



# NAUČNI BILTEN

INSTITUTA ZA MENTALNO  
ZDRAVLJE

03/2022

## SADRŽAJ:

- **UVODNA REČ**  
*Nađa Marić*
- **NAŠA ISTRAŽIVANJA**  
*Vanja Mandić-Maravić i sar.*
- **PROJEKAT KOJI OBEĆAVA**  
*Milutin Kostić*
- **GOSTI BILTENA**  
*Jeanne Lenzer  
i Stefan Jerotić*
- **NOVOSTI IZ SVETA**  
*Pacijenti kao ko-autori  
istraživanja;  
Kanabis i psihoza*

## UVODNA REČ

U organizaciji Udruženja psihijatara Srbije održan je XVI Kongres psihijatara Srbije ([www.ups-spa.org](http://www.ups-spa.org)) pod nazivom „PSIHIJARIJA TOKOM COVID-19 PANDEMIJE: IZAZOVI I PERSPEKTIVE“. Na programu Kongresa bilo je više sesija u kojima su govorili stručnjaci sa Instituta za mentalno zdravlje.

Na Simpozijumu IMZ pod nazivom „Farmakološke i nefarmakološke intervencije u psihijatriji – Institut je prisutan“ o preliminarnim rezultatima farmakoloških istraživanja obavljenih na Institutu govorili su prof. dr Nada Marić, koja se fokusirala na terapiju održavanja kod osoba sa psihotičnim poremećajima i iznela podatke za uzorak od preko 250 pacijenata Instituta, doc. dr Bojana Pejušković koja se bavila faktorima inflamacije i povezanošću sa farmakoterapijom tokom pandemije, kod hospitalizovanih na Odeljenju za afektivne poremećaje i krizna stanja, kao i doc. dr Čedo Miljević, koji je izneo početne rezultate PsyCise projekta usmerenog na personalizaciju lečenja escitalopramom. U drugom delu simpozijuma bilo je reči o nefarmakološkim modalitetima tretmana depresije i o principima pristupa “opreznog praćenja”, o čemu je govorio asist. dr Milutin Kostić, a potom je o specifičnostima grupne terapije u maloj i srednjoj grupi svoja iskustva i praksu na Institutu približio asist. dr Danilo Pešić. U diskusiji je zaključeno da su danas vrlo aktuelna pitanja kako menjati terapijske smernice za pojedine psihijatrijske poremećaje (depresivni poremećaj, psihoze) jer se prepoznaju ograničenja postojećih vodiča. Svakodnevna praksa se mora unapređivati



najpre tako što se lečenju pristupa oprežno, zatim tako što se rezultati terapijskih postupaka i primenjenih mera sistematično prate. Pri tome, pacijentima se pažnja mora posvećivati ne samo u akutnoj fazi bolesti, već i u svim daljim fazama lečenja jer za cilj treba postaviti premorbidni kvalitet života bez obzira na dijagnozu.

Drugi simpozijum Instituta organizovala je direktorka IMZ prof. dr Milica Pejović-Milovančević, pod nazivom “Deca i mladi – čemu nas je pandemija naučila?”. O emocionalnoj (dis) regulaciji u adolescenciji, sa posebnim osvrtom na pet stavki važnih za kliničku praksu, govorila je asist. dr Marija Mitković-Vončina, dok je iskustva Klinike za decu i omladinu IMZ tokom pandemije iznela doc. dr Nataša Ljubomirović.

Na Kongresu su održana i dva simpozijuma na kojima su predstavljeni rezultati projekata istraživača sa IMZ. Prvi od njih se fokusirao na odnos pacijenata, lekara i lekova. O učesnicima simpozijuma ovog simpozijuma i o samom projektu u ovom broju Biltena će više govoriti asist. dr Milutin Kostić. Drugi simpozijum je obuhvatio rezultate projekta CoV2Soul, koji je ranije predstavljen u Biltenu (broj 2).

Na kraju kongresa bio je održan simpozijum pod nazivom “Mladi govore”, koji je osmišljen kao prilika da mladi istraživači iz cele Srbije prikažu čime se bave. Slušaocima su se obratile dve učesnice sa IMZ: dr Sanja Leštarević je iznela preliminarne rezultate o reakciji roditelja i vršnjaka na samopovređivanje adolescenata, a dr Teodora Jovanović je govorila o terapijskoj fotografiji. Fotografije sa Kongresa su u prilogu.

U ime uredništva,  
Prof. Dr Nada P. Marić, naučni savetnik

## ● NAŠA ISTRAŽIVANJA

### Polimorfizmi gena za glutathion S-tranferazu i kliničke karakteristike poremećaja iz spektra autizma



U časopisu “Frontiers in Psychiatry” objavljenom u junu 2021. godine multidisciplinarni istraživački tim predvođen psihijatrima sa Instituta za mentalno zdravlje – kl. asist. dr Vanja Mandić-Maravić, kl. asist. dr Marija Mitković-Vončina i prof. dr Milica Pejović-Milovančević (nosilac rada), objavio je

rezultate rada pod nazivom “Glutathione S-transferase polymorphisms and clinical characteristics in autism spectrum disorders” (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8267579/>).

Poremećaji iz spektra autizma su heterogena grupa poremećaja sa različitom kliničkom ekspresijom i stepenom funkcionalnosti obolelih osoba. Skorašnja literatura iz ove oblasti ukazuje na ulogu redoks disbalansa i oksidativnog stresa u etiopatogenezi poremećaja iz spektra autizma, kao i na moguću povezanost genetske varijabilnosti glutathion-S transferase (GST), enzima sa značajnom ulogom u antioksidativnoj zaštiti, sa povećanim rizikom od njihovog razvoja. Međutim, do sada nije bilo istraživanja koja su se specifično bavila ispitivanjem uticaja GST polimorfizama sa izraženošću simptoma poremećaja iz spektra autizma.

Cilj istraživanja koje su sprovedi Mandić-Maravić i saradnici bilo je ispitivanje povezanosti različitih polimorfizma GST sa izraženošću simptoma i drugim kliničkim karakteristikama poremećaja iz spektra autizma: postojanje epileptičnih napada, potreba za primenom farmakoterapije ili za hospitalnim lečenjem, kognitivne sposobnosti i uspešnost adaptacije obolelih osoba. U ovoj studiji preseka uzorak je sačinjavalo 113 dece (92 dečaka i 21 devojčica, prosečnog uzrasta 9.4±5.9 godina) sa dijagnozom bilo kog poremećaja iz spektra autizma, kod kojih je načinjena genotipizacija GST polimorfizama – GSTA1, GSTM1, GSTT1 i GSTP1. Kliničke karakteristike ispitanika procenjene su primenom dopunjene verzije strukturisanog dijagnostičkog intervjua za autizam (ADI-R), dok su za procenu uspešnosti adaptacije kori-

šćeni Vinelandova skala adaptivnog ponašanja (VABS-II) ili kratka verzija Vekslerovog individualnog testa inteligencije (WASI) – u zavisnosti od razvijenosti govorno-jezičkih funkcija ispitanika.

U ovoj studiji je pokazano da je genotip GSTA1\*CC značajan prediktor bolje neverbalne komunikacije i manje verovatnoće nastanka epileptičnih napada tokom života. Nadalje, prisustvo GSTM1 polimorfizma u homozigotnom ili heterozigotnom obliku pokazalo se kao prediktor boljeg adaptivnog funkcionisanja ispitanika (višeg ukupnog postignuća na skali VABS-II, kao i rezultata u domenu “komunikacija”), ali i kao prediktor većeg broja hospitalizacija. Ovaj drugi nalaz autori objašnjavaju time da je veći broj hospitalizacija mahom indikovano u situacijama kada je teško postaviti dijagnozu – što bi bio slučaj kod dece sa boljom adaptacijom i funkcionalnošću, kada je potrebno sprovesti detaljniji dijagnostički proces kako bi se napravila distinkcija od uobičajenog razvoja. Autori ističu da su faktori rizika tokom trudnoće, kao što su pušenje ili određeni lekovi, u značajnoj meri moderirali opisane prediktivne efekte polimorfizma GSTA1, GSTM1 i GSTT1. Uočena je značajna interakcija između GSTA1 polimorfizma, uzimanja lekova tokom trudnoće i ADI-R skora - kod majki koje su uzimale lekove tokom trudnoće genotip GSTA1\*CC bio značajan prediktor nižeg ADI-R skora. Takođe, ukoliko je majka pušila tokom trudnoće, genotip GSTA1\*CC je predviđao da će dete ređe dobijati medikamente nego ukoliko majke nisu pušile u trudnoći. Što se tiče GSTM1 polimorfizama, njihovo prisustvo bilo je prediktor bolje funkcionalnosti (višeg skora na VABS-II skali) samo ukoliko majka nije pušila tokom trudnoće. Na kraju, ali ne i najmanje važno, u aktuelnom istraživanju je pokazano da deca nosioci GSTP1\* I l allele polimorfizma imaju značajno bolje kognitivno funkcionisanje (viši ukupan IQ) u poređenju sa ostalom decom sa poremećajima iz spektra autizma.

Ovo istraživanje ukazalo je na GxE interakcije od značaja za poremećaje iz spektra autizma - kako na fenomenologiju, ako i na funkcionalnost obolelih. Rezultati aktuelnog rada doprinose boljem razumevanju uloge enzima antioksidativne zaštite u neurorazvoju.





## ● PROJEKAT KOJI OBEĆAVA

Kl. asist. dr Milutin Kostić  
rukovodilac projekta

### Odnos pacijenata prema lečenju, lekovima i lekarima, kao i informisanost o istima



Multicentrični, internacionalni projekat "Odnos pacijenata prema lečenju, lekovima i lekarima, kao i informisanost o istima" je ponovo udružio Srbiju, Hrvatsku, BiH i Crnu Goru. Ostvarena je kolaboracija dvanaest centara, šest iz Srbije (Institut za mentalno zdravlje i Klinika za psihijatriju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije u Beogradu, Opšta bolnica "Dr Radivoj Simonović" Sombor, Opšta bolnica Požarevac, Univerzitetski klinički centar Niš i Opšta bolnica Leskovac), Specijalna bolnica za psihijatriju "Sokolac" u BiH, JZU Opšta bolnica Bijelo Polje u Crnoj Gori, kao i četiri psihijatrijske bolnice u Hrvatskoj (Klinika za psihijatriju „Vrapče“, Neuropsihijatrijska bolnica "Dr. Ivan Barbot" Popovača, Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu Kliničko bolničkog centra Zagreb i Opća bolnica Koprivnica). IMZ je nosilac ovog neprofitabilnog projekta, koji je ostvaren bez finansijskih sredstava, nošen samo entuzijazmom i zainteresovanošću svih uključenih. Preliminarni rezultati sa 1400 obrađenih odgovora pacijenata su već prikazani na Forumu IMZ i Kongresu UPS, dok se finalni rezultati sa preko 1700 odgovora očekuju na jesen.

Razgovarali smo sa kliničkim asistentom sa Medicinskog fakulteta u Beogradu i psihijatrom IMZ Milutinom Kostićem, koji je i rukovodilac projekta.

**Koja su osnovna istraživačka pitanja na koja ste želeli da pronađete odgovore?**

Poslednjih decenija sve se veći fokus stavlja na prava pacijenata. U okviru tog pokreta, sve se više govori o potrebi pacijenta da bude

informisan o svom lečenju, pomera se sa „paternalističkog“ odnosa lekara i pacijenata, ka „zajedničkom donošenju odluka“ (eng. *shared decision making*). U želji da sagledamo gde je celokupan zapadni Balkan u ovom trenutku u pogledu informisanosti psihijatrijskih pacijenata o lekovima koje uzimaju i poremećajima od kojih boluju napravili smo upitnik koji se upravo na to fokusira. Uz to interesovala su nas još neka pitanja, koja su usko povezana. Prvo kakav odnos imaju prema lekarima, lekovima i samoj bolesti, poremećaju ili dijagnozi koju imaju. Uz to interesovale su nas navike i neke stvari koje u kliničkoj praksi vidamo, kao što je samoinicijativno prekidanje lekova, komplijansa i slični aspekti koji su direktno i indirektno vezani za informisanost pacijenata.

**Kakvi su rezultati dobijeni?**

Za sada nemamo krajnje rezultate jer je baza obimna, čak 1700 pacijenata sa velikim brojem pitanja, koja su detaljna, pa je i proces kodiranja dugačak. Te za početak imamo tek početne, neke bazične informacije, ali su čini mi se i one jako interesantne. Naime, naši pacijenti su jako vezani za farmakoterapiju koju uzimaju, što vidimo kroz odgovore na pitanja u vezi sa tim koliko imaju utisak da im pomažu, koliko se plaše da prestanu i slično. Uz to, oko 80% pacijenata su farmakoterapijski vrlo komplijantni i gotovo nikada ne zaboravljaju da uzmu lekove. Uglavnom imaju vrlo visoko poverenje u svoje lekare. Ono što bi mogli da kažemo da je možda nešto na šta bi trebalo da se obrati pažnja je da su uočeni problemi posebno u domeni

prekidanja lekova i informisanosti o apstinencijalnim krizama. Pacijenti uglavnom ne prekidaju uzimanje lekova, ali kada to čine uglavnom urade bez komunikacije sa lekarom. Tu se postavlja pitanje da li je poverenje u lekara zaista visoko ili da li o tom jednom aspektu ne osećaju dovoljnu slobodu da komuniciraju? Prema modelu *zajedničkog donošenja odluka* pacijent treba da ima pravo da ima svoj stav i da lekar bude otvoren i da pomogne u sprovođenju tih stavova gde je to moguće. Zato je važno da pacijent može o svemu da priča i da čak i da želi da prekine terapiju ne naiđe na osudu ili samo odgovaranje, već da bude informisan i da i nakon ukazivanja na rizike, ako i dalje želi da prekine, mu se pomogne da to bude urađeno najbezbednije moguće. Uz ovaj podatak, izdvojili bi i to da su pacijenti jako slabo informisani o apstinencijalnim krizama i rizicima od istih, posebno kod naglog prekidanja terapije. I odgovori zaista ukazuju da su najverovatnije apstinencijalne krize jako česte, da pacijenti nisu bili pripremljeni i da su to verovatno tumačili kao povratak poremećaja. Pitanje je da li je to zbog nedovoljne komunikacije sa lekarima ili ni sami lekari još uvek nisu dovoljno edukovani o ovom fenomenu (s obzirom da se tek poslednjih nekoliko godina intenzivno govori o apstinencijalnim krizama nakon prekidanja antidepresiva, antipsihotika i stabilizatora, već je ta tema bila rezervisana uglavnom samo za benzodijazepine). Dakle i sa preliminarnim rezultatima imamo već ozbiljne teme za razmišljanje, a očekujemo da to bude još mnogo više kada svi rezultati budu obrađeni na jesen.

## GOST BILTENA

Dr Jeanne Lenzer  
Velika Britanija



### Šta sam naučila iz 20 godina istraživačkog izveštavanja o medicini?

Džini Lenzer, lekar i medicinski istraživački novinar, objavljivala je članke u mnogim vodećim svetskim časopisima (The BMJ, Journal of Family Practice, New York Times, Washington Post, Smithsonian Magazine, the Atlantic). Izdala je knjigu *Danger Within Us* 2016-te godine i biće gost *Book Club IMZ* 06.07.2022. gde ćemo diskutovati o njenoj knjizi. Naša gošća je poznata širom sveta po tome što ukazuje na mnoge tvrdnje proistekle iz medicinskih istraživanja za koje se naknadno pokaže da su neutemeljene, obmanjujuće ili lažne. Ovaj problem bi mogao da dobije trajni karakter, a Džini Lenzer smatra da u tome ogromnu ulogu igra sledećih šest faktora:

1) Oslanjanje na krajnje tačke koje su surogati ishoda. (Surogati ishoda su nejasni ishodi, kod kojih nije sigurno utvrditi korist za pacijenta. Npr. smrt je najjasniji ishod i smanjenje ili povećanje smrtnosti je jasna mera uspešnosti neke intervencije. Kvalitet života je još jedna mera koja može biti jasna. S druge strane, surogati ishoda su mere koje su merljive za lekara ili istraživača, ali mogu biti beznačajne za pacijenta, njegov/njen kvalitet života ili preživljavanje. Ako npr. neki lek smanjuje kolesterol u krvi, ali su kvalitet života i smrtnost nepromenjeni, značaj takve intervencije je verovatno nevelik i ona je nepotrebna, a često se reklamira kao važna; prim. urednika). Američka uprava za hranu i lekove (FDA) sve češće odobrava lekove i medicinska sredstva na osnovu promena koje potvrđuju surogati ishoda. Čak i takozvane „potvrđene“ krajnje tačke su surogati, kao što su nivo šećera u krvi za dijabetes ili preživljavanje bez progresije za kancer, jer često ne mogu da se prevedu u kliničku korist.

2) Neobjavljeni podaci: Kada istraživači kombinuju neobjavljene sa objavljenim podacima koristi koje su prikazane u objavljenim studijama imaju tendenciju da se značajno smanje ili čak da nestanu. Ovo je bio slučaj sa revijskim člankom o podacima koji se odnose na antidepressive objavljenim u časopisu *New England Journal of Medicine*.<sup>2</sup> (skoro polovina studija sa antidepressivima koje su bile prijavljene FDA nisu bile obavljene u stručnim časopisima, i to su bile gotovo isključivo negativne studije, za razliku od pozitivnih koje su objavljivane; prim. urednika). Povrh toga, kompanije koje rade istraživanja

i FDA zakonito čuvaju kao tajnu smrti nekih ispitanika u kliničkim ispitivanjima, i ovo nikada nisu otkrili nezavisnim istraživačima koji su navedeni da veruju da su dobili sve neobjavljene podatke.<sup>3,4</sup>

3) Nereproduktibilnost: Mnoga istraživanja se nisu ponovila ili se ne mogu ponoviti. Ispitivanje koje je uključilo 1576 istraživanja otkrilo je da je “više od 70% istraživača pokušalo da ponovi eksperimente drugih naučnika i da u tome nisu uspeali, a da je više od polovine bilo neuspešno i u pokušaju da ponove sopstveni eksperiment.”<sup>5,6</sup>

4) Preterivanje u prikazivanju pozitivnih rezultata: Naknadna istraživanja su pokazala da je 32% najcitanijih istraživačkih zaključaka u vodećim medicinskim časopisima lažno ili obmanjujuće.<sup>7</sup> Ovim se bavio tekst koji je najviše puta u istoriji preuzet sa sajta *PLoS Medicine* - “Zbog čega je najveći broj objavljenih rezultata istraživanja lažan (*Why most published research findings are false*).”<sup>8</sup>

5) Odsustvo nezavisnih istraživanja: Većinu istraživanja koja ukazuju na efikasnost i bezbednost lekova ili medicinska sredstva finansiraju organizacije vođene profitom čiji nalazi imaju tendenciju da umanjuju (ako ne i da sakriju) štetu, a da preuveličavaju korist. Finansijski interesi su daleko veći faktor neobjektivnosti od takozvanih “intelektualnih” i imaju daleko veći uticaj na nauku u celini.<sup>9</sup>

6) Terapijske intervencije kao uzrok smetnji: Previše često se problemi koje stvaraju terapije pogrešno tumače kao posledica osnovne bolesti. Ovo je veoma rašireni problem koji se veoma malo razume.<sup>10</sup>

*Book club IMZ* će biti prilika da se diskutuje kako možemo pomoći da se unapredi integritet medicine i nauke i biće prilika da se prodiskutuje o problemima koji postoje u modernoj medicini, a koji su temeljno obrađeni u knjizi *Danger Within Us*.

1. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358(3):252-60.
2. Lenzer J. *NIH Secrets: Study Break*. The New Republic, 2006.
3. Lenzer J. *Drug Secrets: What the FDA isn't telling*. Slate, 2005.
4. Baker M. 1,500 scientists lift the lid on reproducibility. *Nature* 2016;533(7604):452-54. doi: 10.1038/533452a
5. Brownlee S, Bielekova B. Ending the Reproducibility Crisis. *Issues in Science and Technology* 2021
6. Ioannidis JP. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA* 2005;294(2):218-28.
7. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2005;2(8):e124.
8. Lenzer J. When is a point of view a conflict of interest? *BMJ* 2016;355 doi: 10.1136/bmj.i6194
9. Lenzer J. When a Medical “Cure” Makes Things Much, Much Worse. *Smithsonian Magazine*, 2018.

## GOST BILTENA

**Dr Stefan Jerotić,**  
doktorand Medicinskog  
fakulteta Univerziteta u Beogradu



Dr Stefan Jerotić je specijalista psihijatrije zaposlen na Klinici za psihijatriju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije i klinički asistent na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Na XVI Kongresu psihijata Srbije 19.05.2022. dobio je nagradu "Vladimir F. Vujić", za najbolji objavljeni rad mladog psihijatra u protekloj godini (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567332/>). Rad je iz teme doktorata dr Jerotića "Analiza strukture retine u poremećajima iz spektra psihoza", čiji je mentor prof. dr Nada Marić Bojović. Odbrana doktorata je 14. jula 2022. godine.

### Kako ste se odlučili za ispitivanje parametara retine u shizofreniji?

Odnos oka i psihoze je intrigantan iz nekoliko razloga. Retina je integralni deo centralnog nervnog sistema i embriološki potiče iz istog izvora kao i strukture neokorteksa i diencefalona. S druge strane, postoji jedan fascinatan podatak - nikada u istoriji čovečanstva nije opisan slučaj shizofrenije kod osobe koja je slepa od rođenja. Ovo nije slučaj sa drugim poremećajima senzoričuma, na primer, osobe koje su gluve od rođenja imaju slične stope razvoja poremećaja iz spektra psihoza kao iz osobe iz opšte populacije. Dalje, kada govorimo o neposrednoj biologiji i neurotransmiterima, treba naglasiti da je u retini prisutna kako D<sub>2</sub> familija receptora, tako i metabotropni i jonotropni glutamatergički receptori, a znamo da su glutamat i dopamin neurotransmiteri od najvećeg značaja za etiopatogenezu shizofrenije.

Savremena tehnologija omogućila je da su čak i vrlo male strukturne promene u retini uočljive (optička koherentna tomografija - OCT). U praksi to može biti korisno jer je retina jedini deo CNS-a koji nije zaklonjen kostima lobanje, a aksoni u retini nisu mijelinizovani, što omogućava vrlo preciznu kvantifikaciju tkiva uz pomoć savremenih imidžing aparata - „optička biopsija“.

### Koje je glavno istraživačko pitanje u Vašem doktoratu?

Nas je interesovalo da ispitamo da li se struktura retine razlikuje kod pacijenata sa poremećajem iz spektra psihoza od zdrave populacije. Aktuelna teorija koja objašnjava nastanak shizofrenije je neurorazvojna, ali izvesno je da postoje i određeni neurodegenerativni aspekti u etiopatogenezi bolesti. Na primer, nedvosmisleno je utvrđeno da u toku bolesti nastaju promene u strukturi mozga, poput istanjenja kortikalne debljine u čeonom i slepoočnom režnju, kao i promene u strukturi talamusa. Imajući ovo u vidu, pretpostavka je da se i u retini mogu uočiti određene strukturne promene kod pacijenata sa shizofrenijom.

### Kako ste prikupili uzorak i kakav je bio dizajn studije?

Istraživanje je dizajnirano kao neintervencijska studija preseka. Pacijenti su bili sa Klinike za psihijatriju UKCS, dok su grupu kontrola činili zdravi ispitanici koji su prema polu i starosti bili slični pacijentima. Merenje strukture retine je sprovedeno upotrebom *spectral domain* laserskog skenera da bi se utvrdila debljina pojedinih slojeva mrežnjace (u mikrometrima). Zatim smo upoređivali parametre retine kod pacijenata i kontrolne grupe, i povezivali istanjenja retine sa različitim kliničkim parametrima (npr. dužina trajanja bolesti).

### Koji su glavni rezultati koje ste dobili?

Kod pacijenata smo utvrdili istanjenje makule, kao i istanjenja ganglijskih ćelija i unutrašnjeg pleksiformnog sloja retine. Takođe, više dnevne doze antipsihotične terapije su bile u vezi sa odnosom optičke ekskavacije i okolnog tkiva, što se može protumačiti kao izvestan gubitak nervnog tkiva. Dodatno, kod pacijentkinja su istanjenja bila naglašenija u makuli.

### Koju biste poruku preneli mladim istraživačima?

Smatram da je za svakoga ko želi da se bavi naučno-istraživačkim radom neophodno da proučava što širi dijapazon tema u okviru oblasti za koje se interesuje. Pod time mislim da vredi pažljivo čitati čitav opseg od prekliničkih istraživanja, poput analiza na ćelijskim kulturama i animalnim modelima, pa sve do kvalitativnih fenomenoloških istraživanja kojim se utvrđuju promene u sržnim strukturama subjektivnog iskustva. Mislim da je to pravi način za obogaćivanje saznanja o određenom poremećaju i dobijanje ideja u kom segmentu se može napraviti novi, originalni naučno-istraživački doprinos.



## NOVOSTI IZ SVETA



### PACIJENTI KAO KO-AUTORI ISTRAŽIVANJA

U najnovijem broju časopisa World Psychiatry Fusar-Poli (na slici) i saradnici objavili su zapaženu studiju pod nazivom „Proživljeno iskustvo psihoze: pregledni rad baziran na zajedničkom radu eksperata ličnog iskustva sa ekspertima struke“ čiji su nalazi korisni svima - praksi, istraživanjima, kao i edukaciji (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.20959>). Za ovaj rad autori su intenzivno prikupljali iskustva pacijenata i na taj način su nastavili fenomenološku tradiciju K. Jaspersa, K. Šnajdera, K. Konrada i koju nastavlja nekoliko savremenika citiranih u radu.

Ono što je specifično za aktuelni rad je da su koristili tzv. “bottom-up” pristup proživljenom iskustvu psihoze. U radu je predstavljena dvostruka perspektiva psihoze, što je inovativan metodološki pokušaj redak u postojećoj literaturi - sve što je u literaturi pisano u prvom licu o psihozi, pacijenti bi sa stručnjacima zajedno analizirali, diskutovali i naknadno obrađivali kako bi se teorija preispitala empirijom, i obrnuto. Materijal su osim pacijenata i stručnjaka pregledali i članovi porodica ili druge osobe bliske pacijentima.

Materijal je obrađivan kvalitativnim metodama - semantičkom analizom, čime su istaknute bitne razlike fenomenologije u odnosu na fazu bolesti. Kod prodroma su bile najzastupljenije egzistencijalne teme – gubitak zdravog razuma, zbunjenost i udaljavanje iz sveta oko sebe, od realnosti. Neki doživljaji su bili pojačani i javljao se osećaj da će se nešto važno desiti i da treba kriti burna unutrašnja iskustva. U fazi prve epizode psihoze postojala je neka vrsta prolaznog olakšanja – pojavljivala su se pogrešna uverenja, ideje odnosa, mešale su se granice sebe i sveta, a u unutrašnjem svetu vladala je buka, osećaj sebe (sebstva) je slabio, a pojačavalo se povlačenje od okoline. U kasnijim stadijumima (tj. relaps ili hronicitet) uočavano je tugovanje zbog ličnih gubitaka, doživljaj podeljenosti, borba da se prihvate stalni unutrašnji haos, novo ja, dijagnoza i neizvesna budućnost. Samo lečenje - bolnička ili dispanzerska iskustva, utisci o socijalnim intervencijama, psihoterapiji ili lekovima, bila su i pozitivna i negativna – kod većine su bila praćena nadom u postizanje oporavka. Nada se odnosila na dugotrajni proces rekonstrukcije ličnosti, na ponovno uspostavljanje izgubljenih veza sa drugima i da će se pojaviti smisleni ciljevi.

Iako nije uvek moguće saslušati i razumeti stvarnost naših pacijenata, nije moguće ni raditi psihijatrijski

posao bez poznavanja te stvarnosti – iako iscepkan, ovi doživljaji očekuju da se čuju i da se razumeju. Informacije u prikazanom radu još jednom su dokazale da se kompleksnost psihoza mora proučavati kombinovanim pristupima tj. ne samo metodama koje koriste prirodna, već i društvena nauka.

### KANABIS I PSIHOZA

D’Souza i saradnici su nedavno u *The World Journal of Biological Psychiatry* (WJBP - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35315315/>) objavili konsenzus na temu kanabisa i psihoza. Istraživači sa velikim iskustvom u ovoj oblasti su imenovani u radnu grupu Svetske federacije udruženja za biološku psihijatriju (WFSSBP) kako bi izradili presek najvažnijih radova iz ove oblasti i da bi doneli odgovarajuće zaključke.

Pre svega, autori su naglasili da je potentnost kanabisa dostupnog u zapadnoj civilizaciji značajno veća nego ranije i da je procenat THC-a (tetrahidrokanabinola) porastao od 4% tokom devedesetih godina do 15% krajem protekle decenije. Pored toga, proizvodi se sve više formulacija kanabisa u vidu tzv. *edibles*, odnosno formi kanabisa za oralnu ingestiju koja može imati dodatni negativni efekat kod vulnerabilnih osoba. Promena zakona vezanih za upotrebu kanabisa, korišćenje kanabisa u medicinske svrhe, legalizacija i pad cena su okolnosti koje bi mogle da povećaju negativne posledice korišćenja kanabisa i te posledice bi mogle da budu veće nego što to prikazuju studije.

U konsenzusu WJBP naglašeno je da je upotreba kanabisa izazvala klinički značajne, prolazne simptome slične psihotičnim koji se javljaju u toku intoksikacije koji se u eksperimentalnim studijama manifestuju kroz povećanje od oko 3 na subskali pozitivnih simptoma na PANSS-u. Nasuprot tome, upotreba kanabidiola (CBD) nije uzrokovala ovakve efekte. Ovi efekti su bili izraženiji kod osoba sa izraženijom s shizotipijom, kao i kod osoba sa shizofrenijom u porodičnoj istoriji.

Pored toga, upotreba kanabisa može izazvati i *psihozu indukovanu kanabisom* (Cannabis Induced Psychosis - CIP) što je psihotični poremećaj koji se javlja u vezi sa dugoročnim korišćenjem kanabisa i prestaje nakon prestanka upotrebe. Procenjuje se da malo više od 1% redovnih korisnika od kanabisa obole od CIP tokom desetogodišnjeg perioda, što je povećanje u odnosu na raniji period i povezano je sa povećanjem odnosa THC/CBD. Iako dijagnostički kriterijumi navode da se CIP okončava prekidom korišćenja kanabisa, čak oko polovine CIP se može očekivati kasnije razvijanje shizofrenije ili bipolarnog poremećaja.

Više meta-analiza navodi povezanost između korišćenja kanabisa i rizika od shizofrenije. Ovaj odnos je linearno dozno zavisna – veći rizik je povezan sa češćim korišćenjem i visokopotentnim sojevima. Čak i kada se uzmu u obzir remetilački faktori i kao što su zloupotreba alkohola i drugih supstanci, kao i po-



rodična istorija mentalnih poremećaja, postoji preko 5 puta povećan rizik od razvoja shizofrenije kod osoba sa poremećajem zloupotrebe kanabisa (*cannabis use disorder* - CUD). Ovaj povećan rizik je prisutan čak i 15-20 godina nakon dijagnoze CUD. Pored toga, upotreba kanabisa povećava rizik od tranzicije u shizofreniju kod osoba pod povišenim rizikom (OR 1.8), a nastavak korišćenja kanabisa je povezan i sa lošijim tokom bolesti, u smislu češćih relapsa (OR 2.7).

Efekti kanabisa u vidu simptoma sličnih psihotičnim (izmenjena percepcija, paranoidnost, utisak sporijeg proticanja vremena, itd.) su izraženiji kod osoba sa višim skorovima na skalama shizotipije, kao i kod osoba pod ultra-visokim rizikom (UHR) za psihozu. Hipoteza samolečenja, po kojoj upotreba kanabisa ima svrhu da ublaži sržne simptome shizofrenije nije potkrepljena dokazima - psihotična simptomatologija nije bila prediktor kasnijeg korišćenja kanabisa. Veća je verovatnoća da osobe sa shizofrenijom koriste kanabis zbog trenutnih anksiolitičkih efekata nakon kojih sledi pogoršanje sržnih simptoma.

Što se tiče efekata dugogodišnje upotrebe kanabisa na strukturu mozga, pronađeno je da dolazi do smanjenja volumena hipokampusa i orbitofrontalnog korteksa, kao i do promena u amigdalama, strijatumu i cerebelumu. Longitudinalne studije su

takođe pronašle i izmene u debljini cerebeluma i medijalnog temporalnog režnja kod adolescenata sa minimalnim izlaganjem kanabisu, što bi moglo da ukazuje na ometanje razvoja mozga i procesa pruninga. Pronađene su takođe i izmene u beloj moždanoj masi. Zanimljivo je da upotreba CBD može da umanji neurotoksičnost koja je nastala zbog THC-a, naročito u smislu smanjenja hipokampusa. Postoje oprečni dokazi vezani za reverzibilnost ovih promena nakon višemesečne apstinencije od kanabisa.

Višestruki dokazi upućuju ka činjenici da fito- i sintetski kanabinoidi mogu da uzrokuju stanja psihoze od prolaznih psihotičnih stanja do hroničnih rekurentnih psihoza. Iako postoje solidni dokazi koji ukazuju da upotreba kanabisa povećava rizik za psihozu, izlaganje kanabisu nije ni potreban ni dovoljan uzrok izazivanja psihoze. Autori navode da je najveća verovatnoća da postoji više kauzalnih komponenti koje mogu da se modifikuju i bitno je da se prilikom razmatranja legalizacije ili dekriminalizacije kanabisa obrati pažnja na to da šira javnost bude adekvatno informisana kako bi mogao da se smanji rizik od psihoze. Ova tema je relevantna u vremenu kada je legalizacije kanabisa sve češća i stanovništvo bi se sistematično moralo edukovali o rizicima korišćenja kanabisa. Autori takođe podsećaju na posledice komercijalizacije duvana bez adekvatne edukacije o opasnostima njegovog korišćenja i pozivaju na oprez pri promeni legislature vezane za kanabis.

## REFERENCE

Fusar-Poli P, Estradé A, Stanghellini G, Venables J, Onwumere J, Messas G, et al. The lived experience of psychosis: a bottom-up review co-written by experts by experience and academics. *World Psychiatry*. 2022 Jun;21(2):168-188. doi: 10.1002/wps.20959.

Jerotic S, Lalovic N, Pejovic S, Mihaljevic M, Pavlovic Z, Britvic D, Risimic D, Soldatovic I, Silverstein SM, Maric NP. Sex differences in macular thickness of the retina in patients with psychosis spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Aug 30;110:110280. doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110280.

Mandic-Maravic V, Mitkovic-Voncina M, Pljesa-Ercegovac M, et al. Glutathione S-Transferase Polymorphisms and Clinical Characteristics in Autism Spectrum Disorders. *Front Psychiatry*. 2021;12:672389. Published 2021 Jun 25. doi:10.3389/fpsy.2021.672389

D'Souza DC, DiForti M, Ganesh S, George TP, Hall W, Hjorthøj C, Howes O, Keshavan M, Murray RM, Nguyen TB, Pearson GD, Ranganathan M, Selloni A, Solowij N, Spinazzola E. Consensus paper of the WFSBP task force on cannabis, cannabinoids and psychosis. *World J Biol Psychiatry*. 2022 Mar 22:1-24. doi: 10.1080/15622975.2022.2038797.

Institut za mentalno zdravlje, Milana Kašanina 3, 11000 Beograd; Tel.: +381 11 3307500;  
Web: [www.imh.org.rs](http://www.imh.org.rs)

Uredništvo: Nađa P. Marić i Radna grupa Univerzitet-skih nastavnika IMZ; Pomoćnici uredništva: Milutin Kostić, Sanja Andrić-Petrović i Ivan Ristić

Tehnička obrada: Dosije studio, Beograd

Pratite stranicu Sci - publikacija zaposlenih na Institutu:

<https://imh.org.rs/page.php?id=52>

**JAVITE NAM SE DA RAZGOVARAMO O VAŠIM REZULTATIMA!**