

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.03.2017. godine, broj 5940/09, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Analiza socijalne kognicije i razvojnog prilago avanja kod osoba pod razli itim rizikom za psihozu“

kandidata dr Sanje Andri Petrovi , zaposlene u Klinici za psihijatriju Klini kog Centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Na a Mari Bojovi (Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu), komentor Prof. dr Goran Kneževi (Filozofski fakultet Univerziteta u Beogradu).

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Aleksandar Jovanovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Borjanka Batini , profesor Filozofskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Željko Špiri , profesor Medicinskog fakulteta VMA

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Sanje Andri Petrovi napisana je na ukupno 95 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, metod istraživanja, rezultati istraživanja, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 13 tabela, 5 shema, 19 grafikona i dve slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** su predstavljena dosadašnja saznanja o etiopatogenezi psihotinih poreme aja, sa posebnim osvrtom na ulogu interakcije gena i uticaja poreklom iz spoljašnje sredine u nastanku ovih heterogenih klini kih sindroma. Prikazana su relativno skorašnja nau na saznanja o tome da patološki proces u poreme ajima iz shizofrenog spektra zapo inje znatno pre manifestacije klini ke slike bolesti, kao i da se stanja sa sub-pražnom

fenomenologijom mogu otkrivati i izvan standardnih kliničkih uzoraka - kod osoba pod povišenim rizikom za psihozu. Istaknut je značaj posmatranja psihotične fenomenologije duž kontinuuma (u skladu sa dimenzionalnom distribucijom rizika za oboljevanje od psihotičnih poremećaja u populaciji) i koncepta prelaznih fenotipova (naslednih i stabilnih svojstava blisko povezanih sa genotipom individue i njenom podložnošću za oboljevanje), što je opravdalo relativno drugačiji pristup izučavanju etiopatogeneze složenih psihijatrijskih poremećaja - putem njihovog razlaganja (dekonstrukcije). S druge strane, detaljno su opisani poremećaji saznavnih funkcija (neurokognicije i socijalne kognicije) u psihotičnim poremećajima, koji se smatraju njihovim jezgrovitim obeležjem i koji su zbog svojih karakteristika (visoka učestalost, postojanost u svim fazama bolesti, a u blažoj formi i premorbidno) prepoznati kao kandidati za prelazne fenotipove. Sintezom postojećih podataka iz literature, pojašnjene su mogućnosti identifikacije prelaznih fenotipova izučavanjem osoba pod različitim rizikom za psihozu i istaknut je značaj ispitivanja zdravih prvostepeničkih srodnika pacijenata - osoba opterećenih većim brojem naslednih i sredinskih faktora u poređenju sa opštom populacijom.

Takođe, u uvodu postoji detaljan osvrt na adaptivne sposobnosti osoba obolelih od psihotičnih poremećaja u različitim životnim razdobljima (premorbidno - u detinjstvu i ranoj adolescenciji, kao i nakon kliničke manifestacije poremećaja - u ranom odraslom dobu), kao i na ulogu kognitivnih funkcija u prilagođavanju individue sredini koja je okružuje. Istaknut je značaj identifikacije faktora koji uslovljavaju disfunkcionalnost obolelih osoba, kao i važnost procene funkcionalnosti u predikciji toka bolesti.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja razlika u kognitivnim i adaptivnim kapacitetima kod osoba pod različitim rizikom za psihozu (pacijenata, njihovih zdravih srodnika i kontrolne grupe) i ispitivanja grupisanja/ukrštene kovarijacije navedenih fenotipova unutar porodica pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja, koja bi odražavala zajedničku etiologiju.

Takođe, kao cilj rada je navedeno i ispitivanje povezanosti premorbidnog prilagođavanja osoba obolelih od psihoze sa njihovom adultnom funkcionalnošću, koja bi odražavala kontinuitet adaptacionih teškoća u psihozi, kao i utvrđivanje prediktora funkcionalnosti obolelih osoba u fazi nakon što se bolest razvila i dostigla određeni nivo remisije.

U poglavlju **material i metode** je navedeno da se radi o studiji preseka sprovedenoj u Klinici za psihijatriju Klini kog Centra Srbije i Specijalnoj bolnici za psihijatrijske bolesti "Kovin" analizom ispitanika obradenih u periodu od 2011. do 2015. godine. Dat je opis internacionalne multicentrične studije podržane od strane sedmog okvirnog programa Evropske Komisije (FP7) pod nazivom "*The European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interaction*" u sklopu koje je izvedeno istraživanje iz aktuelne doktorske disertacije. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom, svi ispitanici su potpisali informisani pristanak, a njegov dizajn je odobren od strane Etičkih komiteta ustanova u kojima je sprovedeno.

Detaljno je opisan uzorak sačinjen od tri grupe ispitanika (osoba pod različitim rizikom za psihozu) – pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja (u remisiji u trenutku testiranja), njihovih zdravih prvostepeni srodnika (brat/sestara) i kontrolne grupe zdravih ispitanika. Kriterijumi za uključivanje/isključivanje iz studije su jasno definisani za svaku grupu ispitanika. Procena adaptivnih performansi ispitanika, kao i mentalnih procesa koji se nalaze u osnovi neurokognicije (spoznaje, rasuđivanja) i socijalnih interakcija (sposobnost prepoznavanja emocija), vršena je savremenim i pouzdanim metodama. Svi instrumenti procene korišćeni u aktuelnom istraživanju (upitnici, kognitivni testovi, skale) detaljno su opisani uz pojašnjenje načina skorovanja i korišćenje ishodne varijable.

Opisan je genetički senzitivni dizajn ispitivanja ukrštene kovarijacije svojstava/fenotipova među srođnicima. Ova načina analize korišćena je radi utvrđivanja da li je povezanost kognitivnih i adaptivnih kapaciteta posledica zajedničke, nasledne osnove ili određenih individualnih faktora u vezi sa bolešću ili sredinskim uticajima. Detaljno su prikazani statistički koraci u analizi kojima je pojašnjena priroda povezanosti ispitivanih svojstava.

U poglavlju **rezultati** jasno su opisani i predstavljeni grafički i tabelarno svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana pregledno, uz uporedni prikaz rezultata doktorske disertacije i odgovarajućih nalaza iz literaturea. Takođe, ograničenja aktuelnog istraživanja su izneta jasno i konstruktivno, uz kritički osvrt prema dobijenim rezultatima.

U poglavlju **zaključci** su sažeto prikazani najvažniji nalazi proistekli iz rezultata istraživanja. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 139 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati aktuelnog istraživanja su pokazali da pacijenti, kod kojih je ustanovljena dijagnoza poremećaja iz shizofrenog spektra u relativno skorijem periodu i koji su u trenutku testiranja bili u remisiji, imaju narušene kognitivne sposobnosti u poređenju sa svojim zdravim srodnicima i odgovaraju om grupom ispitanika iz opšte populacije, i to kako u domenu neurokognicije (niži ukupan IQ, lošije manipulativne sposobnosti), tako i u domenu socijalne kognicije (narušena sposobnost prepoznavanja emocija – straha, ljutnje i neutralne facijalne ekspresije). Kod zdravih srodnika pacijenata su uoči nešto niži ukupan IQ, verbalne i manipulativne sposobnosti, kao i lošije prepoznavanje straha i ljutnje u poređenju sa kontrolnom grupom, ali pomenute razlike nisu dostigle statističku značajnost. Ipak, sposobnost prepoznavanja ljutnje je bila raspoređena duž kontinuuma među grupama ispitanika, pri čemu su zdravi srodnici pacijenata imali intermedijarno postignuće u odnosu na pacijente i kontrole (krajevi kontinuuma). Sa pozitivnim trendom je uočena značajna korelacija između grupe (ispitanika) i sposobnosti prepoznavanja ljutnje ($Rho=0.25$, $p=0.00$), a deskriptivna statistička analiza i pravougaoni dijagram su takođe pokazali pozitivan trend razlike u sposobnosti prepoznavanja ljutnje među grupama. Ipak, veličina uzorka u aktuelnom istraživanju nije bila dovoljna da detektuje statistički značajnu razliku u postignuću između pacijenata i njihovih zdravih srodnika ($1-\beta=41.5\%$), niti između srodnika pacijenata i kontrolne grupe ($1-\beta=33.8\%$). Pokazano je i postojanje značajnog grupisanja i ukrštene kovarijacije ispitivanih kognitivnih fenotipova (IQ-a i sposobnosti prepoznavanja emocija) između psihotičnih pacijenata i njihovih zdravih prvostepenih srodnika, što su nalazi koji ukazuju na zajedničku (dominantno naslednu) etiološku osnovu narušenosti ovih funkcija. Na indirektnan način, ovi nalazi sugeriraju postojanje izmena u neuronskim mrežama zajedničkima za neurokogniciju i socijalnu kogniciju u psihotičnim poremećajima.

U aktuelnom istraživanju pokazan je i trend dimenzionalne distribucije razvojnih adaptivnih kapaciteta kod osoba pod različitim rizikom za psihozu. Pacijenti oboleli od psihotičnih poremećaja su imali značajno lošiju psiho-socijalnu adaptaciju tokom perioda odrastanja u poređenju sa zdravim ispitanicima (srodnicima i kontrolama), a stepen uspešnosti razvojne adaptacije zdravih srodnika pacijenata bio je ispod adaptacionog nivoa kontrole (međutim, navedena razlika nije dostigla statističku značajnost). Kod grupa psihotičnih pacijenata i njihovih zdravih srodnika uočena je sličan obrazac progresivnog opadanja uspešnosti razvojne adaptacije na prelazu iz perioda detinjstva u ranu adolescenciju, što nije bilo slučaj kod kontrolne grupe ispitanika. Nadalje je pokazano da osobe obolele od

psihoti njih poremećaja imaju kontinuitet adaptacionih abnormalnosti po evši od premorbidnog perioda (perioda odrastanja), pa sve do adultnog doba – nakon pojave manifestnog poremećaja. Pored toga što imaju lošiju premorbidnu adaptaciju, pokazano je da pacijenti sa nepovoljnijim funkcionalnim ishodom u periodu remisije imaju raniji po etak bolesti i veći stepen traumatizacije u detinjstvu u odnosu na grupu pacijenata sa dobrom (ili samo blago narušenom) funkcionalnošću. Višestrukom hijerarhijskom linearnom regresionom analizom identifikovani su najznačajniji prognostički faktori funkcionalnog ishoda u psihotičnim poremećajima: vršnja ko maltretiranje u detinjstvu i maladaptacija u ranoj adolescenciji. Pokazano je da su kognitivni kapaciteti (IQ, sposobnost prepoznavanja emocija) prediktori uspešnosti psiho-socijalne adaptacije individue u adolescenciji, te da premorbidni adaptivni kapaciteti najverovatnije imaju ulogu medijatora između u narušenih kognitivnih sposobnosti i sveukupne adultne funkcionalnosti tokom perioda stabilizacije osnovne bolesti.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Nalaz narušenih neurokognitivnih sposobnosti (nižeg ukupnog IQ-a, slabijih manipulativnih sposobnosti) i lošijeg prepoznavanja emocija kod grupe pacijenata u poređenju sa zdravim ispitanicima u skladu je sa nalazima većine studija koje su ispitivale kognitivne sposobnosti osoba obolelih od psihotičnog poremećaja i potvrđuje hipotezu da je postojanje kognitivne disfunkcije jedno od glavnih obeležja ovih osoba (*Bilder et al., 2006; Bediou et al., 2007; Fett et al., 2013; Kendler et al., 2015*). Najizraženiji pad postignut na pacijenata u odnosu na supskali Šifra Vekslerovog individualnog testa inteligencije (VITI) takođe je u saglasnosti sa ranijim zapažanjima da slabo postignute na navedenom zadatku predstavlja pouzdano obeležje neurokognitivnog pada u psihozi (*Dickinson et al., 2007*).

Srednje vrednosti postignut na zdravim srodnika pacijenata na testovima za procenu neurokognicije i socijalne kognicije bile su nešto niže u poređenju sa kontrolnom grupom, što govori u prilog pretpostavljenoj dimenzionalnoj distribuciji kognitivnih sposobnosti (u skladu sa dimenzionalnom distribucijom rizika za oboljevanje u populaciji), ali pomenute razlike nisu dostigle statističku značajnost. Ipak, sposobnost prepoznavanja ljutnje bila je raspoređena duž kontinuuma između u grupama ispitanika, pri čemu su zdravi srodnici pacijenata imali intermedijarno postignute u odnosu na pacijente i kontrole. Nalazi ranijih studija koje su poredile kognitivne sposobnosti zdravih srodnika pacijenata sa opštom populacijom su heterogeni - uglavnom sugerišu postojanje suptilnih ispada u pojedinim neurokognitivnim

funkcijama i sposobnosti prepoznavanja emocija negativne valence, ali isti u i to da najveći broj srodnika pacijenata ipak ima postignu e koje je u okvirima referentnih vrednosti (*Sitskoorn et al., 2004; Fett et al., 2013*).

Nalaz značajno lošije psiho-socijalne adaptacije u detinjstvu i ranoj adolescenciji kod grupe pacijenata u poređenju sa zdravim ispitanicima je otkriven, s obzirom da većina podataka iz literature govori u prilog postojanja narušene premorbidne adaptacije u psihozi koja se manifestuje otežanim uklapanjem u vršnjačku grupu i školsku sredinu (*Horton et al., 2015; Bucci et al., 2016*). Uoči trend postojanja dimenzionalne distribucije adaptivnih kapaciteta tokom perioda odrastanja kod osoba pod različitim rizikom za psihozu (pri čemu uspešnost razvojne adaptacije pacijenata i kontrola predstavljaju krajeve kontinuuma, dok se razvojni adaptivni kapaciteti nalaze između ovih ekstrema – ali ipak znatno više nalikuju kontrolnoj grupi) u saglasnosti je sa neurorazvojnog teorijom, prema kojoj se u osnovi psihotičnih poremećaja nalazi narušen neurorazvoj. Neurorazvoj je u značajnoj meri uslovljen genetičkim faktorima i već tokom perioda odrastanja njegova oštećenja uzrokuju suptilne kognitivne i bihevioralne izmene, uostalom putem otežanog prilagođavanja individue na sredinu. Nalaz sličnog obrasca progresivnog opadanja uspešnosti razvojne adaptacije kod pacijenata i njihovih zdravih srodnika tokom perioda odrastanja (koji je izostao kod kontrolne grupe) u skladu je sa skorašnjim istraživanjima osoba pod visokim rizikom za psihozu, koja su pad školskog postignuća i socijalno povlačenje na prelazu iz detinjstva u adolescenciju naznačena kao prediktore razvoja manifestnog psihotičnog poremećaja (*Dragt et al., 2011; Dannevang et al., 2016*).

Prema našim saznanjima, aktuelno istraživanje je prvo koje je pokazalo postojanje značajnog grupisanja i kovarijacije ispitivanih kognitivnih fenotipova (IQ, sposobnost prepoznavanja emocija) unutar porodica pacijenata obolelih od psihotičnih poremećaja, odnosno da pacijenti sa izraženijim deficitima neurokognicije i socijalne kognicije imaju braću i sestre koji takođe imaju niži IQ i lošije prepoznaju emocije u poređenju sa zdravim srođnicima pacijenata boljeg kognitivnog statusa. Navedeni nalazi govore u prilog postojanja zajedničke porodične etiologije koja se nalazi u osnovi narušenosti ovih funkcija, u kojoj bi osnovi mogli biti određeni genski polimorfizmi i sredinski uslovi odrastanja (koje srođnici u značajnoj meri međusobno dele). Međutim, kako podaci iz literature pokazuju da porodično grupisanje fenotipova povezanih sa psihotičnim poremećajima i podložnost za oboljevanje u najvećoj meri ishoduju iz zajedničke (poli)genske osnove, a ne iz sredinskih faktora koje srođnici međusobno dele, alteracije globalnih intelektualnih sposobnosti i sposobnosti

prepoznavanja emocija se sa velikom verovatno om mogu smatrati naslednim konstitucionalnim svojstvom osoba sa psihotinih poremećajima (*Cardno et al., 2002; Gur et al., 2007*).

Nalaz kontinuiteta adaptacionih abnormalnosti kod osoba obolelih od psihotinih poremećaja – po evši od detinjstva i rane adolescencije, pa sve do adultnog doba (nakon pojave manifestnog poremećaja), u skladu je sa podacima iz literature prema kojima se narušena premorbidna psiho-socijalna adaptacija povezuje sa nepovoljnijim tokom psihotinih poremećaja (*Haim et al., 2006; Rabinowitz et al., 2006*). U aktuelnom istraživanju su kao najznačajniji prognostički faktori (prediktori funkcionalnog ishoda) identifikovani vršnjačko maltretiranje u detinjstvu i maladaptacija u ranoj adolescenciji. Tvrdnju da vršnjačko maltretiranje predstavlja potencijalno korektibilan faktor, čija bi eliminacija mogla poboljšati tok i funkcionalni ishod psihotinih poremećaja, potvrđuju i rezultati skorašnje prospektivne studije koji su pokazali značajno smanjenje incidence psihotinih iskustava kod adolescenata čija je izloženost ovom nepovoljnom sredinskom faktoru redukovana/prekinuta tokom trajanja studije (*Kelleher et al., 2013*).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

*Andric S, Maric NP, Mihaljevic M, Mirjanic T, van Os J. **Familial covariation of facial emotion recognition and IQ in schizophrenia.** Psychiatry Res 2016; doi:10.1016/j.psychres.2016.09.022. [Epub ahead of print].*

*Andric S, Maric NP, Knezevic G, Mihaljevic M, Mirjanic T, Velthorst E, van Os J. **Neuroticism and facial emotion recognition in healthy adults.** Early Interv Psychiatry 2016; doi: 10.1111/eip.12212. [Epub ahead of print].*

*Andric S, Maric Bojovic N. **How social cognition deficits affect psychopathology – a neuroscientific approach.** Medical Youth 2015; 66(2): 25-30.*

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija pod naslovom “Analiza kognicije i razvojnog prilagođavanja osoba pod različitim rizikom za psihozu” kandidata dr Sanje Andrić Petrović ima višestruki naučni doprinos u oblasti neuronauka, psihodijagnostike i psihijatrije kao kliničke discipline. Rezultati istraživanja najpre predstavljaju potvrdu da su ispitivani domeni neurokognicije i

socijalne kognicije oštećeni u psihotičnim poremećajima, što je bio očekivan nalaz u skladu sa dosadašnjom literaturom. Pored toga, originalni doprinos aktuelne doktorske disertacije je nalaz da se navedena kognitivna oštećenja grupišu unutar porodica obolelih osoba, zbog čega se mogu svrstati u prelazne fenotipove i razmatrati kao potencijalni rani markeri poremećaja iz shizofrenog spektra. S obzirom da je prelazni fenotip proksimalan, a klinički sindrom distalan u odnosu na biološku osnovu bolesti, rezultati aktuelnog istraživanja daju značajne smernice za buduća ispitivanja genetičke i neuralne osnove poremećaja iz shizofrenog spektra, kao i bolje razumevanje njihove heterogenosti.

Nalaz postojanja adaptacionih teškoća već u detinjstvu i ranoj adolescenciji predstavlja argument više u prilog neurorazvojne teorije shizofrenije, čime je dodatno naglašena potreba za ranim preventivnim intervencijama u premorbidnoj fazi. Pored toga, ueno je da vršnjakovo maltretiranje i maladaptacija u ranoj adolescenciji predviđaju funkcionalnost obolele osobe u fazi nakon što se bolest razvila i dostigla određeni nivo stabilizacije, što ističe značaj pravovremenog ulaganja i reagovanja na navedene okolnosti. Kandidatkinja je u diskusiji disertacije detaljno razmotrila moguće preventivne intervencije sa ciljem poboljšanja toka i ishoda psihotičnih poremećaja, uz iznošenje objašnjenja baziranih na savremenoj literaturi iz oblasti neuronauka.

Doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, što je omogućilo da se izvedu korektni zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidatkinje, komisija predlaže Naučnom vešću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Sanje Andrić Petrović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 31.03.2017.

Članovi Komisije:

Prof. dr Aleksandar Jovanovi

Prof. dr Borjanka Batini

Prof. dr Željko Špiri

Mentor:

Prof. dr Nađa Mari Bojovi

Komentor:

Prof. dr Goran Kneževi
