02–1,20). Ово би потенцијално значило да код свих пацијената који показују висок степен анксиозности треба разговарати на тему евентуалне суицидалности која је у овој популацији пацијената недвосмислено заступљена, односно потребно је трагати за суицидалним понашањем.

5.2.8 Утицај депресивних симптома и суицидалног понашања на квалитет живота пацијената са епилепсијом

Код пацијената са епилепсијом квалитет живота је детерминисан различитим аспектима који су специфични за њихово стање, а који су базирани на клиничким или психосоцијалним карактеристикама. Добро је познат утицај активне епилепсије и учесталих епилептичких напада на квалитет живота пацијената са епилепсијом [240, 241]. Насупрот овој чињеници, изненађујуће је да готово сви пацијенти са епилепсијом, независно од активности болести и учесталости епилептичких напада, имају лошији квалитет живота у односу на пацијенте без епилепсије. Последњих 30 година, уложени су многи напори да се утврди статус и фактори који утичу на квалитет живота пацијената са епилепсијом. Досадашња истраживања била су преодминантно усмерена на

проучавање утицаја клиничких карактеристика саме болести (трајање болести, учесталост и тежина епилептичких напада) или примењених антиепилептичких поступака (лекови, хирургија епилепсије, вагус нерв стимулација) на квалитет живота оболелих [111, 112]. Насупрот томе, релативно новија истраживања су се бавила проучавањем утицаја коморбидних психијатријских поремећаја на квалитет живота пацијента са епилепсијом, и поредила их са варијаблама које се односе на клиничке карактеристике саме болести или социодемографске показатеље. Према резултатима нашег истраживања испитаници који имају депресивна обележја и суицидално понашање показују ниже скорове, тј. извештају о слабијем квалитету живота у односу на оне који не показују депресивна обележја и суицидално понашање што је у складу са највећим бројем студија које су, до сада, рађене [113, 114]. *Zeber u sar.* су утврдили да су скорови квалитета живота QOLIE-89 скале значајно нижи у присуству коморбидних депресивних симптома код пацијената са свим врстама епилептичких напада [113]. *Senol u sar.* и *sar.* су утврдили да су депресивни симптоми, уз велику учесталост епилептичких напада и замор, најважнији фактор који утиче на лошији квалитет живота [114]. Према *Boylan u sar.*, код пацијената са фармакорезистентном епилепсијом, депресивни симптоми су били чести, тешки, недијагностиковани и нелечени, и као такви су били моћна детерминанта квалитета живота, у поређењу са клиничким карактеристикама болести [116].

5.2.9 Предиктори депресивне симптоматологије и суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом

Раније студије су указале да је порекло коморбидитета епилепсије и депресије мултифакторијално [242]

Бинарном логистичком регресијом, у коју су укључене све варијабле из униваријантних анализа нашег истраживања које су показале статистички значајну повезаност са коморбидном депресивном симптоматологијом, добијен је предиктивни модел који указује да нежељена дејстава антиконвулзивних лекова (OR=3,01; 95% CI:1,09–8,32), присутна анамнеза фебрилних напада (OR=3,75; 95% CI:1,07–13,11), женски пол (OR=2,16; 95% CI:0,984–4,73), као и комбинација једноставних фокалних

+ комплексних фокалних + ГТК напада (OR=7,32; 95% CI:0,830–64,59) повећавају ризик за депресивност.

Такође, ради издвајања независних предиктора суицидалног понашања, у овом истраживању је спроведена бинарна логистичка регресија. У модел су укључене све варијабле из униваријантних анализа које су показале статистички значајну повезаност са суицидалним понашањем, те је добијен предиктивни модел који указује да антиконвулзивна политерапија (OR=8,91; 95% CI:1,64–48,56), актуелна депресивна симптоматологија (OR=1,15; 95% CI:1,06–1,24) и анксиозна обележја (OR=1,11; 95% CI:1,02–1,20) представљају независне предиктивне факторе за настанак суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом. Насупрот претпостављеној хипотези да су депресивни симптоми најснажнији предиктор суицидалног понашања, у нашем истраживању, као најснажнији предиктор суицидалног понашања, се издвојила антиепилептичка политерапија (OR=8,91; 95% CI:1,64–48,56).

5.3 Ограничења истраживања

Истраживање је спроведено као студија пресека на одговарајућем, репрезентативном узорку. У том контексту, основни недостатак ове студије јесте немогућност утврђивања узрочно-последичних веза између испитиваних фактора ризика и феномена депресивности и суицидалности, те су неопходне додатне, лонгитудиналне, проспективне студије које ће утврдити стварне факторе ризика за горе поменуте феномене.

Када је у питању могућност систематских грешака које могу да угрозе интерну валидност сваке студије, неопходно је поменути пристрасност (*bias*). Селективна пристрасност у нашем истраживању је избегнута одабиром репрезентативног узорка. Ипак, сви пацијенти су регрутовани у оквиру једног, терцијерног епилептолошког центра, што може имати негативан утицај на могућност генерализације добијених резултата. У том контексту, постоји могућност да ови резултати проистичу из високо

селектоване популације пацијената са тежом формом болести, те да је у овој популацији пацијената психијатријски коморбидитет могуће пренаглашен.

Информацијска пристрасност је избегнута применом стандардизованих упитника и адекватним, несугестибилним вођењем интервјуа са испитаницима. У овом истраживању примењено је неколико методолошких поступака прикупљања података, са циљем најкомплетнијег приступа феноменологији депресивности и суицидалности. С тим у вези је и употреба различитих скала за процену ових феномена, од којих неке представљају скале самопроцене, а неке подразумевају прикупљање података током интервјуа истраживача и испитаника, а са циљем процене доследности одговора испитаника и провере поузданости добијених информација. Такође, истраживач је, на темељу завршеног тренинга, сертификован за примену C-SSRS скале ради прикупљања података о суицидалном понашању. Код скала самопроцене свакако да остаје могућност да испитаници дају неискрене, а друштвено прихватљиве одговоре плашећи се стигматизације, на чега није било могуће утицати.

Неопходно је поменути да су за потребе овог истраживања феномени депресивности и анксиозности искључиво посматрани у виду депресивних и анксиозних симптома, те није спроведено њихово груписање у одређене категорије поремећаја расположења према актуелно доступним класификационим системима. Коришћене су брзе скале самопроцене за детекцију депресивних симптома које не могу заменити формалну клиничку дијагнозу депресије. Међутим, у контексту њихових задовољавајућих психометријских карактеристика, сензитивности и специфичности, јасно је да су ове скале адекватне за прикупљање базичних епидемиолошких информација. Подела на генерализоване и фокалне епилепсије је рађена на темељу клиничке процене уз налаз доступне електроенцефалографије и неуроимиджинга. И поред тога, информације које се добијају често нису довољне за прецизну класификацију типа епилепсије. Из свакодневне праксе је познато да пацијенти са генерализованим епилепсијама могу имати фокалне ЕЕГ промене, као и различите, акциденталне морфолошке промене на неуроимиджингу. Из свега горе наведеног проистиче да се разликовање ова два типа епилепсије мора узети у обзир са извесним степеном несигурности и могуће непрецизности.

Као једно од ограничења ове студије неопходно је навести чињеницу да психосоцијалне варијабле (нпр. неке од скала процене социјалне подршке) нису узете у обзир.

Нежељена дејства антиконвулзивне терапије нису процењивана путем валидираних упитника за процену нежељених дејстава који су доступни у научним и стручним круговима што може бити једно од ограничења у интерпретацији резултата овог истраживања.

Мали узорак пацијената са суицидалним понашањем-могућност грешке другог реда која открива мале разлике се не може искључити. Такође, постоји могућност да су нека запажања и закључци ове студије који импонују као статистички сигнификантни, заправо резултат случајности. Иако се све наведено мора узети у обзир, верујемо да су наша запажања значајна, и да их треба поновити на већем узроку.

6. ЗАКЉУЧЦИ

Постављени циљеви истраживања су реализовани, а делимично су доказане и постављене хипотезе. У складу са тим, закључци ове студије су следећи:

1. Код пацијената са епилепсијом се бележи повећана учесталост депресивних симптома и суицидалног понашања у односу на општу популацију здравих;
2. Предиспонирајуће клиничке карактеристике болести за развој депресивних симптома код пацијената са епилепсијом су: висока учесталост епилептичких напада у претходних годину дана, фокални комплексни епилептички напади као и комбинација једноставних фокалних, комплексних фокалних и секундарно генерализованих епилептичких напада, антиконвулзивна политерапија, присуство нежељених дејстава антиконвулзивне терапије, историја фебрилних напада;
3. Женски пол представља сигнификантан предиспонирајући социодемографски фактор за настанак депресивне симптоматологије код пацијената са епилепсијом;
4. Нежељена дејстава антиконвулзивних лекова, присутна анамнеза фебрилних напада, женски пол, као и комбинација једноставних фокалних + комплексних фокалних + ГТК напада представљају јединствене, независне предикторе депресивне симптоматологије код пацијената са епилепсијом;
5. Предиспонирајуће клиничке карактеристике болести за развој суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом су: антиконвулзивна политерапија, присуство нежељених дејстава антиконвулзивне терапије, историја фебрилних напада, раније суицидалне мисли, претходни покушаји суицида, актуелна депресивност, ранија депресивност, претходна антидепресивна терапија, актуелна антидепресивна терапија, анксиозна обележја;
6. Социодемографски фактори се не издвајају као потенцијално предиспонирајући показатељи за суицидално понашање код пацијената са епилепсијом;

7. Антиконвулзивна политерапија, актуелна депресивна симптоматологија и анксиозна обележја представљају јединствене, независне предикторе суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом;
8. Анксиозна обележја представљају значајан предиктивни фактор за суицидално понашање код депресивних пацијената са епилепсијом;
9. Присуство депресивне симптоматологије и суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом је значајан предиктор лошијег квалитета живота код оболелих од епилепсије.

6.1 Применљивост резултата студије у свакодневној клиничкој пракси

Правовремено препознавање депресивних симптома и суицидалног понашања код пацијената са епилепсијом, уз идентификацију фактора ризика за њихову појаву, би могло допринети креирању и имплементацији адекватних дијагностичких протокола за лечење ових пацијената у будућности. Дефинисање посебно ризичних група пацијената омогућило би правовремено праћење ових пацијената, благовремено препознавање и адекватно лечење поменутих поремећаја са крајњим циљем одржавања оптималног квалитета живота пацијената са епилепсијом.

У циљу побољшања квалитета живота пацијената са епилепсијом, као и превенције суицида, који и даље представља један од главних узрока морталитета ових пацијената, редован скрининг депресивних и анксиозних симптома, као и трагање за могућим узроцима ових појава би требало да буду део свакодневне клиничке праксе.

Резултати ове студије упућују на следеће:

- Неопходно је редовно ангажовање епилептолога, који прате пацијенте са епилепсијом, и на терену процене емоционалног здравља ових пацијената
- Неопходна је правовремена идентификација највулнерабилније категорије пацијената унутар групе пацијената са епилепсијом у односу на развој депресивне симптоматологије и суицидалног понашања како би се избегло „лутање“ у редовном праћењу и лечењу ових пацијената
- Неопходна је даља анализа и праћење свих могућих клиничких, социодемографских и психијатријских предиктора квалитета живота пацијената са епилепсијом због чега су неопходна даља истраживања

Коначно, сва комплексност повезаности епилепсије, поремећаја расположења и суицидалности, као и могуће бидирекционалности ових поремећаја и даље представља нерасветљен пут око којег се „плету“ бројни биолошки, конституционални, и психосоцијални фактори. Трагање за поремећајима расположења и суицидалним понашањем код пацијената са епилепсијом, њихово спречавање, благовремено препознавање и адекватно лечење и даље представља основу свих наших тежњи за бољим разумевањем ових феномена које ће недвосмислено донети будућност.

7. ЛИТЕРАТУРА

- [1] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475–482.
- [2] Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 522–530.
- [3] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512–521.
- [4] Smith G, Ferguson PL, Saunders LL, et al. Psychosocial factors associated with stigma in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009; 16: 484–490.
- [5] Mula M. The interictal dysphoric disorder of epilepsy: a still open debate. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 355.
- [6] Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, et al. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: A bidirectional association. *Ann Neurol* 2012; 72: 184–191.
- [7] Van Elst LT, Trimble MR, Boylan LS, et al. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy [6] (multiple letters). *Neurology* 2004; 63: 942–943.
- [8] Kanner AM. Depression in epilepsy: A complex relation with unexpected consequences. *Current Opinion in Neurology* 2008; 21: 190–194.
- [9] Kanner AM. Epilepsy and mood disorders. In: *Epilepsia*. 2007, pp. 20–22.
- [10] Vojvodić N. *Analiza karakteristika periiktalnih vegetativnih znakova za lokalizaciju epileptogene zone kod epilepsija temporalnog režnja*. Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, 2012. Epub ahead of print 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.2298/bg20121226vojvodic>.
- [11] Verrotti A, Carrozzino D, Milioni M, et al. Epilepsy and its main psychiatric comorbidities in adults and children. *Journal of the Neurological Sciences* 2014; 343: 23–29.
- [12] Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, et al. Depression in epilepsy. *Neurology* 2013; 80: 590–599.
- [13] Ettinger A; Reed M; Cramer J. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology* 2004; 63: 1008–1014.

- [14] Victoroff JI, Grafton ST, Benson DF, et al. Depression in Complex Partial Seizures Electroencephalography and Cerebral Metabolic Correlates. *Arch Neurol* 1994; 51: 155–163.
- [15] Mula M, Schmitz B. Depression in epilepsy: Mechanisms and therapeutic approach. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2009; 2: 337–344.
- [16] Kwon OY, Park SP. Depression and anxiety in people with epilepsy. *J Clin Neurol* 2014; 10: 175–188.
- [17] Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric Comorbidity in Chronic Epilepsy: Identification, Consequences, and Treatment of Major Depression. *Epilepsia* 2000; 41: S31–S41.
- [18] Kanner AM. Is major depression a neurologic disorder with psychiatric symptoms? *Epilepsy Behav* 2004; 5: 636–644.
- [19] Lacey CJ, Salzberg MR, D’Souza WJ. What factors contribute to the risk of depression in epilepsy?—Tasmanian Epilepsy Register Mood Study (TERMS). *Epilepsia* 2016; 57: 516–522.
- [20] Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology* 2002; 58: S27–39.
- [21] Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, et al. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res* 2000; 39: 121–125.
- [22] Lambert M V., Robertson MM. Depression in Epilepsy: Etiology, Phenomenology, and Treatment. *Epilepsia* 1999; 40: s21–s47.
- [23] Schmitz EB, Robertson MM, Trimble MR. Depression and schizophrenia in epilepsy: social and biological risk factors. *Epilepsy Res* 1999; 35: 59–68.
- [24] Mendez MF, Doss RC, Taylor JL, et al. Depression in epilepsy. Relationship to seizures and anticonvulsant therapy. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181: 444–447.
- [25] Grabowska-Grzyb A, Jędrzejczak J, Nagańska E, et al. Risk factors for depression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 411–417.
- [26] Weiss SR, Post RM. Kindling: separate vs. shared mechanisms in affective disorders and epilepsy. *Neuropsychobiology* 1998; 38: 167–180.
- [27] Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, et al. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 258–261.
- [28] Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, et al. Depression and epilepsy: Epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy Behav* 2012; 24: 156–168.
- [29] Consroe P, Kudray K, Schmitz R. Acute and chronic antiepileptic drug effects in audiogenic seizure-susceptible rats. *Exp Neurol* 1980; 70: 626–637.
- [30] Vojvodić N. *Epilepsija temporalnog režnja*. Zavod za udžbenike, 2014.
- [31] Jefferys JGR. Models and Mechanisms of Experimental Epilepsies. *Epilepsia* 2003; 44: 44–50.
- [32] Mazarati A, Shin D, Auvin S, et al. Kindling epileptogenesis in immature rats leads to persistent depressive behavior. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 377–383.

- [33] Cannizzaro G, Flugy A, Cannizzaro C, et al. Effects of desipramine and alprazolam in the forced swim test in rats after long-lasting termination of chronic exposure to picrotoxin and pentylenetetrazol. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 1993; 3: 477–484.
- [34] Sabatino M, Cannizzaro C, Flugy A, et al. NMDA-GABA interactions in an animal model of behaviour: a gating mechanism from motivation toward psychotic-like symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 1994; 4: 103–109.
- [35] Lewis AJ. Melancholia: A Historical Review. *J Ment Sci* 1934; 80: 1–42.
- [36] Forsgren L, Nyström L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Res* 1990; 6: 66–81.
- [37] Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, et al. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000; 47: 246–249.
- [38] Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, et al. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol* 2006; 59: 35–41.
- [39] Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, et al. Behavior and social competency in idiopathic and cryptogenic childhood epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 487–492.
- [40] Nedić A. *Psihijatrija-udžbenik za studente medicine*. Medicinski fakultet Novi Sad, 2017.
- [41] Visser A, Waarde A, Willemsen A, et al. Measuring serotonin synthesis: From conventional methods to PET tracers and their (pre)clinical implications. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 576–591.
- [42] Asztély F, Gustafsson B. Iontropic glutamate receptors. Their possible role in the expression of hippocampal synaptic plasticity. *Mol Neurobiol* 1996; 12: 1–11.
- [43] aan het Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *C Can Med Assoc J = J l'Association medicale Can* 2009; 180: 305–313.
- [44] Brown GL, Linnoila MI. CSF serotonin metabolite (5-HIAA) studies in depression, impulsivity, and violence. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 Suppl: 31–33.
- [45] Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, et al. Brain 5-HT₁ binding sites in depressed suicides. *Psychopharmacology (Berl)* 1990; 102: 544–548.
- [46] Jobe PC, Mishra PK, Adams-Curtis LE, et al. The Genetically Epilepsy-Prone Rat (GEPR). *Ital J Neurol Sci* 1995; 16: 91–99.
- [47] Jobe PC, Dailey JW. Genetically Epilepsy-Prone Rats (GEPRs) in Drug Research. *CNS Drug Rev* 2000; 6: 241–260.
- [48] Ryu JR, Jobe PC, Milbrandt JC, et al. Morphological deficits in noradrenergic neurons in GEPR-9s stem from abnormalities in both the locus coeruleus and its target tissues. *Exp Neurol* 1999; 156: 84–91.
- [49] Jobe PC, Dailey JW, Wernicke JF. A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders. *Crit Rev Neurobiol* 1999; 13: 317–356.

- [50] Dailey JW, Mishra PK, Ko KH, et al. Serotonergic abnormalities in the central nervous system of seizure-naive genetically epilepsy-prone rats. *Life Sci* 1992; 50: 319–326.
- [51] Yan Q -S, Jobe PC, Dailey JW. Further evidence of anticonvulsant role for 5-hydroxytryptamine in genetically epilepsy-prone rats. *Br J Pharmacol* 1995; 115: 1314.
- [52] Kanner AM. Depression in Epilepsy: A Neurobiologic Perspective. *Epilepsy Curr* 2005; 5: 21.
- [53] Dailey JW, Reith ME, Yan QS, et al. Anticonvulsant doses of carbamazepine increase hippocampal extracellular serotonin in genetically epilepsy-prone rats: dose response relationships. *Neurosci Lett* 1997; 227: 13–16.
- [54] Toczek MT, Carson RE, Lang L, et al. PET imaging of 5-HT1A receptor binding in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 749–756.
- [55] Kanner AM, Mazarati A, Koeppe M. Biomarkers of epileptogenesis: psychiatric comorbidities (?). *Neurother J Am Soc Exp Neurother* 2014; 11: 358–372.
- [56] Savic I, Lindström P, Gulyás B, et al. Limbic reductions of 5-HT1A receptor binding in human temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 1343–1351.
- [57] Kugaya A, Sanacora G. Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. *CNS Spectr* 2005; 10: 808–819.
- [58] Sheline YI. Neuroimaging Studies of Mood Disorder Effects on the Brain. Epub ahead of print 2003. DOI: 10.1016/S0006-3223(03)00347-0.
- [59] Sheline YI, Wang PW, Gado MH, et al. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 3908–3913.
- [60] Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *The American Journal of Psychiatry* 2003; 160: 1516–1518.
- [61] Smith MA, Makino S, Kvetnanský R, et al. Effects of stress on neurotrophic factor expression in the rat brain. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 771: 234–239.
- [62] Chen B, Dowlathshahi D, MacQueen GM, et al. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 260–265.
- [63] Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord* 2001; 62: 77–91.
- [64] Sapolsky RM. Glucocorticoids and Hippocampal Atrophy in Neuropsychiatric Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 925–935.
- [65] Cotter D, Mackay D, Chana G, et al. Reduced Neuronal Size and Glial Cell Density in Area 9 of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Subjects with Major Depressive Disorder. *Cereb Cortex* 2002; 12: 386–394.
- [66] Jokeit H, Seitz RJ, Markowitsch HJ, et al. Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 1997; 120 (Pt 1: 2283–2294.
- [67] Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, et al. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 273–279.

- [68] Steffens DC, McQuoid DR, Welsh-Bohmer KA, et al. Left Orbital Frontal Cortex Volume and Performance on the Benton Visual Retention Test in Older Depressives and Controls. *Neuropsychopharmacol* 2003 2812 2003; 28: 2179–2183.
- [69] Landolt H. Some clinical electroencephalographical correlation in epileptic psychosis (twilight states). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1953; 5: 121.
- [70] Krishnamoorthy ES, Trimble MR. Forced Normalization: Clinical and Therapeutic Relevance. *Epilepsia* 1999; 40: s57–s64.
- [71] Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 388–398.
- [72] STEVENSON I. Hughes' Outline of Modern Psychiatry, 4th revised ed. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 703–704.
- [73] World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision ICD-10 : Tabular List*. 2010.
- [74] *American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
- [75] Judd LL, Rapaport MH, Paulus MP, et al. Subsyndromal symptomatic depression: a new mood disorder? *J Clin Psychiatry* 1994; 55 Suppl: 18–28.
- [76] Feddersen B, Herzer R, Hartmann U, et al. On the psychopathology of unilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 43–49.
- [77] Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2000; 8: 8–17.
- [78] Van Paesschen W, King MD, Duncan JS, et al. The amygdala and temporal lobe simple partial seizures: a prospective and quantitative MRI study. *Epilepsia* 2001; 42: 857–862.
- [79] Stahl SM. Brainstorms: symptoms and circuits, part 2: anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1408–1409.
- [80] Vermetten E, Schmahl C, Southwick SM, et al. Positron tomographic emission study of olfactory induced emotional recall in veterans with and without combat-related posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacol Bull* 2007; 40: 8–30.
- [81] Mula M, Pini S, Cassano GB. The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 263–272.
- [82] Mula M, Monaco F. Antiepileptic drugs and psychopathology of epilepsy: an update. *Epileptic Disord* 2009; 11: 1–9.
- [83] Malizia AL, Cunningham VJ, Bell CJ, et al. Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 715–720.
- [84] Mungas D. Interictal Behavior Abnormality in Temporal Lobe Epilepsy: A Specific Syndrome or Nonspecific Psychopathology? *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 108–111.
- [85] Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 708–713.

- [86] Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D, et al. Anxiety in patients with epilepsy: Systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 161–171.
- [87] Nenadović M, Jašović-Gašić M, Vićentić S, et al. Anxiety in epileptic patients. *Psychiatr Danub* 2011; 23: 264–269.
- [88] Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 207–220.
- [89] Blanchet P, Frommer GP. Mood change preceding epileptic seizures. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174: 471–476.
- [90] WILLIAMS D. The structure of emotions reflected in epileptic experiences. *Brain* 1956; 79: 29–67.
- [91] Blumer D. Epilepsy and disorders of mood. In: *Neurobehavioral problems in epilepsy*. New York, NY, England: Raven Press, Publishers, 1991, pp. 185–195.
- [92] Kanner AM, Palac S. Depression in epilepsy: a common but often unrecognized comorbid malady. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 37–51.
- [93] Blumer D, Zielinski J. Pharmacologic treatment of psychiatric disorders associated with epilepsy. *J Epilepsy* 1988; 1: 135–150.
- [94] Mula M, Jauch R, Cavanna A, et al. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 650–656.
- [95] Trimble MR. The psychoses of epilepsy. *The psychoses of epilepsy*. 1991; xi, 210–xi, 210.
- [96] Labudda K, Illies D, Bien CG, et al. Interictal dysphoric disorder: Further doubts about its epilepsy-specificity and its independency from common psychiatric disorders. *Epilepsy Res* 2018; 141: 13–18.
- [97] Zinchuk M, Kustov G, Pashnin E, et al. Interictal dysphoric disorder in people with and without epilepsy. *Epilepsia* 2021; 62: 1382–1390.
- [98] Mula M, Jauch R, Cavanna A, et al. Interictal dysphoric disorder and periictal dysphoric symptoms in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 1139–1145.
- [99] Mula M, Schmitz B, Jauch R, et al. On the prevalence of bipolar disorder in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 658–661.
- [100] Blumer D, Montouris G, Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 826–840.
- [101] Rosenstein DL, Nelson JC, Jacobs SC. Seizures associated with antidepressants: a review. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 289–299.
- [102] Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, et al. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 345–354.
- [103] Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The Use of Sertraline in Patients with Epilepsy: Is It Safe? *Epilepsy Behav* 2000; 1: 100–105.

- [104] Kühn K-U, Quednow BB, Thiel M, et al. Antidepressive treatment in patients with temporal lobe epilepsy and major depression: a prospective study with three different antidepressants. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 674–679.
- [105] Thomé-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 417–425.
- [106] Mula M. Epilepsy and Psychiatric Comorbidities: Drug Selection. *Curr Treat Options Neurol*; 19. Epub ahead of print 1 December 2017. DOI: 10.1007/S11940-017-0483-0.
- [107] Italiano D, Spina E, de Leon J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between antiepileptics and antidepressants. *Expert Opin Drug Metab \& Toxicol* 2014; 10: 1457–1489.
- [108] Martinović Ž, Simonović P, Djokić R. Preventing depression in adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 9: 619–624.
- [109] Mula M, Brodie MJ, de Toffol B, et al. ILAE clinical practice recommendations for the medical treatment of depression in adults with epilepsy. *Epilepsia* 2022; 63: 316–334.
- [110] Park S-P, Song H-S, Hwang Y-H, et al. Differential effects of seizure control and affective symptoms on quality of life in people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010; 18: 455–459.
- [111] Jacoby A, Snape D, Baker GA. Determinants of Quality of Life in People with Epilepsy. *Neurol Clin* 2009; 27: 843–863.
- [112] Alanis-Guevara I, Peña E, Corona T, et al. Sleep disturbances, socioeconomic status, and seizure control as main predictors of quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 481–485.
- [113] Zeber JE, Copeland LA, Amuan M, et al. The role of comorbid psychiatric conditions in health status in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 539–546.
- [114] Şenol V, Soyuer F, Arman F, et al. Influence of fatigue, depression, and demographic, socioeconomic, and clinical variables on quality of life of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 96–104.
- [115] Perrine K, Hermann BP, Meador KJ, et al. The Relationship of Neuropsychological Functioning to Quality of Life in Epilepsy. *Arch Neurol* 1995; 52: 997–1003.
- [116] Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, et al. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 258–261.
- [117] Cramer JA, Blum D, Reed M, et al. The Influence of Comorbid Depression on Seizure Severity. *Epilepsia* 2003; 44: 1578–1584.
- [118] Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, et al. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Res* 2007; 75: 192–196.
- [119] Kanner AM, Byrne R, Chicharro A, et al. A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy. *Neurology* 2009; 72: 793–799.
- [120] Cramer JA, Hammer AE, Kustra RP. Improved mood states with lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 702–707.

- [121] Angst J, Angst F, Stassen HH. Suicide risk in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 2: 56-57,113-116.
- [122] Thorpe L, Whitney DK, Kutcher SP, et al. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. VI. Special populations. *Can J Psychiatry* 2001; 46 Suppl 1: 63S-76S.
- [123] Rafnsson V, Ólafsson E, Hauser WA, et al. Cause-Specific Mortality in Adults with Unprovoked Seizures. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 232–236.
- [124] Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, et al. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 31–38.
- [125] Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, et al. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case–control study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 693–698.
- [126] Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, et al. Psychiatric Comorbidity in Epilepsy: A Population-Based Analysis. *Epilepsia* 2007; 48: 2336–2344.
- [127] Matthews WS, Barabas G. Suicide and epilepsy: A review of the literature. *Psychosomatics* 1981; 22: 515–524.
- [128] Barraclough BM. The suicide rate of epilepsy. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76: 339–345.
- [129] Hesdorffer DC, Allen Hauser W, Olafsson E, et al. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol* 2006; 59: 35–41.
- [130] Sareen J, Cox BJ, Afifi TO, et al. Anxiety Disorders and Risk for Suicidal Ideation and Suicide Attempts: A Population-Based Longitudinal Study of Adults. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1249–1257.
- [131] Amiri M, Hansen CP. The interictal dysphoric disorder in patients with epilepsy: A doubtful disorder lacking diagnostic tools. *Seizure* 2015; 24: 70–76.
- [132] Åsberg M, Träskman L, Thorén P. 5-HIAA in the Cerebrospinal Fluid: A Biochemical Suicide Predictor? *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1193–1197.
- [133] Lester D. The concentration of neurotransmitter metabolites in the cerebrospinal fluid of suicidal individuals: A meta-analysis. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28: 45–50.
- [134] Oquendo MA, Placidi GPA, Malone KM, et al. Positron Emission Tomography of Regional Brain Metabolic Responses to a Serotonergic Challenge and Lethality of Suicide Attempts in Major Depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 14–22.
- [135] Arango V, Underwood MD, Gubbi A V, et al. Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Res* 1995; 688: 121–133.
- [136] Arango V, Huang Y, Underwood MD, et al. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J Psychiatr Res* 2003; 37: 375–386.
- [137] Sequeira A, Mamdani F, Ernst C, et al. Global Brain Gene Expression Analysis Links Glutamatergic and GABAergic Alterations to Suicide and Major Depression. *PLoS One* 2009; 4: e6585.
- [138] Mazarati AM, Shin D, Kwon YS, et al. Elevated plasma corticosterone level and depressive behavior in experimental temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2009; 34: 457–461.

- [139] Hecimovic H, Salpekar J, Kanner AM, et al. Suicidality and epilepsy: A neuropsychobiological perspective. *Epilepsy Behav* 2011; 22: 77–84.
- [140] Coryell W. DST abnormality as a predictor of course in major depression. *J Affect Disord* 1990; 19: 163–169.
- [141] Jokinen J, Mårtensson B, Nordström A-L, et al. CSF 5-HIAA and DST non-suppression -independent biomarkers in suicide attempters? *J Affect Disord* 2008; 105: 241–245.
- [142] Kanner AM. Suicidality and epilepsy: a complex relationship that remains misunderstood and underestimated. *Epilepsy Curr* 2009; 9: 63–6.
- [143] Kalinin V V, Polyanskiy DA. Gender differences in risk factors of suicidal behavior in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 424–429.
- [144] Fukuchi T, Kanemoto K, Kato M, et al. Death in epilepsy with special attention to suicide cases. *Epilepsy Res* 2002; 51: 233–236.
- [145] Verrotti A, Cicconetti A, Scorrano B, et al. Epilepsy and suicide: pathogenesis, risk factors, and prevention. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4: 365.
- [146] Blumer D, Montouris G, Davies K, et al. Suicide in epilepsy: psychopathology, pathogenesis, and prevention. *Epilepsy Behav* 2002; 3: 232–241.
- [147] Bladin PF. Psychosocial Difficulties and Outcome After Temporal Lobectomy. *Epilepsia* 1992; 33: 898–907.
- [148] KUO W-H, GALLO JJ, TIEN AY. Incidence of suicide ideation and attempts in adults: the 13-year follow-up of a community sample in Baltimore, Maryland. *Psychol Med* 2001; 31: 1181–1191.
- [149] Suominen K, Isometsä E, Ostamo A, et al. Level of suicidal intent predicts overall mortality and suicide after attempted suicide: A 12-year follow-up study. *BMC Psychiatry* 2004; 4: 1–7.
- [150] Obafunwa JO, Busuttil A. Clinical contact preceding suicide. *Postgrad Med J* 1994; 70: 428–432.
- [151] Hesdorffer DC, Kanner AM. The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs: Fire or false alarm? *Epilepsia* 2009; 50: 978–986.
- [152] Olesen JB, Hansen PR, Erdal J, et al. Antiepileptic drugs and risk of suicide: a nationwide study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 518–524.
- [153] Andersohn F, Schade R, Willich SN, et al. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology* 2010; 75: 335–340.
- [154] Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, et al. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2010; 363: 542–551.
- [155] Ettinger AB. Psychotropic effects of antiepileptic drugs. *Neurology* 2006; 67: 1916–1925.
- [156] Mula M, Kanner AM, Schmitz B, et al. Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia* 2013; 54: 199–203.

- [157] Hesdorffer DC, Lúðvígsson P, Hauser WA, et al. Co-occurrence of major depression or suicide attempt with migraine with aura and risk for unprovoked seizure. *Epilepsy Res* 2007; 75: 220–223.
- [158] Fisher RS, Helen Cross J, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 522–530.
- [159] Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501.
- [160] Baker GA, Smith DF, Dewey M, et al. The development of a seizure severity scale as an outcome measure in epilepsy. *Epilepsy Res* 1991; 8: 245–251.
- [161] Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Beck depression inventory (BDI-II)*. Pearson London, UK, 1996.
- [162] Ristić AJ, Pjevalica J, Trajković G, et al. Validation of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E) Serbian version. *Epilepsy Behav* 2016; 57: 1–4.
- [163] Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, et al. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 399–405.
- [164] Beck AT, Epstein N, Brown G, et al. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1988; 56: 893–897.
- [165] Posner K, Brown GK, Stanley B, et al. The Columbia-suicide severity rating scale: Initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 1266–1277.
- [166] Sheehan D V., Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 11980.
- [167] Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, et al. Development and Cross-Cultural Translations of a 31-Item Quality of Life in Epilepsy Inventory. *Epilepsia* 1998; 39: 81–88.
- [168] Hauser WA. Seizure Disorders: The Changes With Age. *Epilepsia* 1992; 33: 6–14.
- [169] Bell GS, Sander JW. CPD — Education and self-assessment The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure* 2001; 10: 306–316.
- [170] Stavem K, Loge JH, Kaasa S. Health status of people with epilepsy compared with a general reference population. *Epilepsia* 2000; 41: 85–90.
- [171] Beghi E, Cornaggia CM, Hauser WA, et al. Social Aspects of Epilepsy in the Adult in Seven European Countries. *Epilepsia* 2000; 41: 998–1004.
- [172] Camfield C, Camfield P, Smith B, et al. Biologic factors as predictors of social outcome of epilepsy in intellectually normal children: a population-based study. *J Pediatr* 1993; 122: 869–873.

- [173] Sander JWAS, Hart YM, Shorvon SD, et al. MEDICAL SCIENCE: National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990; 336: 1267–1271.
- [174] Daniel, A., Mb, E., & Mrcp BS. *The structural basis of the epilepsies: an MRI and epidemiological study*. UCL (University College London), 2003.
- [175] Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: A weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia* 2012; 53: 1282–1293.
- [176] Téllez-Zenteno JF, Matijevic S, Wiebe S. Somatic Comorbidity of Epilepsy in the General Population in Canada. *Epilepsia* 2005; 46: 1955–1962.
- [177] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54: 551–563.
- [178] Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of First Antiepileptic Drug. *Epilepsia* 2001; 42: 1255–1260.
- [179] Shorvon SD. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: The second 50 years, 1959-2009. *Epilepsia* 2009; 50: 93–130.
- [180] Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–319.
- [181] Perucca P, Carter J, Vahle V, et al. Adverse antiepileptic drug effects. *Neurology* 2009; 72: 1223–1229.
- [182] Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, and Primidone in Partial and Secondarily Generalized Tonic–Clonic Seizures. *N Engl J Med* 1985; 313: 145–151.
- [183] Ettinger AB, Weisbrot DM, Nolan EE, et al. Symptoms of Depression and Anxiety in Pediatric Epilepsy Patients. *Epilepsia* 1998; 39: 595–599.
- [184] Dias R, Bateman LM, Farias ST, et al. Depression in epilepsy is associated with lack of seizure control. *Epilepsy Behav* 2010; 19: 445–447.
- [185] Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, et al. Clinical assessment of axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: A multicenter investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 172–179.
- [186] Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, et al. The Epidemiology of the Comorbidity of Epilepsy in the General Population. *Epilepsia* 2004; 45: 1613–1622.
- [187] Strine TW, Kobau R, Chapman DP, et al. (). *Epilepsia* 2005; 46: 1133–1139.
- [188] Kobau R, Gilliam F, Thurman DJ. Prevalence of Self-Reported Epilepsy or Seizure Disorder and Its Associations with Self-Reported Depression and Anxiety: Results from the 2004 Healthstyles Survey. *Epilepsia* 2006; 47: 1915–1921.
- [189] Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 205–228.
- [190] Hauser WA, Annegers JF, Elveback LR. Mortality in Patients with Epilepsy. *Epilepsia* 1980; 21: 399–412.
- [191] Cockerell OC, Hart YM, Sander JWA., et al. Mortality from epilepsy: results from a prospective population-based study. *Lancet* 1994; 344: 918–921.

- [192] Nuhu FT, Lasisi MD, Yusuf AJ, et al. Suicide risk among adults with epilepsy in Kaduna, Nigeria. *Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35: 517–520.
- [193] Bifftu BB, Dachew BA, Tiruneh BT, et al. Depression among people with epilepsy in Northwest Ethiopia: a cross-sectional institution based study. *BMC Res Notes* 2015; 8: 1–8.
- [194] Yang Y, Yang M, Shi Q, et al. Risk factors for depression in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2020; 106: 107030.
- [195] Fela-Thomas A, Akinhanmi A, Esan O. Prevalence and correlates of major depressive disorder (MDD) among adolescent patients with epilepsy attending a Nigerian neuropsychiatric hospital. *Epilepsy Behav* 2016; 54: 58–64.
- [196] Kwong KL, Lam D, Tsui S, et al. Anxiety and Depression in Adolescents With Epilepsy. *J Child Neurol* 2016; 31: 203–210.
- [197] Gilliam FG, Maton BM, Martin RC, et al. Hippocampal 1H-MRSI correlates with severity of depression symptoms in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 364–368.
- [198] Sanchez-Gistau V, Sgranyes G, Baillés E, et al. Is major depressive disorder specifically associated with mesial temporal sclerosis? *Epilepsia* 2012; 53: 386–392.
- [199] Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset. *Neurology* 2009; 73: 1041–1045.
- [200] Peng W-F, Ding J, Li X, et al. Clinical risk factors for depressive symptoms in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2014; 129: 343–349.
- [201] Tegegne MT, Mossie TB, Awoke AA, et al. Depression and anxiety disorder among epileptic people at Amanuel Specialized Mental Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Psychiatry* 2015; 15: 1–7.
- [202] Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, et al. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: Do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia* 2012; 53: 1104–1108.
- [203] Turner WA. *Epilepsy, a study of the idiopathic disease*. Macmillan, 1907.
- [204] Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007; 30: 555–567.
- [205] Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 1978; 61: 720–727.
- [206] Vestergaard M, Pedersen MG, Ostergaard JR, et al. Death in children with febrile seizures: a population-based cohort study. *Lancet (London, England)* 2008; 372: 457–463.
- [207] Dreier JW, Pedersen CB, Cotsapas C, et al. Childhood seizures and risk of psychiatric disorders in adolescence and early adulthood: a Danish nationwide cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal* 2019; 3: 99–108.
- [208] Bertelsen EN, Larsen JT, Petersen L, et al. Childhood Epilepsy, Febrile Seizures, and Subsequent Risk of ADHD. *Pediatrics*; 138. Epub ahead of print August 2016. DOI: 10.1542/peds.2015-4654.

- [209] Brikell I, Ghirardi L, D’Onofrio BM, et al. Familial Liability to Epilepsy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Cohort Study. *Biol Psychiatry* 2018; 83: 173–180.
- [210] Gillberg C, Lundström S, Fernell E, et al. Febrile Seizures and Epilepsy: Association With Autism and Other Neurodevelopmental Disorders in the Child and Adolescent Twin Study in Sweden. *Pediatr Neurol* 2017; 74: 80-86.e2.
- [211] Yu YH, Kim S-W, Im H, et al. Febrile Seizures Cause Depression and Anxiogenic Behaviors in Rats. *Cells*; 11. Epub ahead of print October 2022. DOI: 10.3390/cells11203228.
- [212] Kariuki SM, Newton CRJC, Prince MJ, et al. The Association Between Childhood Seizures and Later Childhood Emotional and Behavioral Problems: Findings From a Nationally Representative Birth Cohort. *Psychosom Med* 2016; 78: 620–628.
- [213] Visser AM, Jaddoe VW V, Ghassabian A, et al. Febrile seizures and behavioural and cognitive outcomes in preschool children: the Generation R study. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 1006–1011.
- [214] Fuller-Thomson E, Brennenstuhl S. The association between depression and epilepsy in a nationally representative sample. *Epilepsia* 2009; 50: 1051–1058.
- [215] Stefanello S, Marín-Léon L, Fernandes PT, et al. Depression and anxiety in a community sample with epilepsy in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69: 342–348.
- [216] Lee S-A, Jeon JY, No S-K, et al. Factors contributing to anxiety and depressive symptoms in adults with new-onset epilepsy. *Epilepsy Behav* 2018; 88: 325–331.
- [217] Chaka A, Awoke T, Yohannis Z, et al. Determinants of depression among people with epilepsy in Central Ethiopia. *Ann Gen Psychiatry* 2018; 17: 1–7.
- [218] Viguera AC, Fan Y, Thompson NR, et al. Prevalence and Predictors of Depression Among Patients With Epilepsy, Stroke, and Multiple Sclerosis Using the Cleveland Clinic Knowledge Program Within the Neurological Institute. *Psychosomatics* 2018; 59: 369–378.
- [219] Altemus M, Sarvaiya N, Neill Epperson C. Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. *Front Neuroendocrinol* 2014; 35: 320–330.
- [220] Kim M, Kim YS, Kim DH, et al. Major depressive disorder in epilepsy clinics: A meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2018; 84: 56–69.
- [221] Beghi E, Roncolato M, Visonà G. Depression and altered quality of life in women with epilepsy of childbearing age. *Epilepsia* 2004; 45: 64–70.
- [222] Bjørk MH, Veiby G, Reiter SC, et al. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: A prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia* 2015; 56: 28–39.
- [223] Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, et al. Suicide in people with epilepsy: how great is the risk? *Epilepsia* 2009; 50: 1933–1942.
- [224] Park S-J, Lee HB, Ahn MH, et al. Identifying clinical correlates for suicide among epilepsy patients in South Korea: A case-control study. *Epilepsia* 2015; 56: 1966–1972.
- [225] Hermann BP, Seidenberg M, Haltiner A, et al. Mood state in unilateral temporal lobe epilepsy. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 1205–1218.

- [226] Seo JG, Lee JJ, Cho YW, et al. Suicidality and Its Risk Factors in Korean People with Epilepsy: A MEPSY Study. *J Clin Neurol* 2015; 11: 32.
- [227] Kim SJ, Kim HJ, Jeon J-Y, et al. Clinical factors associated with suicide risk independent of depression in persons with epilepsy. *Seizure* 2020; 80: 86–91.
- [228] Mula M, Sander JW. Suicide risk in people with epilepsy taking antiepileptic drugs. *Bipolar Disord* 2013; 15: 622–627.
- [229] Calandre EP, Dominguez-Granados R, Gomez-Rubio M, et al. Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 504–506.
- [230] Finegersh A, Avedissian C, Shamim S, et al. Bilateral hippocampal atrophy in temporal lobe epilepsy: Effect of depressive symptoms and febrile seizures. *Epilepsia* 2011; 52: 689.
- [231] Mendez MF, Lanska DJ, Manon-Espaillet R, et al. Causative Factors for Suicide Attempts by Overdose in Epileptics. *Arch Neurol* 1989; 46: 1065–1068.
- [232] Mościcki EK. Epidemiologic Surveys as Tools for Studying Suicidal Behavior: A Review. *Suicide Life-Threatening Behav* 1989; 19: 131–146.
- [233] Mainio A, Alamäki K, Karvonen K, et al. Depression and suicide in epileptic victims: A population-based study of suicide victims during the years 1988–2002 in northern Finland. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 389–393.
- [234] Jacobs DG, Jamison KR, Baldessarini RJ, et al. Suicide: Clinical/Risk Management Issues for Psychiatrists. *CNS Spectr* 2000; 5: 32–55.
- [235] Fawcett J, Clark DC, Busch KA. Assessing and Treating the Patient at Risk for Suicide. *Psychiatr Ann* 1993; 23: 244–255.
- [236] Beck AT, Steer RA, Sanderson WC, et al. Panic disorder and suicidal ideation and behavior: discrepant findings in psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1195–1199.
- [237] Appleby L. Panic and Suicidal Behaviour: Risk of self-harm in patients who complain of panic. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 719–721.
- [238] Vickers K, McNally RJ. Panic disorder and suicide attempt in the National Comorbidity Survey. *J Abnorm Psychol* 2004; 113: 582.
- [239] Brandt C, Schoendienst M, Trentowska M, et al. Prevalence of anxiety disorders in patients with refractory focal epilepsy--a prospective clinic based survey. *Epilepsy Behav* 2010; 17: 259–263.
- [240] Baker GA, Jacoby A, Buck D, et al. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia* 1997; 38: 353–362.
- [241] Jacoby A, Baker GA, Steen N, et al. The Clinical Course of Epilepsy and Its Psychosocial Correlates: Findings from a U.K. Community Study. *Epilepsia* 1996; 37: 148–161.
- [242] Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, et al. The presence and clinical implications of depression in a community population of adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 213–219.

8. ПРИЛОЗИ

8.1 ПРИЛОГ 1.

Образац информисаног пристања пацијента

Назив: Депресивни симптоми и суицидално понашање код пацијената са епилепсијом

Име и презиме истраживача: др Драгица Хајдер

Ментори: Проф. др Ксенија Гебауер Букуров
Проф. др Војислава Бугарски Игњатовић

Место истраживања: Клиника за неурологију, Клинички Центар Војводине,
Нови Сад

Сачувајте примерак овог обрасца пристања

Позивамо вас да учествујете у истраживању у оквиру докторске дисертације које се односи на процену депресивних симптома и склоности ка самоубиству код пацијената са епилепсијом, а које ће бити спроведено на Клиници за неурологију Клиничког Центра Војводине у Новом Саду од стране др Драгице Хајдер (dragicadobrenov@gmail.com) под менторством проф. др Ксеније Гебауер Букуров и проф. др Војиславе Бугарски Игњатовић. На вама је да одлучите да ли желите да учествујете у овом истраживању. Можете понети непотписану копију овог обрасца пристања са собом кући да бисте размислили о томе или поразговарали са ким год желите (нпр. са породицом, пријатељима). Међутим, пре него што будете могли да учествујете у истраживању морате потписати овај образац. Немојте да потписујете овај образац ако имате било каквих

питања на која нисте добили одговоре. Ако одлучите да учествујете, даће вам потписан примерак овог обрасца пристанка да га чувате у евиденцији. У било ком тренутку можете да се предомислите у вези са учешћем у овом истраживању. Можете да напустите истраживање у било ком тренутку, чак и ако сте потписали овај образац. Не морате да наводите разлог.

Позивамо вас да учествујете у овом истраживању зато што болујете од епилепсије. Циљ овог истраживања је процена учесталости депресивних симптома и склоности ка самоубиству код пацијената са епилепсијом, као и утврђивање њихових узрочних фактора и међусобног утицаја са циљем издвајања групе пацијената која је у високом ризику за развој ових поремећаја. Све ово би могло допринети потенцијалном спречавању, благовременом препознавању и адекватном лечењу ових поремећаја. Ако испуњавате услове и пристанете да учествујете у овом истраживању, потписаћете овај образац, а потом ћете бити замољени да попуните неколико упитника ради процене евентуалног присуства депресивних симптома и склоности ка самоубиству, као и Упитник о квалитету живота који је специфичан за пацијенте са епилепсијом. За потребе овог истраживања креирани су и Социодемографски упитник, као и Упитник о клиничким карактеристикама пацијента које ће попуњавати истраживач. Социодемографски упитник обухвата следеће податке: узраст, пол, брачни статус, стамбене прилике, место становања, ниво образовања, запосленост, као и поседовање возачке дозволе. Упитник о клиничким карактеристикама пацијената се односи на узраст на почетку епилепсије, дужину трајања епилепсије у тренутку истраживања, типове епилептичних напада као и њихову учесталост, врсту епилепсије од које болујете, резултате снимања мозга, актуелну антиепилептичну терапију, нежељене ефекте лекова, присуство осталих обољења, „фрас“ у детињству, као и породично постојање епилепсије и „фраса“, депресивних симптома и евентуалних покушаја самоубиства.

Ваш идентитет у овом истраживању биће поверљив. Све информације о вама добијене за време истраживања остаће поверљиве. Здравствени радници (др Драгица Хајдер, неуролог, проф. др Ксенија Гебауер Букуров, дечји неуролог, проф. др Војислава Бугарски Игњатовић, неуропсихолог) који учествују у истраживању ће једини имати увид у податке везане за истраживање. По окончању истраживања, јавности ће бити презентовани само укупни резултати, без помињања или приказивања индивидуалних одговора. Истраживање је непрофитног карактера и на добровољној бази. Можете контактирати др Драгицу Хајдер, путем горе наведене email адресе, уколико

имате било какво питање у вези са овим истраживањем. Унапред смо вам захвални на одвојеном времену и помоћи.

Испитаникова изјава пристанка

„Депресивни симптоми и суицидално понашање код пацијената са епилепсијом“

Имао/ла сам прилику да поставим питања о истраживању и добио/ла сам одговоре на питања.

Добровољно пристајем да учествујем у овом истраживању

Потпис испитаника

Датум

Потпис особе која узима пристанак

Датум

8.2 ПРИЛОГ 2.

Упитник о клиничким карактеристикама болести

Студијски број испитаника:

І ЕПИЛЕПСИЈА

Узраст на почетку епилепсије:

1. ≤18 година
2. >18 година

Дужина трајања епилепсије при уласку у студију:

1. ≤5 година
2. >5 година

Број типова епилептичких напада:

1. Једна врста напада
2. Више врста напада

Типови епилептичких напада:

1. Једноставни фокални напади
2. Комплексни фокални напади
3. Примарно генерализовани напади
4. Секундарно генерализовани напади

Тип епилепсије:

1. Активна епилепсија
2. Инактивна епилепсија

Учесталост (број) епилептичких напада у протеклих годину дана:

1. Без напада
2. Ниска
3. Умерена
4. Висока

Историја епилептичног статуса или серије напада:

1. Да, навести када _____
2. Не

Етиологија епилепсије:

1. Идиопатска
2. Криптогена
3. Симптоматска

Симптоматска лезија на неуроимицингу (ЦТ, МРИ):

1. Да, навести-----
2. Не

II Антиконвулзивна терапија

Антиепилептичка терапија:

1. Без терапије
2. Монотерапија
3. Дитерапија
4. Политерапија

Навести генеричке називе лекова и дозе:-----

Редовност узимања лекова:

1. Редовно узима лекове
2. Нередовно узима лекове

Нежељени ефекти лекова:

1. Да
2. Не

III Лична и породична анамнеза

Коморбидитети:

1. Да, навести шта:-----

2. Не

Од раније дијагноза депресије или раније депресивне епизоде:

1. Да
2. Не

Антидепресивна терапија:

1. Да, навести која-----
2. Не

Остале психијатријске болести и терапија:

1. Да, навести која -----
2. Не

Позитиван хередитет на депресивне и остале психијатријске поремећаје:

1. Да, навести _____
2. Не

Присуство суицидалних мисли и подстицаја:

1. Да
2. Не

Ранији покушаји суицида:

1. Да
2. Не

Породична историја суицида:

1. Да
2. Не

Злоупотреба супстанци:

1. Да, навести шта -----

2. Не

Фебрилне конвулзије у детињству:

1. Да
2. Не

Породична анамнеза епилепсије и фебрилних напада:

1. Да
2. Не

8.3 ПРИЛОГ 3. Социодемографски упитник

Студијски број испитаника:

Пол: М Ж

Број година живота:

Брачни статус:

1. Неожењен/неудата
2. Ожењен/удата
3. Разведен/а
4. Удовац/удовица

Број чланова породице:

Стамбене прилике:

1. Живи у кући
2. Живи у стану
3. Живи као подстанар

Место становања:

1. Нови Сад
2. Урбана средина
3. Рурална средина

Ниво образовања:

1. Без основног образовања
2. Основна школа
3. Занат
4. Средња стручна спрема
5. Виша стручна спрема
6. Висока стручна спрема
7. Последипломско образовање
8. Ученик, студент

Запосленост:

1. Запослен, дужина радног стажа-----
2. Незапослен
3. На бироу рада
4. Радна неспособност, категорисана
5. Инвалидска пензија
6. Ван радне способности (ученици, студенти, старосни пензионери)

Возачка дозвола:

1. Поседује
2. не поседује, одузета

9. СКРАЋЕНИЦЕ

9.1 Листа скраћеница

ILAE	Међународна лига за борбу против епилепсије (<i>енг. International League Against Epilepsy</i>)
ЕЕГ	електроенцефалографија
5-НТ	серотонин (5-hidroksitriptamin)
NA	норадреналин
Ach	ацетилхолин
GABA	γ (гама) аминокбутерна киселина
SSRI	селективни инхибитори поновног преузимања серотонина
VNS	вагус – нерв стимулације
PET	позитронска емисиона томографија
ИДП	интериктални дисфорични поремећај
ПДС	перииктални дисфорични синдром
SNRI	инхибитори поновног преузимања серотонина и норадреналина
FDA	Америчка агенција за храну и лекове (<i>енг. Food and Drug Agency</i>)
ПНЕН	психогени неепилептични напади
УКЦВ	Универзитетски Клинички центар Војводине
СТ	компјутеризована томографија (<i>енг. computerized tomography</i>)

MRI	магнетна резонанца (<i>енг. magnetic resonance imaging</i>)
сГТК	секундарно генерализовани тонично клонични напади
BDI-II	Беков инвентар депресије II (<i>енг. Beck Depression Inventory-II</i>)
NDDI-E	Кратка скала за депресију код неуролошких поремећаја са епилепсијом (<i>енг. Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy</i>)
BAI	Беков инвентар анксиозности (<i>енг. Beck Anxiety Inventory</i>)
C-SSRS	Колумбијска скала за процену озбиљности суицида (<i>енг. Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i>)
MINI	Мини Интернационални Неуропсихијатријски Интервју
QOLIE-31	За епилепсију специфичан упитник о квалитету живота (<i>енгл. Quality of Life in epilepsy Inventory</i>)
LEV	леветирацетам
LTG	ламотригин
VPA	валпроат
CBZ	карбамазепин
PB	фенобарбитон
CLB	клобазам
TPM	топирамат
PG	прегабалин

10. ПЛАН ТРЕТМАНА ПОДАТАКА

Назив пројекта/истраживања
Депресивни симптоми и суицидално понашање код пацијената са епилепсијом
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
Клиника за неурологију, Универзитетски Клинички центар Војводине
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Докторске академске студије – Клиничка истраживања, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду
1. Опис података
<p>1.1 Врста студије</p> <p><i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i></p> <p>Докторска дисертација.</p> <p>Истраживање је спроведено као студија пресека и њиме је обухваћен 131 пацијент са епилепсијом (старости 18-74 године) који су били консекутивно укључивани током амбулантних прегледа на Клиници за неурологију и Специјалистичкој поликлиници Универзитетског Клиничког центра Војводине (УКЦВ). У циљу поређења добијених резултата учесталости депресивних симптома и суицидалног понашања у испитиваној популацији пацијената са епилепсијом, укључена је и контролна група која је обухватила 62 особе из опште популације здравих који су уједначени по основним социодемографским карактеристикама са испитиваном групом. У циљу прикупљања података креиране су структурисане скале за клиничке карактеристике болести и социодемографске податке, а коришћене су и бројне психометријске скале процене депресивности и суицидалног понашања ради процене доследности одговора испитаника, а са циљем провере поузданости добијених информација.</p> <p>1.2 Врсте података</p> <p>а) квантитативни</p> <p>б) квалитативни</p> <p>1.3. Начин прикупљања података</p>

а) анкете, упитници, тестови

б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи

в) генотипови: навести врсту _____

г) административни подаци: навести врсту _____

д) узорци ткива: навести врсту _____

ђ) снимци, фотографије: DICOM, JPG

е) текст: оригинални радови, водичи и уџбеници, у оквиру наведене литературе

ж) мапа, навести врсту _____

з) остало: описати _____

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

а) **Excel фајл**, датотека .xlsx

б) **SPSS фајл**, датотека .sav

с) **PDF фајл**, датотека .pdf

д) **Текст фајл**, датотека .docx

е) **JPG фајл**, датотека .jpg

ф) **Остало**, датотека DICOM

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

а) број варијабли: **велики број варијабли**

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.): **131 испитаник у истраживачкој групи и 62 испитаника у контролној групи**

1.3.3. Поновљена мерења

а) да

б) не

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) временски размак измедју поновљених мера је _____
- б) варијабле које се више пута мере односе се на _____
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као _____

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

а) Да

б) Не

Ако је одговор не, образложити

2. Прикупљање података

2.1. Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип _____

б) корелационо истраживање: студија пресека

ц) анализа текста, навести тип **анализом доступне литературе**

д) остало, навести шта _____

2.1.2. Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) Колики је број недостајућих података? _____

б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да **Не**

в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Прикупљање анамнестичких и клиничких података вршено је директном комуникацијом аутора и испитаника, кроз разговор и увидом у медицинске налазе у папирном или електронском облику. У циљу прикупљања података креиране су структурисане скале за клиничке карактеристике болести и социодемографске податке које су попуњаване од стране истраживача, док су психометријске скале ради процене депресивности и суицидалног понашања попуњаване, како од стране истраживача у директној комуникацији са испитаницима, тако и од стране испитаника када се радило о скалама самопроцене. Обрада података је вршена од стране аутора. Сви подаци су уношени у базу података и обрађивани од стране аутора. Квалитет података је контролисан применом различитих статистичких тестова и одбацавањем екстрема, поређењем са литературним подацима.

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података у матрицу спроведена је двоструком провером, применом одговарајућих статистичких тестова и поређењем добијених података са литературним подацима.

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у репозиторијуму докторских дисертација Универзитета у Новом Саду

3.1.2. URL адреса: ***https//cris.uns.ac.rs/searchDissertation.jsf***

3.1.3. DOI

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

a) Да

б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____

в) Не

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен?

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? **неограничено**

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности

(https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? **Да** Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

Етички одбор Клиничког центра Војводине, на седници одржаној дана 23.02.2017.

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? **Да** Не

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- а) Подаци нису у отвореном приступу
- б) **Подаци су анонимизирани**
- ц) Остало, навести шта

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

а) јавно доступни

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство – некомерцијално – без прераде

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Драгица Хајдер

dragicadobrenov@gmail.com

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Драгица Хајдер

dragicadobrenov@gmail.com

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Драгица Хајдер

dragicadobrenov@gmail.com