

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-12893/3-3, од дана 26.11.2014. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Звездане Стојановић, под називом:

"Испитивање ефекта електроконвулзивне терапије на когнитивне и мнестичке функције код особа са депресијом".

Чланови комисије су:

- 1. Проф. др Славица Ђукић Дејановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област психијатрија, председник
- 2. Проф. др Жељко Шпирић**, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област психијатрија, члан
- 3. Доц. др Нађа Марић Бојовић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област психијатрија, члан

2. Извештај комисије о подобности теме

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Звездана Стојановић је рођена 02.01.1972. године у Београду, где је завршила основну и средњу школу са просечном оценом 5,00. Дипломирала је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 1997. године са просечном оценом 9,30. Специјализацију из психијатрије је завршила на ВМА и специјалистички испит је положила 2004. године са оценом - одличан (5).

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу из области неуронаука уписала је школске 2007/2008. године. Усмени докторски испит на докторским студијама из области неуронаука је положила 2011. године са оценом 10 (десет).

Др Стојановић је асистент на Медицинском факултету ВМА за предмет Психијатрија. До сада је објавила више стручних радова у домаћим часописима и међународним конгресима

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов:

"Испитивање ефекта електроконвулзивне терапије на когнитивне и мнестичке функције код особа са депресијом"

Предмет:

Утврђивање антероградног ефекта билатералног ЕКТ (електроконвулзивна терапија) на когнитивне функције употребом одабраних тестова из батерије CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery), код пацијената са терспорезистентним депресивним поремећајем, хоспитално лечених у Клиници за психијатрију Војномедицинске Академије (ВМА). Користиће се пет (5) неуропсихолошких тестова из батерија CANTAB, који су одабрани због своје специфичности да детектују дефиците у сфери визуелне и визуоспацијалне меморије..

Хипотеза:

Предпоставка је да је ЕКТ ефикасан третман за лечење депресивног поремећаја, али да серија ЕКТ (СЕКТ) доводи до одређених дефицита у визуелној и визуоспацијалној меморији, с обзиром да ће (због апликација електрода код билатералног ЕКТ) дејством струје највише бити захваћени фронтални и темпорални региони мозга (битни за визуелну и визуоспацијалну меморију). Такође је предпоставка да је већина когнитивних дефицита реверзибилна и да се повлачи се у току једног месеца након СЕКТ.

2.3. Подобност кандидата

Кандидат је објавила један рад у целини у међународном часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

Stojanović Z, Špirić Ž. Acute psychosis followed by fever: Malignant Neuroleptic Syndrome or viral encephalitis? *Vojnosanitetski pregl.* 2014; 71(6):603-607. **М 23 – 3 бода**

Кандидат је објавила и више радова у научним часописима као и велики број саопштења у зборницима научних скупова међународног и националног значаја.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Депресивни поремећај је један од највећих здравствених проблема данашњице и један од најчешћих менталних поремећаја у општој популацији. У највећем броју случајева депресије су рекурентне и неретко попримају хроничан ток а реалтивно често (у 10-15 % случајева) се завршавају суицидом.

ЕКТ је третман од великог значаја код терапорезистентне депресије, као и код тешких депресивних епизода са психотичним симптомима, кататонијом, суицидалним ризиком и ризиком од кахексије услед пратећег поремећаја исхране (одбијање узимања

течности и хране) и увршћена је у Национални водич добре клиничке праксе за лечење депресије.

Преко 100 000 пацијента у Сједињеним Америчким Државама и преко 10 000 у Великој Британији, годишње прими ЕКТ. Многи аутори закључују да је ЕКТ најделотворнији третман за тешку депресију. ЕКТ такође има највећи постотак побољшања и ремисије од свих видова антидепресивних третмана, односно 70 - 90 %. Најчешћи нежељени ефекти ЕКТ су пролазне когнитивне дисфункције. Већина когнитивних дефицита је реверзибилна и повлачи се у току једног месеца након СЕКТ.

SANTAB је поуздан, сензитиван је на врло дискретне измене у когнитивном функционисању, стандардизован је у погледу администрације и обраде тестова, велике су могућности креирања бројних варијанти тестова ради понављаних тестирања, даје могућност за праћење различитих одговора испитаника као и могућност креирања поуздане базе података. SANTAB је погодан за тестирање како млађих тако и старијих испитаника, при чему су методе тестирања културолошки и језички независне, будући да већина тестова користи невербалне стимулусе. Поред тога, у данашње време испитаници имају све позитивније ставове о компјутеризованим тестовима, због њихове једноставности и због краћег извођења тестова.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања

Значај студије ће бити прецизно испитивање и анализа антероградних ефеката билатералне ЕКТ на појаву когнитивних дефицита. Истраживање ће допринети и да се оцени применљивост компјутеризованих батерија неуропсихолошких тестова као стандардних метода за процену когнитивног дефицита у свим центрима који користе ЕКТ. Овом структурисаном и прецизном методом евалуације, лекар би имао брз увид у когнитивно функционисање пацијента који је у третману ЕКТ и тиме би био у могућности да ефикасније контролише нежељене ефекте, уз побољшање ефикасности и терапијске комплијансе.

Циљеви истраживања

Основни циљ овог истраживања је утврђивање утицаја ЕКТ на когнитивно-мнестичко функционисање пацијента као и ефикасност ЕКТ у лечењу депресивног поремећаја. У складу са основним циљем постављени су следећи циљеви:

- Испитати клиничку ефикасност ЕКТ код особа са дијагнозом терапорезистентног, рекурентног депресивног поремећаја без или са психотичним црта (F 33.2, F 33.3 према МКБ 10), праћењем интензитета симптома болести путем скала HAMD 21 (Hamilton Depression Rating Scale), DASS (Depression Anxiety Stress Scale) и праћењем укупног клиничког утиска (CGI - Clinical Global Impression).
- Испитати когнитивни статус пре започињања примене ЕКТ, након СЕКТ и један месец након последњег ЕКТ. Ова испитивања ће се радити употребом пет тестова из батерије SANTAB, коју су специфична за оштећења темпоралног и фронталног режња.

- Упоредити когнитивни дефицит у горе наведеним временским интервалима (рани и касни антероградни ефекат) са интензитетом симптома болести.
- Анализирати повезаност когнитивног дефицита након примене серије ЕКТ (СЕКТ) са демографским карактеристикама пацијента, клиничким карактеристикама болести, специфичностима фармакотерапије.
- Анализирати повезаност когнитивног дефицита са параметрима ЕКТ као што су број апликација ЕКТ током СЕКТ и доза стимулуса, која је ће бити праћена путем: постикталног индекса супресије – PSI, средње снаге пика икталног ЕЕГa (MSP), пика брзине рада срца (peak HR).

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

У досадашњим истраживањима је регистровано да се антероградни меморијски дефицит након ЕКТ оцењује тестовима визуелне или вербалне меморије. Међутим нема доказа да ЕКТ омета добро успостављене вештине, као што су нпр. вокабулар. Чак и када су истраживачи користили широке батерије неуропсихолошких тестирања, антероградна амнезија за новонаучени вербални материјал је ретко детектована 10 дана након ЕКТ. Само три студије су откриле дефиците антероградне меморије након овог периода: Ng и сар. (2000), су евидентирали дефиците непосредне меморије у задатку препознавања слика један месец након ЕКТ; Halliday и сар. (1968) су нашли дефиците у вербалном и невербланом учењу три месеца након ЕКТ; Sackeim и сар. (2007) су нашли успорено време реаговања и шест месеци након ЕКТ.

Низ студија указује да су тестови у батерији САНТАВ довољно осетљиви да могу детектовати дискретне дисфункције мозга и да омогућавају дискриминацију подтипа оштећења. Истраживање Falconer-а и сар., о когнитивном ефекту билатералне ЕКТ на узорку од 24 пацијента са дијагнозом терапорезистентног депресивног поремећаја, је указало да се код пацијената детектују значајни недостаци у визуелној и визуоспацијалној меморији током ЕКТ, као и недељу дана након ЕКТ. Већина тих дефицита је реверзбилна, односно повлачи се месец дана након ЕКТ, али дефицити у визуоспацијалној меморији перзистирају и месец дана након последње апликације ЕКТ. У овом истраживању коришћени су тестови из батерије САНТАВ, који су специфични за визуелну и визуоспацијалну меморију. Најочљивији дефицит су били у домену визуоспацијалне меморије, што су аутори и уочили применом теста SRM („spacial recognition memory”); пре примене ЕКТ скор теста је био 75,2%; током третмана ЕКТ 60,4%; по завршеној СЕКТ 58,4%; а 1 месец после примене СЕКТ 64,7%). Нешто дискретнији дефицит после ЕКТ забележен је и током теста учење парова - PAL („paired associates learning“), теста одложено спаривање према узорку - DMS („delayed matching to sample“), теста фигурално памћење – рекогниција PRM („pattern recognition memory”). Ограничење овог истраживања је мала величина узорка, наиме неки пацијенти су по завршетку хоспиталног лечења одбили да наставе да учествују у истраживању, други су због рецидива били поново укључени у СЕКТ, што их је искључило из даљег истраживања. Такође је једно од ограничења ове студије, била и чињеница да је тест учења парова (PAL ”paired associates learning”), био тежи за пацијенте од других тетсова, што може имати импликације за будући рад, у смислу да доводи у питање употребу овог теста у рутинској клиничкој пракси.

Ослањујући се на досадашња истраживања у вези са утицајем ЕКТ на когнитивно-мнестичке функције код депресивних пацијената, определили смо се за употребу пет тестова из батерије САНТАВ, који су специфични за визуелну и визуоспацијалну меморију.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Студија је дизајнирана као студија праћења. Тестирање се предвиђа у току три (3) визите: Основна визита (V0) - дан пре првог ЕКТ ; I праћење (V1) - 1-2 дана по завршетку СЕКТ; Завршна визита (V2) - четири недеље након V1.

План истраживања је заснован на дизајну других сличних публикованих студија. Ова клиничка студија ће се спроводити у Клиници за психијатрију, ВМА у Београду. Пацијенти ће пре укључивања у студију потписивати образац сагласности за учешће у студији, у складу са важећом регулативом Добре клиничке праксе (Good Clinical Practice-GCP) и претходним одобрењем Етичког комитета ВМА, као и сагласност за примену ЕКТ.

За истраживање ће се користити психијатријске скале (за праћење клиничких параметара): HAMD 21, DASS, CGI, MMSE (Mini-Mental State Examination, Folstein 1975). Поред психијатријских скала, били би примењени и неуропсихолошки компјутеризовани тестови, односно 5 тестова из батерије САНТАВ:

1. DMS („delayed matching to sample“ – одложено спаривање према узорку) - тестира визуелну меморију тј. симултано и одложено перцептивно спаривање (после 4 и после 12 секунди). Сензитиван је на оштећење медијалног темпоралног лобуса и његових веза са фронталним лобусом. Испитанику се на екрану приказује комплексна визуелна фигура (образац, шара) а након кратког одлагања и четири различите фигуре. Свака од њих је сачињена од 4 субелемента различитих боја. Једна од тих шара је идентична задатом обрасцу, друга служи за одвлачење пажње (дистрактор), трећа има облик задатог обрасца и боје дистрактора, и четврта има боје задатог обрасца и облик дистрактора. Да би се онемогућила стратегија препознавања на основу само једног дела фигуре, све четири понуђене фигуре имају један део заједнички са узорком. Пацијент треба да додирне фигуру која је идентична са задатим узорком. У неким задацима се узорак и фигуре појављују симултано, док се у другим задацима фигуре приказују са извесним одлагањем (од 0, 4 или 12 секунди), а потом узорак буде сакривен.
2. PAL („paired associates learning“ – учење парова) - тест служи за процену епизодичког памћења, учења новог, као и визуелне меморије просторних локација; Сензитиван је на промене у функцији медијалног темпоралног лобуса. На екрану је приказано шест кутија које се отварају насумичним редоследом. Једна или више њих ће садржати задати образац (шару). У даљем току извођења задатка, обрасци који су претходно били приказани у кутијама, један по један бивају приказани у централном делу екрана, а испитаник мора да додирне кутију у којој је дати образац првобитно био лоциран.
3. SRM („spatial recognition memory“ - просторна визуелна меморија, рекогниција) - тестира визуелну рекогницију/меморију просторних локација. Сензитиван је на дисфункцију фронталног режња, а делимично и на оштећења темпоралног лобуса.

У фази презентације бели квадрат се појављује на пет различитих локација на екрану које испитаник треба да упамти. У фази рекогниције квадрат се појављује поново на пет локација као у фази презентације, али обрнутим редоследом. При сваком појављивању квадрат који треба препознати упарен је са идентичним дистрактором који је смештен на локацији која није коришћена у фази презентације. Испитаник треба да додирне квадрат на локацији која је приказана у фази презентације и да игнорише дистрактор.

4. PRM („pattern recognition memory” - фигурално памћење, рекогниција) - тест непосредног и одложеног перцептивног спаривања; тестира визуелну фигуралну меморију. Сензитиван је за дисфункцију медијалног темпоралног лобуса, а нешто мање је осетљив на дисфункцију фронталног лобуса. Испитанику се у централном делу екрана приказује серија визуелних образаца, један по један. У фази рекогниције од испитаника се тражи да изабере између образаца који су били излагани предходно и нових, који нису били изложени.
5. ТЕСТ РАДНЕ МЕМОРИЈЕ: SOC (‘‘One Touch Stockings of Cambridge’’) - Испитује просторно планирање и моторну контролу, тј. визуо-просторну организацију и радну меморију. Сензитиван је на дисфункцију фронталног лобуса. Испитанику се приказују две слике на којима се налазе по три обојене лопте. Сlike су приказане на такав начин да се стиче утисак да су обојене лопте наслaгане у врећицама окаченим о греду. Овакав аранжман указује испитанику на постојање тродимензионалног концепта. Испитаник треба да помера лопте приказане на доњој слици како би прекопирао образац приказан на горњој слици. Лопте се могу померати једна по једна, тако што треба додирнути одговарајућу лопту и потом додирнути место на које је треба померити. Време потребно за извршавање задатка, као и број начињених покрета, представљају мере испитаникове способности планирања.

Популација која се истражује

Студија ће обухватити 25-30 испитаника, који ће испуњавати критеријуме за велики рекурентни депресивни поремећај и критеријуме за терапорезистенцу. Сви пацијенти ће током хоспиталног лечења бити третирани СЕКТ. Критеријуми за искључивање пацијената из студије су: старосна доб: млађи од 18 година и старији од 65 година; ЕКТ у последњих 6 месеци; неуролошки поремећаји; теже кардиолошко обољење (свеж инфаркт миокарда...); озбиљан ендокрини поремећај, малигнитети; схизофренија или нека друга функционална психоза; злоупотреба психоактивних супстанци у последњих 12 месеци; поремећај личности; ментална ретардација; MMSE < 24.

Узорковање

Испитаници у студији биће сви пацијенти са дијагнозом рекурентног депресивног поремећаја, који ће због евидентне терапорезистенције бити лечени применом ЕКТ. Испитаници ће бити укључени у студију након прегледа психијатра, потписивања информисаног пристанка за ЕКТ и припреме за ЕКТ, која подразумева: комплетну анализу крвне слике, биохемијске анализе крви, испитивање функције штитне жлезде, радиографију плућа и срца (Ртг П/С), ЕКГ (електрокардиографија), ЕЕГ

(електоенцефалографија), МСЦТ (мултислајсни скенер главе), кардиоваскуларне и неуролошке прегледе .

Укључивање ће бити спровођено сукцесивно, према укључујућим и искључујућим критеријумима, почев од првог дана студије па надаље, до дана када ће бити постигнут укупни број испитаника, а сходно прорачуну величине студијског узорка. Такође би били узети у обзир и: демографски подаци: (старост, пол, образовање, брачни статус, родитељски статус, професионални статус); психијатријска историја болести (почетак болести – старост у годинама; трајање болести, број епизода, број хоспитализација, херeditет, суицидалност); Фармакотерапија - листа актуелне и раније медијације.

Варијабле у студији

Главне зависне варијабле истраживања су резултати мерења когниције и резултати психометријских мерења након деловања ЕКТ (изражене су кроз нумеричке варијабле, континуалне и дисконтинуалне). Уз то, биће анализирани и социо-демографски параметри, као и параметри самог ЕКТ. Примарна варијабла истраживања ће бити промене на неуропсихолошким тестовима и на психијатријским скалама, а све друге варијабле ће бити секундарне.

Снага студије и величина узорка

Да би се добила статистички значајна разлика између почетног и крајњег резултата у депресији или параметрима неуропсихолошких тестова при моћи студије $1-\beta=0,8$ и уз грешку $\alpha=0,05$, потребно је минимум 12 пацијената. Ова клиничка студија ће имати 25-30 испитаника. Величина узорка је израчуната на основу студије Falconera из 2010. Године, као и на основу пилот студије која је урађена на одговарајућем узроку.

Статистичка обрада података

Предвиђена статистичка методологија обухватиће:

Од дескриптивних метода биће коришћени: апсолутни и релативни бројеви; мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана) и мере дисперзије (стандардна девијација, интервал варијације)

Од аналитичких метода, биће коришћени тестови разлике, параметарски и непараметарски. Од параметарских тестова биће коришћена анализа варијансе поновљених мерења, док ће од непараметарских метода бити коришћен Friedmanov тест и Wilcoxon тест. За испитивање повезаности биће коришћена корелациона анализа, Пирсонова и Спирманова, док ће у одређеним ситуацијама за испитивање повезаности динамике два параметра бити коришћен линеарни mix модел. Подаци ће бити приказани табеларно и графички. Сви подаци биће обрађени у SPSS 20.0 софтверском пакету

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Ово би била јединствена студија која је до сада рађена на нашим просторима, с обзиром да до сада код нас нису праћени ефекти ЕКТ на когнитивно-мнестичке функције. Предвиђено је да се у овом истраживању поређење врши праћењем когнитивног

функционисања пацијента пре започињења апликације ЕКТ, након серије ЕКТ и месец дана након последњег ЕКТ. Очекује се да резултати покажу постојање дефицита у когнитивно-мнестичком функционисању приликом апликације ЕКТ, али и да су ти дефицити реверзибилни; такође се очекује да се потврди ефикасност ЕКТ у лечењу депресивног поремећаја. Очекује се и да ће редукција депресивне симптоматологије код пацијента лечених ЕКТ, имати позитиван ефекат на егзекутивне функције..

2.9. Оквирни садржај дисертације

У предложеној дисертацији биће детаљно обрађене теме које се односе на терапорезистентну депресију, место ЕКТа у лечењу ове болести, нежељене ефекте ЕКТа и могућности мерења истих. Поред тога, посебно место биће дато механизмима деловања ЕКТа, уз разматрање схема интеракције захваћених региона са осталим можданим центрима и потенцијалних ефеката овог дејства на молекуларном / целуларном нивоу. Истовремено, биће сумирано шта је у досадашњој литератури показано у вези са неуропсихолошким статусом и депресијом, фармакотерапијом и електроконвулзивном терапијом и депресијом, ЕКТ-ом и когнитивно/мнестичким дефицитима, и то доминантно из угла неуронаука.

Добијени резултати биће дискутовани из више димензија: осим практичне клиничке димензије, посебан акценат биће на разматрању неуралних механизма укључених у опсервиране феномене и могућностима адекватније контроле на бази циљаних, рационалних интервенција.

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Доц. др Нађа Марић Бојивић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област психијатрија

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Психијатрија.

2.12. Научна област чланова комисије

- 1. Проф. др Славица Ђукић Дејановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област психијатрија, председник
- 2. Проф. др Жељко Шпирић**, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област психијатрија, члан
- 3. Доц. др Нађа Марић Бојовић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област психијатрија, члан

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Звездане Стојановић комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ утврђивање утицаја ЕКТ на когнитивно-мнестичке функције код пацијената са депресивним поремећајем.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза Звездане Стојановић бити од великог научног и практичног значаја у смислу утврђивања утицаја ЕКТ на когнитивно-мнестичке функције код пацијената са депресивним поремећајем .
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Звездане Стојановић под називом "**Испитивање ефекта електроконвулзивне терапије на когнитивне и мнестичке функције код особа са депресијом**" и одобри њену израду.

Проф. др Славица Ђукић Дејановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област психијатрија, председник

Проф. др Жељко Шпирић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област психијатрија, члан

Доц. др Нађа Марић Бојовић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област психијатрија, члан
