

Antidepresivně působící medikace v léčbě schizofrenie

MUDr. Luboš Janů, Ph.D.¹, MUDr. Sylva Racková^{2, 3}

¹Fachklinik Furth im Wald

²Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni

³Fakultní nemocnice v Plzni

Antidepresiva jsou v populaci pacientů se schizofrenií pravděpodobně nadužívána. Antidepresiva znamenají určitý přínos jen pro některé pacienty se schizofrenií, zvláště trpící negativními příznaky, závažnější a déletrvající depresí. Vhodná dávka antipsychotika má klíčový význam pro snížení afektivních symptomů během léčby schizofrenie.

Klíčová slova: schizofrenie, deprese, antidepresiva, antipsychotika.

The antidepressive medication in the treatment of schizophrenia

Antidepressants are probably overused in population of schizophrenia patients. Only for some schizophrenic patients suffering from resistant negative symptoms, serious and long-term depression are antidepressants of some benefits. The appropriate dose has key importance for reducing of affective symptoms during schizophrenia treatment.

Key words: schizophrenia, depression, antidepressants, antipsychotics.

Psychiatr. praxi 2011; 12(2): 52–55

Úvod

Schizofrenie je heterogenní skupina onemocnění, která postihuje cca 1 % populace. Pacienti se schizofrenií často trpí jiným komorbidním psychiatrickým onemocněním. Mezi nejčastější patří, kromě závislosti a úzkostných poruch, deprese. Tu zažije cca 15 % populace, ale zhruba 50 % pacientů se schizofrenií (1). Jakákoli komorbidita je v léčbě komplikací. Zhoršen je většinou výsledek léčby, náklady na léčbu a zejména kvalita života pacientů. Procento pacientů se schizofrenií, kteří užívají antidepresiva, je ještě vyšší (22 % vs 14 %) než pacientů s depresí (2). Současné užívání antidepresiv a antipsychotik se za posledních 10 let zdvojnásobilo (3). Tématem deprese a schizofrenie jsme se již zabývali před několika lety (4). Od té doby však suma znalostí značně pokročila. Je jasné, že antidepresiva jsou u této skupiny pacientů nadužívána. V následujícím textu se pokusíme zodpovědět 2 otázky:

- Jak má být depresivní pacient se schizofrenií léčen?
- Kdy má použití antidepresiv v léčbě schizofrenie svůj význam?

Četnost výskytu depresivních symptomů je zmíněna výše. Některé odhady hovoří až o 60–80 % pacientů, kteří někdy ve svém životě trpí depresí (5, 6). Pokud však podrobně prostudujeme, kteří pacienti trpí depresivními symptomy, zjistíme, že se jedná zejména o pacienty v prodromální fázi nebo počáteční fázi

schizofrenie. Antidepresiva ale užívají (zřejmě ze setrvačnosti) častěji dlouhodobě léčení pacienti, kteří ale netrpí depresí častěji než běžná populace.

Vzhledem k typickému věku nástupu schizofrenie na rozdíl od depresivní poruchy bychom tedy měli být pozorní zejména u adolescentních a postadolescentních pacientů. Deprese bez schizofrenie se naopak vyskytuje nejčastěji okolo 3. a 5. decenia.

Deprese a schizofrenie

Afektivní změny popsal u pacientů se schizofrenií již Eugen Bleuler, i řada jeho předchůdců. Jednalo se, vzhledem k přirozenému průběhu neléčené psychózy, o významný prognostický faktor. Dosud se vedou spory, zda existuje schizoafektivní porucha jako specifická klinická jednotka, nebo se jedná o typickou součást schizofrenie, kterou není třeba oddělovat. Je třeba přiznat, že toto rozdělení z pohledu indikací psychofarmak působí komplikace. Nicméně celá klasifikace klade značná omezení pro odpovídající neuropsychofarmakologický výzkum i rozvoj léčby (7).

Pokud se přidržíme současné klasifikace, je rozdělení jednotlivých příčin depresivního ladění a podobných stavů velmi důležité. Jen tak lze totiž rozhodnout, zda má léčba antidepresivem u konkrétního pacienta svoje místo. Paušální podávání nejen není účinné, ale může přímo pacienta poškozovat. Tedy i u déleodoběji medikovaných pacientů a pacientů přejímaných

do péče bychom se měli zajímat, proč antidepresiva užívají. Klíčovou léčbou stále zůstává antipsychotická medikace.

Časový faktor

Jedním z typických prodromálních projevů schizofrenie je deprese, leckdy doprovázena úzkostí nebo tenzí. Někdy se však nejedná o depresi, ale spíše dysforii doprovázenou poruchou koncentrace. Tyto potíže postihují cca 60 % pacientů. Intenzita a frekvence těchto afektivních projevů s rozvojem a dalším průběhem nemoci klesá, po 6měsíční léčbě (antipsychotiky, ne antidepresivy) klesá již na 25 %. Výrazné afektivní symptomy jsou patrné u 20 % pacientů s počínající, nicméně již vyjádřenou schizofrenií (5). Depresi lze diagnostikovat také u cca 75 % příbuzných (6, 8). Je třeba si uvědomit, že tyto projevy jsou nespecifickou reakcí na poruchu konektivity nebo stres všeobecně (naučená bezmoc). Některé biologické změny jsou typické pro schizofrenii i depresi, např. snížení aktivity prefrontálních oblastí. Kromě psychosociální podpory, která by měla být na prvním místě, je třeba pouze upravovat dávku antipsychotika. U mladých a aktivních pacientů je na místě dosáhnout alespoň základních účinných dávek antipsychotik, tedy nepoddávkovávat. Nicméně první dávky by rozhodně neměly přesáhnout dysforický práh D2 okupance. U neléčených pacientů již dávka 5 mg haloperidolu (10) může vyvolat nežádoucí účinky s potenciálním dopadem na compliance pacienta. Přesto jsou často v pro-

dromálních případech antidepresiva užívána, někdy s obavou ze stigmatizace antipsychotikem nebo z jeho potenciálních nežádoucích účinků. Nicméně podávání antidepresiv neredukuje tíži schizofrenních symptomů ani v prodromální fázi onemocnění (11).

Pacienti ve fázi chronické schizofrenie trpí depresivními projevy mnohem méně často (4–25 %). Za důležitý a málo zdůrazňovaný fakt považujeme, že výskyt depresivních příznaků je spojen s pozitivními symptomy (následuje je), nikoli s negativními (12, 13). Tento fakt poukazuje na spojitost nejen neurobiologickou, ale také na možné farmakogenní ovlivnění.

V metaanalýze byl zaznamenán jen hraničně statisticky významný efekt antidepresiv u pacientů s chronickou schizofrenií (antidepresivy nejčastěji medikovaní pacienti se schizofrenií). Je stále možné i negativní působení, které zmiňujeme níže. Smysl podávání antidepresiv lze tedy nalézt jen u těžkých a dlouhodobých depresivních rozlad v průběhu schizofrenie. Časté nebo snad paušální podávání antidepresiv rozhodně nelze doporučit (14).

Diagnostika depresivních symptomů

Afektivní symptomy (suicidalita, beznaděj) patří k projevům schizofrenie stejně tak jako symptomy pozitivní, negativní a kognitivní. Přestože projevy deprese (depresivní poruchy) jsou od afektivních (depresivních) symptomů odlišné, jsou často zaměňovány a mylně diagnostikovány. Projevy deprese (ve smyslu depresivní poruchy) a afektivních symptomů schizofrenie (beznaděj, dysforie) jsou odlišné. Oddělení specifických škál pro hodnocení deprese u schizofrenních pacientů (např. Calgary Depression Rating Scale) není samoúčelné, protože lépe zachycují depresivní projevy. Z pohledu diagnózy musíme depresi od schizofrenie oddělovat jen tehdy, pokud je to zdůvodněno odlišným vznikem, projevem nebo léčbou těchto symptomů. Z praktického pohledu jsou důležité zejména odlišnosti v léčbě. A zde se nám dat v dostatečné míře nedostává.

Vždy bychom měli odlišit pochopitelný výskyt reaktivních afektivních projevů, velmi typických zejména pro první projevy schizofrenie. Pacienti pod halucinatorními projevy a v sociální izolaci s přispěním bludné produkce budou velmi pravděpodobně vykazovat poruchy nálady, beznaděj a úzkost. Svůj (negativní) vliv mají i informace o schizofrenii a stigmatizace v naší společnosti. Zejména to, že nemocný zjistí

o své nemoci – schizofrenii více informací, bylo opakovaně označeno za příčinu zhoršení potíží (15). Neznamená to pacienty neinformovat, ale apel na typ předávaných informací. Reaktivní zhoršení nálady by ale mělo být jen krátkého trvání. Při trvání delším než 3 týdny již zasluhuje specifickou léčbu. Vzhledem k příčině potíží zde však nemůžeme očekávat pomoc od antidepresiv, ale spíše je vhodná psychosociální podpora. Nedostatek podpůrných programů mimo větší aglomerace tuto situaci zhoršuje.

Postpsychotická deprese

Deprese je u schizofrenie, dle frekvence používání antidepresiv soudě, vnímána velmi často. Přestože je sporné, nakolik si uvědomujeme, o jaký typ depresivních symptomů se přímo jedná, máme k dispozici jedinou diagnostickou jednotku, která přímo pro schizofrenii název deprese obsahuje. Jedná se o postpsychotickou depresi (MKN 10). Tato jednotka je však v praxi využívána málo často. Důležitou poznámkou v diagnostických kritériích je, že v klinickém obraze pozitivní nebo negativní symptomy nedominují. Schizofrenie se pouze nějak projevovала během posledního roku, ne v současnosti. Diagnostická jednotka působí poněkud rozpačitým dojmem. Je několik možností, které situaci zpřesní. Může se jednat o přetrvávající stav od začátku nemoci. Po zaléčení psychotických symptomů se potíže projeví jako „odkrytá deprese“ (revealed depression) (9). Svůj vliv může hrát nežádoucí účinek antipsychotika, ale i antidepresiva. Dominují afektivní symptomy, protože pacient aktuálně projevy schizofrenie nemá nebo je má méně výrazné než dříve, kdy depresi překrývaly. Až teprve třetí varianta, nový projev poruchy nálady po zaléčení akutní fáze, se vztahuje k vlastní depresi. Zde by mohla mít antidepresiva své místo za splnění výše uvedených kritérií. Požadavek na absenci schizofrenních symptomů je však značně limitující.

Schizoafektivní porucha

Tato diagnostická jednotka by v projevu depresivního typu měla odpovídat společnému výskytu deprese a schizofrenie. V diagnostických manuálech je tato jednotka vyčleněna, v klinické praxi poměrně často využívána, zčásti zřejmě i jako snaha vyhnout se pojmu „schizofrenie“. Ponechme stranou, zda je to smysluplné dělení. Pacienti s touto nemocí mají lepší prognózu a nižší kognitivní deficit než pacienti se schizofrenií. V léčbě jsou kombinovány obě skupiny léků, antipsychotika i antidepresiva. Zábranou relapsu jsou antipsychotika, efekt antidepresiv není do-

statečně dokladován. Problémem je, ve srovnání se schizofrenií, nedostatek kontrolovaných studií s jednotlivými antipsychotiky a z toho vyplývající indikační omezení. Většinu novějších antipsychotik bychom tedy takto diagnostikovaným pacientům vlastně neměli podávat.

Negativní symptomy schizofrenie

Negativní symptomy je třeba ponechat jako zvlášť stojící skupinu projevů. Přestože depresivní symptomy přicházejí typicky po pozitivních, negativní příznaky jsou v několika bodech depresivním podobné. Ztráta energie, anhedonie a sociální stažení se vyskytují u obou projevů. Typickým projevem negativních symptomů je otupělá nálada, kde smutek nebo deprese nejsou dominující. Deprese je naopak charakteristická projevy smutku, pocity viny, beznaděje a bezmoci. Typická insomnie se u negativních symptomů příliš nevyskytuje (6, 13, 16).

Léčba negativních symptomů je svízelná, léčebné úspěchy malé. Rozhodně první volbou jsou antipsychotika 2. generace. Jsou doporučována, přestože z metaanalýz jednoznačně jejich výhody nevyplývají, v klinicky orientovaných studiích (např. CATIE) také ne. Doporučení se vztahuje nejen ke generaci, ale zejména k nízkému potenciálu blokády D2 receptorů. To je možné nejen typem antipsychotika (včetně např. klopazinu), ale také použitím relativně nižších dávek. Při léčbě je třeba mít na paměti, že negativní symptomy na léčbu reagují pomalu, s navyšováním dávky nebo změnou léčby není třeba spěchat.

Antidepresiva (zejména SSRI) jsou již dlouhodobě používána jako přídatná léčba. Tak vznikla řada kazuistických sdělení. První úspěšnou dvojité slepou studií bylo sledování sertralínu v léčbě negativních symptomů schizofrenie. Antidepresiva však nelze jednoznačně doporučit, data jsou nedostatečná (17). Nicméně poslední publikovaná metaanalýza (18) dokladuje vyšší efekt kombinace antidepresiva a antipsychotika nežli monoterapie antipsychotikem. Tento efekt může být zprostředkován GABAergním mechanismem (19), jehož ovlivnění lze monoterapií jen těžko dosáhnout. Byla zaměřena pozornost na ověření účinnosti mirtazapinu v této indikaci. V dvojité slepé srovnání komedikace k risperidonu byl mirtazapin účinnější než placebo v redukci negativních symptomů (20). Tato účinnost s délkou podávání pravděpodobně nemizí (21). Escitalopram v této indikaci účinný nebyl (22). Nicméně pozitivních výsledků nebylo dosaženo vždy (23). Celkově lze stále považovat účinnost antidepre-

siv v léčbě negativních symptomů schizofrenie za nespolehlivě potvrzenou.

Deprese jako farmakogenní následek

Antipsychotika mohou na depresivní symptomy mít léčebný vliv. Opakovaně je dokumentován, zejména u antipsychotik II. generace, antidepresivní efekt, který je cílen nejen na bipolární poruchu. Antidepresivní účinek antipsychotik je sledován i v léčbě schizofrenie. Již před více než 20 lety bylo pozorováno, že po nasazení antipsychotik depresivita klesá, bez léčby zůstává setrvalá (24). Problematice se souborně věnovala řada článků (12, 25). Stejně jako v případě negativních symptomů jsou doporučována antipsychotika II. generace. Data jsou ale založena na post-hoc analýzách registračních studií III. fáze, navíc výsledky nejsou konzistentní (26).

Jsou dostupné i zdroje popisující absenci vlivu antipsychotik na depresi jak pozitivního, tak destruktivního (5), ale nejsou časté. Negativní, destruktivní vliv vychází jednak ze starších poznatků a jednak ze studií o dysforické reakci. Je popisována tzv. farmakogenní deprese. Dalším termínem je akinetická deprese, popis vychází z vlivu na motoriku (27). Je spojována s „parkinsonismem“ a je zodpovědná za cca 10–15 % depresí. Nejčastěji zmiňovaným popisem je dysforická reakce. Ta se rozvíjí jako akutní syndrom i po podání jen jedné dávky antipsychotika. Tato problematika již byla i v českém písemnictví řešena (10). Dysforickou reakci je obtížné diagnostikovat, ale její výskyt je zejména při prvních hospitalizacích častý. Je popisována jako pocit nepohody, útlumu, obleněného vnímání. Často je spojena s akathizií. Reakce se vyvíjí při vyšší než 70 % obsazenosti D2 receptorů ve striatu. Roli nehraje typ, ale dávka antipsychotika. Důsledkem dysforické reakce je noncompliance a suicidální aktivita, v praxi však bývá bohužel přehlížena (10, 28).

Z pohledu deprese jako nežádoucího účinku antipsychotik mohou antidepresiva stav pouze zhoršit. Dalším problémem jsou interakce antipsychotik a antidepresiv (zejména SSRI), a to nejen zmíněné farmakodynamické, ale i farmakokinetické. Podrobnější doporučení přesahují rozsah tohoto článku.

Prognostický význam depresivních rozlad

Depresivita (spíše však dysforie) predikuje horší compliance. Není jasné, jak compliance souvisí s vyšším náhledem depresivních pacientů se schizofrenií (29). Naopak zlepšení náhledu

znamená zhoršení nálady, snížení sebehodnocení a následně compliance. Možná díky souvislosti depresivních a pozitivních symptomů byly depresivní rozlady (např. Eugenem Bleulerem) vnímány jako příznivý faktor. Pacienti s negativními a kognitivními symptomy (II. typ schizofrenie podle Crowa) mají horší prognózu onemocnění než pacienti s pozitivními a depresivními symptomy (30, 31). Zároveň je třeba poznamenat, že depresivní symptomy jsou u schizofreniků zhruba 2× častější než schizofrenní příznaky. Také jsou častější příčinou přijetí k hospitalizaci (cca 40 %) i sociálního selhávání (32).

Praktická aplikace antidepresiv

Antidepresiva v léčbě depresivních symptomů (ne depresivní poruchy) v rámci schizofrenie jsou používána off-label (bez oficiální indikace). O jejich účinnosti a smyslu podávání víme jen velmi málo, přesto jsou podávána velmi často. Zřejmě příliš často. Data o jejich účinnosti jsou nejednotná, týkají se v poslední době zejména mirtazapinu. Vhodná (přizpůsobená, tedy účinná, ale ne nad 70 % individuální D2 okupance) dávka antipsychotika je klíčovým terapeutickým postupem. Jsou preferována antipsychotika II. generace, ale ani o jejich vyšším účinku nemáme dostatečné důkazy. S ohledem na nepřekročení dávky D2 okupance se jeví jako vhodní multireceptoroví antagonisté (quetiapin, klopazin, olanzapin) a parciální agonista aripiprazol.

Nasazení antidepresiv na řadu potíží je diskutabilní. Medikace velmi často pacientovi zůstává a beze změn pokračuje i při změně lékaře, přijetí k hospitalizaci apod. Mějme na paměti, že antidepresiva mohou zhoršovat nežádoucí účinky antipsychotik (14).

Antidepresiva mají však své místo při době diagnostikované depresivní fází, místy při terapeuticky odolných negativních symptomech. Mějme také na paměti, že antidepresiva běžně účinkují s velkou latencí, při výše uvedeném použití lze očekávat nástup terapeutického účinku ještě později.

Antidepresivní medikace v léčbě schizofrenie

Za antidepresivně působící medikaci lze v léčbě schizofrenie v prvé řadě chápat vhodně dávkované antipsychotikum. Vhodná dávka je důležitější než výběr konkrétní látky. Jak poddávkování, tak i předávkování může mít nepříznivý dopad na depresivní symptomy. Antidepresiva mohou být účinná, ale jen při dlouhodobých depresivních stavech a některých negativních symptomech.

Konkrétní volba záleží na jemných indiciích, ználostech pacienta a jeho výchozích i současných podmínkách a zkušenostech psychiatra.

Článek doručen redakci: 3. 12. 2010

Článek přijat k publikaci: 28. 1. 2011

Literatura

1. Buckley P, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009; 35(2): 383–402.
2. Freudenreich O, Tranulis C, Cather C. Depressive symptoms in schizophrenia outpatients – prevalence and clinical correlates. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2008; 2: 127–135.
3. Mojtabai R, Olfson M. National trends in psychotropic medication polypharmacy in office-based psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 26–36.
4. Janů L, Racková S. Léčba deprese pacientů se schizofrenií. *Psychiatr. praxi*; 2008; 9(4): 161–165.
5. Johnson DAW. Depressions in schizophrenia: Some observations on prevalence, aetiology and treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1981; 63(suppl. 291): 137–144.
6. Siris SG. Depressive symptoms in the course of schizophrenia. In *Depression in Schizophrenia* (ed. DeLisi LE), American Psychiatric Press, 1990: 3–23.
7. Horáček J. Prolegomena ke každé budoucí psychiatrické nozologii (jež se bude moci stát vědou). *Psychiatrie* 2008; 12(2): 82–87.
8. Mulholland C, Cooper S. The symptoms of depression in schizophrenia and its management. *Advan. Psychiatr. Treat.* 2000; 6: 169–177.
9. Knights A, Hirsch SR. Revealed' depression and drug treatment for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1981; 38: 806–811.
10. Racková S, Janů L. Subjektivní reakce v akutní léčbě schizofrenie. *Remedia* 2005; 15(6): 509–513.
11. Walker EF, Cornblatt BA, Addington J, et al. The relation of antipsychotic and antidepressant medication with baseline symptoms and symptom progression: A naturalistic study of the North American Prodrome Longitudinal Sample. *Schizophr Res.* 2009; 115(1): 50–57.
12. Siris SG. Depression in Schizophrenia: Perspective in the Era of „Atypical“ Antipsychotic Agents *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1379–1389.
13. Pogue-Geile M. Negative symptoms and depression in schizophrenia. In *Depression in Schizophrenics* (eds. Williams R, Dalby JT) Plenum, 1989: 121–130.
14. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (2): CD002305.
15. Cooke M, Petersa E, Fannon D, et al. Insight, distress and coping styles in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2007; 94: 12–22.
16. Siris SG. Assessment and treatment of depression in schizophrenia. *Psychiatric Annals* 1994; 24: 463–467.
17. Erhart SM, Marder SR, Carpenter WT. Treatment of Schizophrenia Negative Symptoms: Future Prospects. *Schizophrenia Bulletin* 2006; 32(2): 234–237.
18. Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010; 197(3): 174–179.
19. Silver H, Chertkow Y, Weinreb O, et al. Multifunctional pharmacotherapy: what can we learn from study of selective serotonin reuptake inhibitor augmentation of antipsychotics in negative-symptom schizophrenia? *Neurotherapeutics* 2009; 6(1): 86–93.
20. Abbasi SH, Behpournia H, Ghosh A, et al. The effect of mirtazapine add on therapy to risperidone in the treatment of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Schizophr Res.* 2010; 116 (2–3): 101–106.

21. Terevnikov V, Stenberg JH, Joffe M, et al. More evidence on additive antipsychotic effect of adjunctive mirtazapine in schizophrenia: an extension phase of a randomized controlled trial. *Hum Psychopharmacol*. 2010; 25(6): 431–438.
22. Iancu I, Tschernihovsky E, Bodner E, Piconne AS, Lowengrub K. Escitalopram in the treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Psychiatry Res*. 2010; 179(1): 19–23.
23. Berk M, Gama CS, Sundram S, et al. Mirtazapine add-on therapy in the treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics: a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Hum Psychopharmacol*. 2009; 24(3): 233–238.
24. Hirsch SR, Jolley AG, Barnes TRE, et al. Dysphoric and depressive symptoms in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1989; 2: 259–264.
25. Moller HJ. Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics. Two different pharmacological mechanism? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 190–201.
26. Moller HJ. Drug treatment of depressive symptoms in schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2007; 1: 328–340.
27. Van Putten T, May PRA. Akinetic depression in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1978; 35: 1101–1107.
28. Drake RE, Cotton PG. Depression, hopelessness and suicide in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 1986; 148: 554–559.
29. Collins A, Remington G, Coulter K, Birkett K. Insight, neurocognitive function and symptom clusters in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1997; 27(1): 37–44.
30. Carrol A. Correlates of insight and insight change in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1999; 137(3): 247–253.
31. Weiden P, Havens L. Psychotherapeutic management techniques in the treatment of outpatients with schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 1994; 45(6): 549–555.
32. Glazer W, Prusoff B, John K. Depression and social adjustment among chronic schizophrenic outpatients. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1981; 169: 712–717.

MUDr. Luboš Janů, Ph.D.

*Fachklinik Furth im Wald
Chotíkov 183, 330 17
lubos.janu@seznam.cz*
