

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО - НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-268/46 од 13.04.2016. год., именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Јелене Ђорђевић под називом:

„Процена социјалне когниције и неурокогниције код болесника са шизофренијом и биполарним афективним поремећајем“.

На основу одлуке Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, формирана је комисија у саставу:

- 1. Проф. др Славица Ђукић Дејановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник;
- 2. Проф др Гордана Тончев**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, члан
- 3. Проф. др Срђан Миловановић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија, члан

На основу увида у приложену документацију, комисија подноси Наставно- научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат др Јелена Ђорђевић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2. 1. Кратка биографија кандидата

Јелена Ђорђевић је рођена 14.07.1978. године у Јагодини, Србија. Завршила је основну и средњу школу као носилац Вукове дипломе, и проглашена за најбољег ученика у генерацији у Средњој медицинској школи „Београд“ на одсеку фармацеутских техничара. Медицински факултет Универзитета у Београду дипломирала је са просечном оценом 8,86. Постдипломске студије на Медицинском факултету у Београду смер неуропсихологија завршила је са просечном оценом 9,50, а одбраном завршног академског специјалистичког рада са темом „Когнитивни аспекти шизофреније“, стекла је звање академски специјалиста за неуропсихологију. Под менторством Проф Драгана Павловића и Проф Гордане Оцић едукована је за неуропсихолошку процену у Неуропсихолошкој лабораторији Клинике за неурологију Клиничког центра Србије. Специјализацију из психијатрије завршила је 2014. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду са одличном оценом. Усмени докторантски испит из области Неуронаука положила је марта 2014.године са оценом 10. Вишегодишњом едукацијом у Центру за дубинску психологију и анализу снова „Карл Густав Јунг“ под менторством др Ивана Настовића постала је један је неколико носилаца дипломе из дубинске психологије снова, едукована за индивидуални и групни рад и тродимензионални метод анализе Фројд, Јунг, Сонди. Из области Телесне психотерапије похађала је едукацију у акредитованој постдипломској ТП школи за стицање лиценце психотерапеута, ЕАБП сертификата и Европског сертификата за психотерапију. Едукована је за област бихејвиоралне неурологије. Члан је Лекарске коморе Србије и члан Председништва психијатријске секције Српског лекарског друштва. Аутор и коаутор је радова из области психијатрије, неуропсихологије и дубинске психологије. Учесник је домаћих и међународних стручних скупова.

Од 2012 год. је запослена у Клиници за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ у Београду.

2. 2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Наслов: „Процена социјалне когниције и неурокогниције код болесника са шизофренијом и биполарним афективним поремећајем“.

Предмет: Процена неурокогниције и социјалне когниције код болесника оболелих од шизофреније и биполарног афективног поремећаја у периоду ремисије, валидација и крос културална адаптација тестова социјалне когниције на српском језику

Хипотезе:

1. Очекује се да схизофрени болесници и током периода ремисије имају значајан поремећај социјалне когниције уз релативно очувану неурокогницију
2. Очекује се да скорови на скали позитивних и негативних симптома утичу на степен испољавања дефицита социјалног функционисања код схизофрених болесника
3. Код болесника са биполарним афективним поремећајем очекују се две подгрупе: група болесника са клиничком и когнитивном ремисијом и група са социокогнитивним дефицитом
4. Очекује се већи поремећај социјалне когниције и неурокогниције у групи болесника са биполарним афективним поремећајем са већим бројем маничних декомпензација
5. Очекује се већа сличност између болесника са схизофренијом код којих је доминантна негативна симптоматологија и болесника са већим бројем депресивних декомпензација у оквиру биполарног афективног поремећаја
6. Очекује се да степен социокогнитивног дефицита корелише са функционалним исходом и квалитетом живота код испитиваних група болесника

2.3 Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је као први аутор објавио рад у целини у часопису који излази на једном од светских језика (енглески језик)

1. Ђорђевић ЈР, Павловић ДМ, Милајловић Г, Павловић АМ, Specialization of cerebral hemispheres in humans. Engrami 2013; 35: 63-8, М-52

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Процена социјалне когниције и неурокогниције у неуроразвојним болестима и ендогеним психозама, као што је схизофренија и биполарни афективни поремећај, је од фундаменталног значаја у расветљавању когнитивних и биолошких основа болести

карактерисаних тешким оштећењима у социјалном понашању. Социјална когниција је ментална операција која лежи у основи социјалних интеракција. Она представља способност особе да опази намере и диспозицију других људи, односно способност да се изгради репрезентација односа између људи и да се та репрезентација користи за социјално понашање.

Социјални когнитивни дефицити су значајно обележје схизофреније и забележени су и код особа код којих ће се касније развити схизофренија и значајно утичу на квалитет живота и на исход болести. Теорија ума (ТоМ) је један од аспеката социјалне когниције и дефинише се као способност репрезентовања менталних стања и извођење закључака о намерама других особа. Досадашња истраживања о ТоМ у схизофренији имају готово заједничке закључке који указују да особе са схизофренијом показују јасне дефиците у ТоМ у односу на здраве контролне субјекте и болеснике са другим психијатријским поремећајима. Социјална когниција је маркер тока болести код схизофреније са значајним утицајем на исход болести и квалитет живота оболелих, док у биполарном афективном поремећају код субпопулације болесника остаје дефицијентна и поред успешне афективне ремисије, утичући на социјалне релације и адаптацију болесника. Успостављањем ремисије око 40% болесника са биполарним афективним поремећајем у потпуности поврати преморбидни ниво функционисања, док се код једног броја болесника уочавају резидуе на плану социјалне когниције. Неурокогнитивни дефицит у схизофренији има карактер црта и стабилнији је током времена, док у биполарном афективном поремећају има епизодичан и значајно мање онеспособљавајући карактер.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања

Процена неурокогнитивног и социокогнитивног статуса корисно је у свакодневној пракси у процени способности болесника у ремисији да се адаптирају на средину и врате својим преморбидним социјалним улогама. Тестирање социјалне когниције до сада није примењивано у популацији болесника на нашим просторима. Кроскултурална адаптација тестова социјалне когниције обогаћује инструментаријум психосоцијалне процене код нас и даје могућност објективизације дефицита и значајно је за даљи клинички и истраживачки рад.

Циљеви истраживања

1. Валидација и крос културална адаптација тестова социјалне когниције на српском језику.
2. Процена неурокогниције и социјалне когниције код болесника оболелих од схизофреније и биполарног афективног поремећаја у периоду ремисије
3. Процена повезаности подтипа схизофреније и утицаја позитивних и негативних симптома схизофреније на неурокогнитивни и социокогнитивни дефицит
4. Процена утицаја дужине болести, броја афективних дестабилизација и утицај броја психотичних епизода на степен неурокогнитивних и социјално когнитивних дефицита код болесника оболелих од биполарног афективног поремећаја
5. Поређење социјално когнитивног функционисања фармаколошки стабилованих болесника оболелих од схизофреније и биполарног афективног поремећаја, као и поређење социјалне когниције ова два психијатријска ентитета са популацијом здравих контрола
6. Процена утицаја неурокогнитивних и социокогнитивних дефицита на квалитет живота у обе испитиване групе болесника

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Општи закључак из досадашње литературе указује да су неурокогнитивни дефицити у оквиру различитих когнитивних домена саставни део клиничке слике ендогених психоза, па је фокус новијих истраживања усмерен ка расветљавању каузалне везе између неурокогнитивних дефицита и психопатолошких феномена као и њиховог утицаја на свакодневно функционисање. Процесуирање социјално релевантних информација се ослања на неурокогнитивне капацитете, те стога није јасно до ког су степена ова два когнитивна домена независна, обзиром на неуронске корелације оба когнитивна конструкта. Досадашњим истраживањима уочено је да социјална когниција посредује између неурокогниције и функционалног исхода код схизофреније, док су код биполарног афективног поремећаја закључци мање конзистентни. Идентификација

предиктивних фактора функционалног исхода доприноси бољем планирању социорехабилитационих и когнитивних ремедијационих програма. Социјалне когнитивне функције код психијатријских болесника нису до сада проучаване код нас.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Ово истраживање дизајнирано је као неинтервентна компаративна клиничка студија пресека.

2.7.2. Популација која се истражује

Испитаће се 30 болесника са дијагнозом шизофеније у ремисији (група СХ), 30 болесника у ремисији оболелих од биполарног афективног поремећаја (БАП) и 30 здравих испитаника-контролна група (К), одговарајућег узраста и пола. Процена поузданости и валидности тестова социјалне когниције биће процењена на 200 здравих испитаника.

2.7.3. Узорковање

У студију ће бити укључени болесници на амбулантном психијатријском праћењу у Клиници за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ у Београду и Клиници за психијатрију КБЦ Крагујевац, старости од 18 до 60 година, а ремисија основне болести се одржава терапијским протоколом који није коригован последња три месеца. Болесници ће бити укључивани сукцесивно и испитани применом описане методологије. За учешће у истраживању, пре приступања тестирању, биће прибављена писана сагласност свих испитаника.

Дијагноза шизофреније и биполарног афективног поремећаја је постављена према критеријумима Међународне класификације болести МКБ 10.

Подаци о образовању, социјалном статусу, претходним хоспитализацијама, дужини лечења, трајању ремисије, претходним фармакотерапијским протоколима били би добијени анамнестичким, хетероанамнестичким подацима и увидом у медицинску документацију.

У групи схизофрених болесника биће издвојене подгрупе према подтипу схизофреног процеса (симплекс СХ-1, параноидна СХ-2, недиферентована СХ-3).

Тежина клиничке слике схизофреније ће бити процењивана PANSS скалом, укључујући укупан скор базиран на 30 чинилаца рангираних од 1 до 7, као и на супскалама које се односе на позитивне и негативне симптоме и скалом опште психопатологије.

У групи болесника са биполарним афективним поремећајем дефинисаће се две подгрупе, према критеријумима ДСМ 5, БАП-1 (биполарни афективни поремећај типа 1) и БАП-2 (биполарни афективни поремећај типа 2). Испитаници ће бити тестирани са Young Mania Rating Scale (YMRS) и Hamilton Depression Rating Scale (HDRS).

Критеријуми за искључивање :

- акутна психотична епизода представљена укупним скором на PANSS > 50 код СХ болесника;
- акутна депресивна епизода код болесника БАП, скор на Хамилтоновој скали депресије HDRS > 7;
- акутна манична епизода код БАП пацијената представљена скором на YMRS > 10;
- коморбидна психијатријска обољења;
- интелектуална ометеност;
- коришћење психоактивних супстанци, уколико је постојала ранија употреба период апстиненције најмање 3 године
- одсуство ранијих и садашњих обољења ЦНС, укључујући деменције, мождани удар, траума мозга; тешке хроничне болести укључујући системске инфекције и болести везивног ткива, ендокринолошке и малигне болести сем добро контролисаног дијабетес мелитуса и артеријске хипертензије

За валидациони студију испитаће се 200 здравих испитаника одговарајућег пола и узраста.

Психијатријски преглед и когнитивна тестирања биће обављени на контролном прегледу након 3 месеца после успостављања ремисије, према протоколу студије. Испитаће се: 30 болесника са дијагнозом шизофеније у ремисији (група СХ), 30 болесника у ремисији оболелих од биполарног афективног поремећаја (БАП) и 30 здравих испитаника-контролна група (К), одговарајућег узраста и пола.

Код обе групе болесника и код контролне групе здравих (К) неурокогнитивни статус биће процењен применом Mini Mental State Examination (MMSE) , тестом Go-No/go и Trail Making Test (ТМТ В).

Код свих испитаника социјална когниција биће процењивана применом тестова вербалне и невербалне социјалне когниције: Faux Pas Test и Reading the Mind in the Eyes Test.

Глобално функционисање биће процењивано у све три испитиване групе скалом Global Assessment Functioning Scale (GAF), а квалитет живота упитником Светске здравствене организације о квалитету живота The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHO QOOL BREF). Користићемо адаптирану српску верзију упитника Светске здравствене организације, а скала GAF је интегрисана у званични категоријални систем DSM и део је свакодневног клиничког инструметаријима.

Валидација тестова биће обављена применом преведене и крос-културално адаптиране верзије тестова Faux Pas Test и Reading the Mind in the Eyes Test. За валидацију теста прво ће бити урађен превод на српски језик од стране лекара билингвалног за српски и енглески језик. Професионални преводилац затим преводи српску верзију теста назад на енглески језик ради провере прецизности превода, не познајући форму оригинала. Потом истраживачи и преводиоци на консензус састанку прегледају преводе тестова, договарају се у вези потенцијалних спорних термина и креирају културелно адаптирану верзију теста. Процена поузданости и валидности тестова биће процењена на 200 здравих испитаника.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Независне и збуњујуће варијабле:

1. Социодемографске варијабле (пол, старост, школска спрема и брачни статус)
2. Коморбидне дијагнозе (дијабетес мелитус и артеријска хипертензија)
3. Медикаментозна терапија (типични антипсихотик, атипични антипсихотик, антидепресив, психостабилизатор)
4. Подтип шизофреније према МКБ 10
5. Подтип биполарног афективног поремећаја према ДСМ 5
6. Број афективних дестабилизација са/без психотичних симптома
7. Број хоспитализација
8. Дужина лечења
9. Навике (конзумирање алкохола и других психоактивних супстанци)

Зависне варијабле:

1. Неурокогнитивни статус (процењем према вредности MMSE, TMT B и Go-No/go)

2. Социокогнитивни статус (процењен према Faux Pas Test, Reading the Mind in the Eyes Test)
3. Квалитет живота (процењен према WHO QOOL BREF, GAF)

Упитници и тестови који ће бити коришћени

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) - је скала која се користи за процену озбиљности симптома пацијената оболелих схизофреније. Има три подскеле (позитивна, негативна и општа симптоматологија) и 30 ставки.

Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)- скала за процену депресивних симптома која се састоји из 17 ајтема процене субјективног стања пацијента у последњих седам дана

Young Mania Rating Scale (YMRS) - је дијагностички упитник од 11 ставки са вишеструким избором који психијатри користе за мерење тежине клиничке слике маничне епизоде пацијената оболелих од биполарног афективног поремећаја.

Global Assessment Functioning Scale (GAF) - је нумеричка скала (од 1 до 100) која се користи да клиничар субјективно процени социјално, професионално и психичко функционисање одраслих особа.

The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHO QOOL BREF) – упитник Светске здравствене организације о квалитету живота састоји се од 26 ајтема којим се процењује квалитет живота, а преузете су из WHOQOL-100.

Mini mental state examination (MMSE)- скала за процену неурокогнитивне дисфункције тј. когнитивног оштећења која се састоји из пет подгрупа ајтема процене актуелног стања когниције пацијента. Укупна вредност скорa може бити од 0 до 30.

Trail making test (TMT – B) припада групи тестова за процену пажње, концентрације, визуелног опажања, визоспацијалне процене и визуомоторних способности. Специфичност овог теста је процена концептуалног праћења што спада у егзекутивне способности..

Тестови типа "иди/не иди" (go/no-go) припадају групи тестова за процену функције фронталних режњева.

Faux Pas – Тест погрешног корака. Тест се састоји од 10 прича у којој један од ликова каже нешто што је социјално неадекватно у датој ситуацији. Следећих 10 прича су контролне.

Reading the Mind in the Eyes Test – тест „Читање мисли из очију“. Испитаницима се показује низ од 36 фотографија подручја очију лица различитих непознатих глумаца. Од испитаника се захтева да од понуђена 4 одговора изабере онај за који сматра да највише описује шта особа на фотографији мисли или осећа.

2.7.5. Снага студије и величина узорка:

Величина узорка одређена је на основу формуле за израчунавање величине узорка користећи софтверски пакет PASS 14.0. Довољан број јединица посматрања да би се добила значајна разлика између група, за моћ студије $1-\beta=0,9$ и ниво грешке $\alpha=0,01$ износи по 30 испитаника у свакој групи (СХ, БАП, К), укупно 90. За валидациону студију потребно је 200 здравих испитаника. За израчунавање снаге студије коришћени су подаци из студије:

Caletti E, Paoli RA, Fiorentini A, Cigliobianco M, Zugno E, Serati M. et al. Neuropsychology, social cognition and global functioning among bipolar, schizophrenic patients and healthy controls: preliminary data. *Front Hum Neurosci.* 2013;17(7):661-5.

2.7.6. Статистичка обрада података

У овој студији биће коришћене дескриптивне и аналитичке статистичке методе. Од дескриптивних биће коришћени апсолутни и релативни бројеви (број, проценат), мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана) и мере дисперзије (стандардна девијација, интерквартилни распон, интервал варијације). Од аналитичких биће коришћени тестови разлике, параметарски (ANOVA, T test) и непараметарски (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test, Hi-kvadrat test).

За валидацију упитника прво ће бити урађен превод и културална адаптација, а затим ће се радити валидација. За валидацију ће се користити корелациона анализа, факторска анализа и Cronbach alpha. Интерна поузданост српске верзије тестова биће процењена применом Cronbach alpha. Пирсоновим и Спирмановим коефицијентом корелације биће испитана повезаност између укупних скорова и главних клиничких и демографских варијабли. Репородуцибилност ће бити тестирана применом Спирман-Брауновог теста поузданости. Резултати ће бити приказани табеларно и графички. Све p вредности мање од 0,05 ће бити узете као вредности за одбацивање нулте хипотезе. Анализа ће бити урађена у софтверском пакету SPSS 20.0.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће студија показати да схизофрени болесници и током периода ремисије имају значајан поремећај социјалне когниције уз релативно очувану неурокогницију. Код биполарног афективног поремећаја очекују се два исхода: афективна/социокогнитивна ремисија и афективна ремисија/социокогнитивни дефицит. Очекује се да ће студија показати да је квалитет живота значајније компромитован социокогнитивним дефицитом.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Фокус истраживања биће процена социјално когнитивног и неурокогнитивног функционисања клинички, фармаколошки и бихејвиорално стабилованих схизофрених болесника и болесника са биполарним афективним поремећајем, компарација неурокогнитивног и социокогнитивног функционисања ове две групе болесника и контролне групе здравих испитаника и процена утицаја на квалитет живота.

Ово истраживање дизајнирано је као неинтервентна компаративна клиничка студија пресека. Испитаће се: 30 болесника са дијагнозом схизофеније у ремисији (група СХ), 30 болесника у ремисији оболелих од биполарног афективног поремећаја (БАП) и 30 здравих испитаника-контролна група (К), одговарајућег узраста и пола. Валидација тестова биће обављена применом преведене и крос-културално адаптиране верзије тестова Faux Pas Test и Reading the Mind in the Eyes Test. Процена поузданости и валидности тестова биће процењена на 200 здравих испитаника

Истраживање треба да покаже степен социјално когнитивног дефицита код болесника од схизофреније и болесника са биполарним афективним поремећајем у ремисији. Поређењем неурокогниције и социјалне когниције ове две групе болесника потврдиће се закључци претходних студија о независности утицаја ова два комплементарна когнитивна домена, а компарација са показатељима функционалног исхода даће практичну димензију у смислу планирања рехабилитационих програма. Очекује се да ће болесници оболели од схизофреније и током ремисије имати поремећај социјалне когниције, док се у групи афективних психоза ремисија очекује и на плану социјалног функционисања код једног броја испитаника.

Утврђивање стања социјалне когниције корисно је у свакодневној пракси у процени способности болесника у ремисији да се адаптирају на средину и врате својим преморбидним социјалним улогама. Тестирање социјалне когниције до сада није примењивано у популацији болесника на нашим просторима. Кроскултурална адаптација тестова социјалне когниције обогаћује инструментаријум психосоцијалне процене код нас и даје могућност објективизације дефицита и значајно је за даљи клинички и истраживачки рад.

3. Предлог ментора

Комисија предлаже за ментора ове докторске дисертације Проф. др Драгана Павловића, редовног професора Факултета за специјалну едукацију и рехабилитацију Универзитета у Београду, предмет неурологија и Филозофског факултета Универзитета у Београду, Одељење за психологију, предмет неуропсихологија.

Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1 . Компетентност ментора

Pavlović DM, Pavlović AM, Lačković M. The neuropsychology of hallucinations. Arch Biol Sci 2011;63(1):43-48

Павловић ДМ. Неуропсихологија, бихевиорална неурологија и неуропсихијатрија. Београд: Орион Арт, 2012. ISBN 978-86-83305-75-9 752 стране.

Павловић ДМ, Павловић АМ. Неуропсихолошка дијагностика. Београд. Орион Арт, 2013. ISBN 978-86-83305-86-5, 500 страна.

4. Научна област дисертације

Неуронауке. Психијатрија.

5. Научна област чланова комисије:

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

2. Проф др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, члан

3. Проф. др Срђан Миловановић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија, члан

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научно истраживачког рада и публикованих радова, др Јелена Ђорђевић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације

2. Предложена тема има научну оправданост. Дизајн студије и методологија су прецизно и јасно постављени и детаљно образложени

3. Предложена докторска дисертација кандидата др Јелене Ђорђевић, по мишљењу комисије, имаће значајан научни и практични значај, јер ће њени резултати омогућити нова сазнања из области неуропсихологије код болесника са шизофренијом и биполарним афективним поремећајем. Примењени инструментаријум за процену социјалне когниције и транскултурална адаптација тестова омогућава увођење нових инструмената клиничке процене чије ће улога бити објективизација и таргетирање кључних домена когнитивног функционисања који су у вези са квалитетом живота болесника.

4. Комисија предлаже Наставно- научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Јелене Ђорђевић под називом: **„Процена социјалне когниције и неврокогниције код болесника са шизофренијом и биполарним афективним поремећајем“**.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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

2. Проф др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, члан

3. Проф. др Срђан Миловановић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија, члан

У Крагујевцу,

04.05.2016.