

ИЗБОРНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

1. Одлука Изборног већа Медицинског факултета у Крагујевцу

На седници Изборног већа Медицинског факултета у Крагујевцу одржаној дана 21.1.2009. године (одлука број 01-167/3-4) одређена је Комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације под називом

" КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА „МЕКИХ НЕУРОЛОШКИХ ЗНАКОВА“ КОД ОСОБА ОБОЛЕЛИХ ОД СХИЗОФРЕНИЈЕ И ЊИХОВИХ ПРВОСТЕПЕНИХ РОЂАКА" кандидата Тијане Цветић, дипломираног психолога.

У Комисију за оцену научне заснованости теме докторске дисертације одређени су:

1. проф. др Горан Михајловић, редовни професор за ужу научну област Психијатрија, Медицински факултет у Крагујевцу, председник комисије
2. проф. др Славица Ђукић-Дејановић, редовни професор за ужу научну област Психијатрија, Медицински факултет у Крагујевцу, члан
3. проф. др Душица Лечић-Тошевски, редовни професор за ужу научну област Психијатрија, Медицински факултет у Београду, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Тијане Цветић и подноси Већу следећи:

2. Извештај комисије о подобности теме

Кандидат Тијана Цветић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Медицинског факултета за израду докторске дисертације

2.1. Биографија кандидата

Тијана Цветић рођена је 1975 године у Београду, где је завршила основну школу Браћа Рибар са Вуковом дипломом. Гимназијско школовање започела у Београду у XIV Београдској гимназији где је завршила прва два разреда са одличним успехом. Наставак средњошколског образовања обавила је у САД у држави Ohio – Tinora High School – Defiance. Студије психологије похађала је у Bowling Green State University Ohio током три године, потом је прешла на један семестар у Chicago, DePaul University да би се током бомбардовања вратила у Београд 1999 године када се уписује на трећу годину Филозофског факултета Универзитета у Нишу, одсек психологије и апсолвира 2001 године. У току студија учествовала је на Конгресу психијатара Југославије у Врњачкој Бањи 2000 и Сабору психолога 2004 године.

Октобра 2005 године дипломирала на Филозофском факултету – одсек психологија Од новембра 2005 запослена је на Институту за психијатрију, КЦС у Београду, као психолог. Последипломске студије уписује 2005 на Факултету за специјалну едукацију и рехабилитацију Универзитета у Београду, и предаје магистарску тезу априла 2008.

Специјализацију из медицинске психологије уписује октобра 2008 године на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Едукацију из породичне психотерапије започиње 2006 године а 2008 добија сертификат саветодавца. Тренутно на трећој години едукације из породичне психотерапије.

Завршила курс и добила сертификат из Добре клиничка пракса (GCP). Преводила и члан радне групе PANSS института у New York-у (Positive and negative syndrome scale PANSS, SCI-PANSS, Calgary depression scale). Учествовала као рејтер у клиничким фармаколошким студијама. Из тог искуства проистекло је и писање поглавља у уџбенику за академску специјализацију из фармацеутске медицине при Медицинском факултету у Београду.

Публиковала је преко 20 стручних и научних радова објављених у домаћим и страним часописима и зборницима. Учествовала на више домаћих и страних конгреса. Била предавач по позиву више пута на едукативном симпозијуму Института за психијатрију, Конгресу психијатара и на последипломским студијама.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов предложене докторске дисертације је: „Компаративна анализа „меких неуролошких знакова“ код особа оболелих од схизофреније и њихових првостепених рођака“.

Предмет истраживања дефинисан је у виду компаративне анализе учесталости, интензитета и типа (поремећај моторике, сензоријума и интегративних функција) МНЗ код схизофрених пацијената, њихових сродника првог степена и контролне групе.

Хипотезе истраживања

Општа хипотеза

1. Меки неуролошки знаци присутни су код пацијената са дијагнозом схизофреније и код њихових првостепених рођака.

Посебне хипотезе

1. Меки неуролошки знаци по свим типовима су учесталији, већег интензитета и заступљенији код пацијената са дијагнозом схизофреније у односу на испитанике контролних група
2. Меки неуролошки знаци по свим типовима су учесталији, већег интензитета и заступљенији код пацијената са дијагнозом схизофреније у односу на њихове рођаке
3. Меки неуролошки знаци по свим типовима су учесталији, већег интензитета и заступљенији код рођака пацијената са дијагнозом схизофреније него код контролне групе испитаника
4. Постоји позитивна корелација између нивоа изражености меких неуролошких знакова код пацијената са дијагнозом схизофреније и њихових рођака
5. Меки неуролошки знаци су учесталији, већег интензитета и заступљенији по свим типовима код схизофрених пацијената са негативним подтипом него код пацијената са позитивним подтипом.

2.3. Подобност кандидата

Кандидат Тијана Цветић је аутор 15 радова (од којих је један рад индексан у SCI, и 2 рада индексана у Medline бази података)

Репрезентативна референца, где је кандидат Тијана Цветић први аутор:

Cvetić T, Vuković O. Cognitive deficit in schizophrenia: comparative analysis of positive and negative subtype and predictors of positive subtype. *Psychiatr Danub.* 2006 Jun; 18(1-2): 4-11 (Medline)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Још се поуздано не зна шта је шизофренија, осим да је то тешка душевна болест која је последица поремећене биохемије мозга и која доводи до поремећаја важних психичких функција и понашања са оштећењем социјалног, радног и породичног функционисања. Предложен је велики број хипотеза и тумачења ове болести, а и сам појам шизофренија користи се у разним значењима. Досадашња истраживања указују на неопходност реформулисања концепта шизофреније, као и да је осим психотичности потребно испитати и друге фенотипске карактеристике. До сада су разматране различите фенотипске карактеристике шизофреније, попут когнитивног дефицита, поремећаја очних покрета, проширења латералних комора, редукције можданог волумена, дегенерације мембранских фосфолипида, одложеног П-300 таласа и неуролошких абнормалности. Веза између шизофреније и неуролошких абнормалности уочена је рано, још од времена Краепелин-а, и била је предмет многих истраживања током последњих 35 година. Краепелин (1919) описује две групе симптома код оболелих - психичке и телесне, а међу телесне убраја: главобољу, поремећај реактивности зеница, поремећај рефлекса, афазију, конвулзије, итд. Већина студија конзистентно показује већу учесталост неуролошких абнормалности код шизофрених пацијената у односу на друге психијатријске и непсихијатријске испитанике.

2.5. Значај и циљ истраживања

Шизофренија изазива више страха, уноси већу деструктивност и хаотичност у породични живот и захтева чешће хоспитализације од свих менталних поремећаја. Због тога су неопходни разумевање ове болести, као и смернице за рано откривање, бољу дијагностику и терапију. Значај ове студије је у идентификацији продромалне фазе тј. раном откривању као и превенцији самог поремећаја.

Циљеви истраживања

1. Утврђивање учесталости, интензитета и типа меких неуролошких знакова код пацијената са дијагнозом шизофреније, њихових рођака и здравих субјеката
2. Компарација учесталости, интензитета и типа меких неуролошких знакова код пацијената са дијагнозом шизофреније и контролне групе
3. Компарација учесталости, интензитета и типа меких неуролошких знакова код пацијената са дијагнозом шизофреније и њихових рођака
4. Компарација учесталости, интензитета и типа меких неуролошких знакова код рођака пацијената са дијагнозом шизофреније и контролне групе испитаника
5. Анализа односа између дефинисаних карактеристика меких неуролошких знакова (учесталост, интензитет и тип) и субтипова шизофреног поремећаја (позитиван/негативан синдром).

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Истраживања неуролошких абнормалности усмерена су на неуролошке меке знаке (НМЗ), с обзиром на то да се дијагностичким критеријумима за шизофренију искључују случајеви са фокалним или класичним неуролошким знацима. За разлику од класичних, НМЗ карактеришу поремећаји моторике, сензоријума и

интегративних функција, који не одражавају локализоване мождане дисфункције (тзв. нефокални знаци патологије ЦНС-а). Другим речима, утврђено је да НМЗ одражавају дефицит сензорне интеграције, моторне координације, и секвенцирања комплексних моторних радњи. Општи дефицит сензорне интеграције одражава се билатералним поремећајем екстинкције, аудиовизуелне интеграције, графестезије и стереогнозије. У класичне поремећаје моторне координације спадају тешкоће при извођењу теста »позиција кажипрст-палац«, дисдијадохокинеза, тандем ход и проба прст-нос. Поремећај при извођењу теста »песница-прстен«, »песница-брид-длан« и позитиван Озеретски знак указују на потешкоће у секвенцирању сложених моторних радњи. На неуроанатомском нивоу, НМЗ указују на поремећај веза субкортикалних и кортикалних регија или између кортикалних регија.

Клиничка испитивања потврђују значајно вишу превалентност НМЗ код схизофрених пацијената (50-65%) у односу на здраве особе. Испитивања НМЗ код оболелих од схизофреније од изузетног је значаја, јер као ендотипска карактеристика указује на могућност развијања психозе. Породичним студијама потврђена је већа учесталост НМЗ код првостепених сродника схизофрених пацијената у поређењу са здравом популацијом. Студије праћења, такође, указују на присуство НМЗ у особа које су под ризиком за обољевање од психотичног поремећаја. Сличност неуролошких абнормалности унутар породица, тумачи се заједничким генетским и/или раним срединским факторима. Значај неуролошких абнормалности које су повезане са схизофренијом још није у потпуности испитан и разјашњен, делом и због нерешених методолошких питања и проблема.

2.7. Методе истраживања

Узорак

Узорак ће чинити минимално 48 испитаника, изабраних методом пригодног узорковања, подељених у три групе (две студијске и једна контролна), према дизајну кејс-контрол студије. У прву студијску групу (С1) биће укључено најмање 16 консекутивних пацијента, животне доби од 20 до 30 година, са дијагнозом схизофреније, по критеријумима МКБ-10, актуелно у стању ремисије и укупном дужином трајања болести не више од годину дана. Другом студијском групом (С2) биће обухваћено најмање 16 првостепених рођака (браћа и сестре) схизофрених пацијената из прве групе. Контролну групу (К) сачињаваће најмање испитаника усаглашених са студијским групама према животном добу, полу и едукативном нивоу, али без психијатријске дијагнозе и уз исте критеријуме искључивања.

У студију неће бити укључени субјекти са: а) дијагнозом злоупотребе или зависности од алкохола и других психоактивних супстанци; б) тешким соматским и неуролошким обољењима; и ц) испитаници са коефицијентом интелигенције (ИQ) испод 90.

Пре испитивања сви испитаници даће писмени пристанак за учешће у студију а добијени подаци чуваће се као поверљиви. Истраживање ће бити спроведено у складу са Кодексом добре научне праксе Медицинског факултета.

Поступак истраживања

Истраживање ће се спровести на Институту за психијатрију КЦС и Институту за ментално здравље.

Испитаници ће иницијално бити испитани семиструктурисаним интервјуом у циљу прикупљања података релевантних за истраживање (социодемографске карактеристике, ток болести, подаци из личне и породичне анамнезе, медикаментозна терапија).

Након семиструктурисаног интервјуа, биће примењена следећа батерија тестова:

- Поступци за клиничку процену у неуропсихијатрији (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry – SCAN)
- Скала за процену позитивног и негативног синдрома шизофреније - PANSS
- Скала за неуролошку евалуацију- Neurological Evaluation Scale (NES)

Скала за процену позитивног и негативног синдрома шизофреније (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia - PANSS) је најчешће коришћена скала за праћене тока шизофреније и фармакотерапијског одговора. То је скала изведена на основама широко примењиване цео назив па скраћеница Скале за брзу психијатријску процену (БПРС) скале и обимних истраживања групе Кеја. Састоји се из три подскеле, са укупно 30 ајтема. Позитивна скала садржи 7 ајтема (сумануте идеје, концептуална дезорганизација, халуцинације, ексцитација, идеје величине, сумњичавост, персекуција, хостилност), који се, као и сви други ајтеми скорују вредностима од 1 (одсутно) до 7 (екстремно изражено). Максималан скор на овој субскали је 49 поена. Негативна скала, такође, садржи 7 ајтема (заравњен афекат, емоционално повлачење, тешкоће у апстрактном мишљењу, недостатак спонтаности и флуентне конверзације, стереотипно мишљење). Максималан скор и на овој скали је 49 поена (опсег 7-49). Трећа субскала Опште психопатологије садржи 16 ајтема и обухвата низ елемената психопатологије који се уочавају у психотичним поремећајима (анксиозност, манированост, депресија итд.). Укупан збир на овој скали је максимално 112 поена (опсег 16-112). PANSS скала се показала као практичан и ефикасан инструмент за праћење тока болести и посебно одговора на терапију, као и за истраживања евентуалних специфичности патогенезе негативног и позитивног синдрома у шизофренији, па се данас широко користи у клиничким истраживањима.

Скала за неуролошку евалуацију (Neurological Evaluation Scale - NES) стандардизована је за процену неуролошких оштећења у шизофренији. Састоји се из 4 подскеле (сензорна интеграција, моторна координација, секвенцирање комплексних моторних радњи и друге у које спадају церебрална доминантност, краткотрајно памћење, фронтални дезинхибициони феномени и абнормални покрети очију) са укупно 26 ајтема. Сваки ајтем скорује се вредностима од 0 (одсутно) до 2 (екстремно изражено).

Статистичка обрада података

За анализу података користиће се статистички пакет СПСС 11.5. За описивање узорка користиће се дескриптивна статистика, аритметичка средина, медијана и стандардна девијација. За процену статистичке значајности користиће се χ^2 тест., т-тест, мултиваријантна анализа подударности матрица варијанси - коваријанси датих варијабли у изолованим групама и корелациона и факторска анализа и логистичка регресија.

Прорачун узорка

Величина узорка је израчуната на основу податак о вредностима примарне варијабле истраживања NES скале (Neurological Evaluation Scale), публикованих у студији сличног дизајна. У овој студији вредности укупних скорова за 3 групе (болесници, рођаци и здрави), са стандардним девијацијама су биле: 20.47+/-10.07, 10.6+/-7.23, и 6.66+/-5.37. Узимајући у алфа као 0.05 и снагу студије од 0.8 израчунат је узорак за т-тест (два независна узорка), поредећи групе међу собом, према статистичком програму G*Power3. Основа прорачуна је заснована на очекиваној разлици тзв. “effect size” E/СД, а због разлике у СД међу групама извршена је корекција популационе СД према формули $СД = \sqrt{((СД_1^2 + СД_2^2)/2)}$. Како је у публикованој студији коришћен непараметарски тест, Mann-Whitney U тест, добијени узорци су кориговани за претпоставку непараметарске дистрибуције, дељењем са фактором 0.846, тј. увећањем узорка за тзв. “најгори сценаријо” теоријског одступања од нормалне расподеле, а према већ описаној методологији. За поређење пацијената и рођака минимално је потребно по 16 особа да би се доказала очекивана разлика, у поређењу групе пацијената и здравих по 8 особа, а у поређењу рођака и здравих по 50 особа. Имајући у виду да је основни циљ истраживања упоређење разлике скорова на скалама у групама пацијената и њихових рођака одн. пацијената и здравих, док је поређење групе рођака и здравих од секундарног значаја то је минимални број испитаника утврђен на по 16 испитаника у свакој групи, одн. укупни број испитаника у студији је најмање 48 особа.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекивани резултати:

Меки неуролошки знаци присутни су код пацијената са дијагнозом схизофреније и код њихових првостепених рођака.

Меки неуролошки знаци по свим типовима су учесталији, већег интензитета и заступљенији код пацијената са дијагнозом схизофреније у односу на испитанике контролних група.

Меки неуролошки знаци по свим типовима су учесталији, већег интензитета и заступљенији код пацијената са дијагнозом схизофреније у односу на њихове рођаке.

Меки неуролошки знаци по свим типовима су учесталији, већег интензитета и заступљенији код рођака пацијената са дијагнозом схизофреније и контролне групе испитаника.

Постоји позитивна корелација између нивоа изражености меких неуролошких знака код пацијената са дијагнозом схизофреније и њихових рођака.

Меки неуролошки знаци су учесталији, већег интензитета и заступљенији по свим типовима код схизофрених пацијената са негативним подтипом него код пацијената са позитивним подтипом.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Ово истраживање ће кроз анализу неуролошког функционисања у шизофренији покушати да дефинише неке елементе актуелног когнитивног статуса у фази постизања ремисије болести која је по дефиницији хроничног тока, а у склопу доприноса разјашњењу етиопатогенетских механизма шизофреније.

2.10. Име ментора

За ментора Комисија предлаже Проф. Др Душицу Лечић-Тошевски, редовног професора Медицинског факултета у Београду.

2.11. Научна област дисертације

Научна област докторске дисертације је Психијатрија.

2.12. Научна област чланова комисије

Научна област свих чланова комисије је Психијатрија.

Закључак и предлог комисије

На основу података презентованих у овом извештају Комисија доноси следећи закључак:

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих резултата кандидат Тијана Цветић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Тема је методолошки добро конципирана, заснована на савременим подацима из литературе из ове области, која није у великој мери истраживана на нашим просторима. Може се претпоставити да ће добијени резултати бити примењени у рутинском раду и да ће као предиктори помоћи у раној детекцији и терапији хроничне болести каква је шизофренија.
3. Како би било препознатљив основни циљ а истовремено и значај ове тезе наслов теме би требало променити у „Меки неуролошки знаци“ као маркер шизофреније-анализа оболелих од шизофреније и њихових првостепених сродника«.

Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Тијане Цветић под измењеним називом

«Меки неуролошки знаци» као маркер схизофреније-анализа оболелих од схизофреније и њихових првостепених сродника»,

одобри кандидату израду докторске дисертације и одлуку о одобрењу упути на даљи поступак стручном органу Универзитета.

ПРЕДЛОГ МЕНТОРА

За ментора Комисија предлаже Проф. Др Душицу Лечић-Тошевски, редовног професора Медицинског факултета у Београду.

Комисија:

1. **Проф др Горан Михајловић**, Медицински факултет у Крагујевцу – председник комисије

.....

2. **Проф др Славица Ђукић-Дејановић**, Медицински факултет у Крагујевцу

.....

3. **Проф др Душица Лечић-Тошевски**, Медицински факултет у Београду

.....