

ENGRAMI

ČASOPIS ZA KLINIČKU PSIHIJATRIJU
PSIHOLOGIJU
I GRANIČNE DISCIPLINE

4



Volume 37 • Beograd, oktobar-decembar 2015.

UDK 159.9+616.89

www.grami.rs

YU ISSN 0351-2665

ENGRAMI

ČASOPIS ZA KLINIČKU PSIHIJATRIJU
PSIHOLOGIJU
I GRANIČNE DISCIPLINE

4



Volume 37 • Beograd, oktobar-decembar 2015.

ČASOPIS ZA KLINIČKU PSIHIJATRIJU, PSIHOLOGIJU I GRANIČNE DİSCİPLİNE

JOURNAL FOR CLINICAL PSYCHIATRY, PSYCHOLOGY AND RELATED DISCIPLINES

Časopis ENGRAMI osnovao je prof. dr Dimitrije P. Milovanović 1979.

Glavni i odgovorni urednik / Editor in chief
SRĐAN D. MILOVANOVIĆ

*Zamenik glavnog i odgovornog urednika
Supplement editor in chief*
MILAN B. LATAS

Pomoćnici urednika / Associate editors
MAJA PANTOVIĆ STEFANOVIĆ
BOJANA DUNJIĆ KOSTIĆ
SREĆEN VIĆENTIĆ

Uredivački odbor / Editorial board
ALEKSANDAR JOVANOVIĆ
ALEKSANDAR DAMJANOVIĆ
MILICA PROSTRAN
ŽELJKO ŠPIRIĆ
MAJA IVKOVIĆ
NAĐA MARIĆ
DUBRAVKA BRITVIĆ
OLIVERA VUKOVIĆ
SRĐA ZLOPAŠA
DRAGANA DUIŠIN
JASMINA BARIŠIĆ
NADA JANKOVIĆ
DRAGAN PAVLOVIĆ
OLIVERA ŽIKIĆ
PETAR NASTASIĆ
DEJAN LALOVIĆ
VLADIMIR JANJIĆ
SVETLANA JOVANOVIĆ
BORJANKA BATINIĆ
MIRJANA DIVAC JOVANOVIĆ

Izdavački savet / Consulting board
LJUBIŠA RAKIĆ
JOSIP BERGER
MIROSLAV ANTONIJEVIĆ
JOSIF VESEL
MIRKO PEJOVIĆ
JOVAN MARIĆ
MIROSLAVA JAŠOVIĆ GAŠIĆ
SLAVICA ĐUKIĆ DEJANOVIĆ
DUŠICA LEĆIĆ TOŠEVSKI
VLADIMIR KOSTIĆ
RATOMIR LISULOV (Novi Sad)

Internacionalni redakcioni odbor
International editorial board
N. SARTORIUS (Geneve)
P. GASNER (Budapest)
D. ŠVRAKIĆ (St. Louis)
G. MILAVIĆ (London)
V. STARČEVIĆ (Sydney)
D. KARLOVIĆ (Zagreb)
M. JAKOVLJEVIĆ (Zagreb)
S. LOGA (Sarajevo)
A. NOVOTNI (Skopje)
J. SIMIĆ-BLAGOVČANIN (Banja Luka)
Z. STOJOVIĆ (Herceg Novi)
L. INJAC (Podgorica)
A. TOMČUK (Kotor)
A. MIHAJLOVIĆ (Chicago)
N. TRAJANOVIC (Toronto)

Sekretar / Secretary
GORDANA MARINKOVIĆ
Lektor za srpski i engleski jezik
SONJA ĐURIĆ

Časopis ENGRAMI izlazi četiri puta godišnje. • Rešenjem Sekretarijata za kulturu SRS broj 413-124/80-2a časopis ENGRAMI je proizvod iz čl. 36, st. 1, tačka 7, Zakona o oporezivanju proizvoda i usluga u prometu za koji se ne plaća porez na promet proizvoda. • IZDAVAČ / PUBLISHED BY: KLINIKA ZA PSIHIJATRIJU KLINIČKOG CENTRA SRBIJE I UDRUŽENJE PSIHIJATARA SRBIJE; THE CLINIC FOR PSYCHIATRY CLINICAL CENTRE OF SERBIA AND SERBIAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION • ADRESA UREDNIŠTVA / ADDRESS OF EDITORIAL BOARD: ENGRAMI, Klinika za psihijatriju KCS, Pasterova 2, 11000 Beograd, E-mail: klinikazapsihijatrijukcs@gmail.com • časopis ENGRAMI je referisan u SCIndeks bazi (Srpski nacionalni citatni indeks); Journal ENGRAMI is listed in SCIndeks (Serbian national citation index)• Copyright © 2015 ENGRAMI. Sva prava zaštićena.

SADRŽAJ

CONTENTS

PREGLEDI LITERATURE / REVIEW ARTICLES

Dejan B. Budimirović, Phan Q. Duy

NEUROBEHAVIORAL FEATURES AND TARGETED TREATMENTS IN FRAGILE X SYNDROME: CURRENT INSIGHTS AND FUTURE DIRECTIONS	5
NEUROBIHEJVIORALNE KARAKTERISTIKE I CILJANA TERAPIJA FRAGILNOG X SINDROMA: DANAŠNJE SPOZNAJE I BUDUĆA USMERENJA.....	20

Miroslav Mitrović, Svetlana Stojkov, Vesela Radonjić, Tatjana Voskresenski, Jovanka Petrović, Dušan Đurić

DELIRIJUM – FOKUS NA LEKOVE	27
DELIRIUM – FOCUS ON THE DRUGS	36

Originalni radovi / Original articles

*Duško Stupar, Aneta Lakić, Jasna Jančić, Tijana Antin-Pavlović, Jasmina Marković, Miroslava Joksimović, Dubravka Kobac, Tanja Matić, Petar Cvetković, Lidija Hutović, Nataša Srećković, Dejan Stevanović**

EARLY SCREENING FOR AUTISM SPECTRUM DISORDER IN SERBIA: A PILOT STUDY OF SCREENING INSTRUMENTS FOR PARENTS AND CHILD CARE WORKERS.....	41
RANI SKRINING AUTISTIČNOG SPEKTRA POREMEĆAJA U SRBIJI: PILOT STUDIJA SKRINING INSTRUMENATA ZA RODITELJE I VASPITAČE.....	47

*Dragan Stolić, Jelena Jović, Zoran Bukumirić, Nemanja Rančić, Marina Stolić,
Dragana Ignjatović-Ristić*

THE SERBIAN VERSION OF THE GERIATRIC DEPRESSION SCALE: RELIABILITY, VALIDITY AND PSYCHOMETRIC FEATURES AMONG THE DEPRESSED AND NON-DEPRESSED ELDERLY	51
SRPSKA VERZIJA GERIJATRIJSKE SKALE ZA PROCENU DEPRESIJE: POUZDANOST, VALIDNOST I PSIHOMETRIJSKA SVOJSTVA KOD DEPRESIVNIH I NEDEPRESIVNIH STARIH.....	57

<i>Svetlana Stojkov, Dušan Đurić, Srđan Milovanović, Miroslav Mitrović, Vesela Radonjić</i>	
KARAKTERISTIKE UPOTREBE PSIHOLEPTIKA I PSIHOANALEPTIKA KOD OPŠTE POPULACIJE U SUBOTICI U PERIODU OD 2009. DO 2012.	65
CHARACTERISTICS OF PSYCHOLEPTIC AND PSYCHOANALEPTIC MEDICINE USE IN GENERAL POPULATION IN SUBOTICA FOR THE PERIOD 2009/2012	76
<i>Marija Lazarević, Goran Tomin, Zoran Milivojević</i>	
LJUBAV I DEPRESIVNOST KOD IZNADPROSEČNO INTELIGENTNIH OSOBA	79
LOVE AND DEPRESSION IN HIGHLY INTELLIGENT INDIVIDUALS	86
<u>ISTORIJA MEDICINE / HISTORY OF MEDICINE</u>	
<i>Željko Rodić, Srđan Milovanović</i>	
ISTORIJAT SPECIJALNE BOLNICE ZA PSIHIJATRIJSKE BOLESTI „KOVIN“ U KOVINU	89
HISTORY OF SPECIAL HOSPITAL FOR PSYCHIATRIC DISORDERS „KOVIN“ KOVIN	103
<u>IN MEMORIAM</u>	
Akad. prof. dr Dušan Kosović (1926 - 2015)	105
Prof. dr Josif Vesel (1927 - 2015)	107
UPUTSTVO AUTORIMA	109

NEUROBEHAVIORAL FEATURES AND TARGETED TREATMENTS IN FRAGILE X SYNDROME: CURRENT INSIGHTS AND FUTURE DIRECTIONS

Dejan B. Budimirovic, Phan Q. Duy

UDK: 616.89-008.434.5-057

Clinical Research Center, Clinical Trials Unit, and Fragile X Clinic, Kennedy Krieger Institute, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, USA

Summary

Fragile X syndrome (FXS) is the leading known monogenetic cause of autism spectrum disorder (ASD) and inherited form of intellectual disability (ID). As the major and growing public health problem worldwide, ASD is purely behaviorally defined whereas FXS is a medical/genetic disorder characterized by ID and ASD in males and learning and behavioral/emotional problems (social anxiety, attention network) in both genders. FXS is caused by a mutation in the *Fragile X Mental Retardation 1 gene (FMR1)* that leads to the epigenetic silencing of the gene and absence of its encoded protein, the fragile X mental retardation protein (FMRP). FMRP selectively targets approximately 4% of the transcribed mRNAs in the brain. Namely, to date, 842 such target mRNAs in mammalian brains have been identified and many of them converge on the same pathway as nonsyndromic ASD. Thus, FXS is the most studied ‘disorder of synapse’ model for syndromic ASD in the field of neuroscience. There are currently no effective treatments for either FXS or ASD.

In this review article, we discuss recent progress and future directions in translating breakthrough preclinical findings that reveal potential therapeutic targets into clinical trials for humans with FXS of potential relevance for ASD. To date, a total of 20 double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trials in FXS have been identified through the FDA ClinicalTrial.gov website. The majority of these trials were completed between 2008–2015. These mostly phase II trials in adults and adolescents tested 13 compounds and have primarily targeted excitatory/inhibitory imbalance theory of FXS and ASD, namely a reversal of social/behavioral symptoms that are part of the core FXS phenotype but not the core synaptic dysfunction in FXS. Despite much progress in the field propelled by the preclinical advances, these clinical studies illustrate the gaps and challenges of translating therapies from animal models to humans with FXS and ASD (‘building a bridge and walking on it’). Specifically, recent challenges in the clinical trials demonstrate the need to study for longer period of time (6–12 months), prepubertal age group(s), develop more objective clinical outcome measures (i.e., clinician-based, relevant learning paradigms, and desired biomarkers), and longer placebo run-ins to minimize the placebo impact for both FXS and ASD. Ultimately, a truly satisfactory FXS, and ASD, therapy may likely involve a combination of drugs (and learning paradigms), each targeting a different aspect of the core synaptic, cognitive and behavioral impairments in FXS.

Key words: Fragile X syndrome, autism, monogenetic

INTRODUCTION

Fragile X Mental Retardation 1: One gene, three different phenotypes. Extraordinary progress has been made in illuminating the molecular pathogenesis and defining neurobehavioral features of fragile X syndrome (FXS) since the discovery of the *Fragile X Mental Retardation 1* (*FMR1*) gene in 1991 (reviewed in Budimirovic & Subramanian, 2015) [1]. Located on the Xq27.3 chromosome (Fig. 1), the *FMR1* gene normally has 30–45 CCG nucleotide triplets along the first exon of the (5' UTR) regulatory region.

Two types of genetic mutations that expand the number of CCG 'triplet' repeats cause clinical phenotypes under the umbrella of FX-associated disorders

(FxD): full-mutation (FM, >200 triplets) when FXS occurs, the focus of this review, and not permutation (PM, 55–200 triplets). In between 45–54 CCG repeats is a 'gray or intermediate' zone, which has not been studied enough. In a few cases, deletions [2] of *FMR1* have been reported to be the cause of FXS. The prevalence rate of the FM is up to 1 in 2500 males [3, 4], whereas the PM is around 10 times more common (1 in 130 females and 1 in 250 males; reviewed in Tassone et al., 2012) [5]. The PM is not associated with FXS but with a "carrier" status (1 million in the USA and 20 million worldwide). Depending on the number of AGG repeats ('speed bumps' between the CGGs, in red *Figure 1*), the *FMR1* PM allele can be unstable and expands into the FM

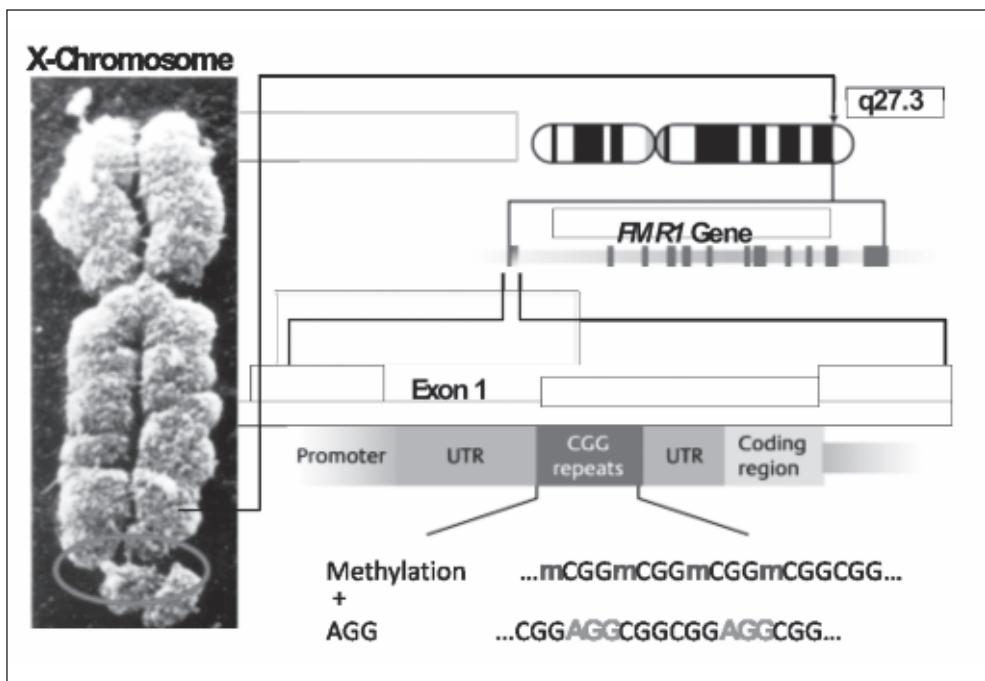


Figure 1 One gene, many markers. An expansion of the number of CGG nucleotide repeats in the *FMR1* gene gives the appearance that the X chromosome can easily break (red oval). This region is responsible for FXS and other FXDs due to effects of the CGG repeats, AGG interruptions, and (hyper)methylation. Courtesy of Gary Latham, PhD, Asuragen Inc.

(up to 50% chance in a mother PM carrier passing to her male offspring). For example, the presence of 2 AGG repeats increases such a risk of PM expansion into FM by as much as 3–4 times in carriers with 60–80 CGG repeats. [6]. The clinical presentation of the carrier PM can range from minimal-moderate clinical phenotypes (e.g., mild cognitive/behavioral) to severe such as FX-POI (fragile X-associated ovarian insufficiency) [7] and FX-TAS (fragile X-associated tremor syndrome) in some adults [8].

The FM and PM mutations give rise to two distinct clinical presentations and at different ages caused by two different pathogenic mechanisms (epigenetic silencing and mRNA-related sequestration toxicity, respectively). Specifically, FXS is a neurodevelopmental disorder caused by the loss of the Fragile X Mental Retardation Protein (FMRP) [9] that manifests at very early ages in boys whereas the PM generates an increased risk for neurodegenerative conditions that clinically manifests in the 40–50s. To expand on the aforementioned, on one hand, the FM leads to epigenetic (hypermethylation) silencing (“shut down”) of the *FMR1* gene (*Fig. 1*), which results in the loss of its encoded protein (no FMRP) and clinically manifest as the most common cause of inherited form of intellectual disability (ID), and the leading known monogenetic cause of autism spectrum disorder (ASD) [10]. On the other hand, individuals with the PM present with a spectrum of unfolding genetic and clinical phenotypes [11], the best defined are early menopause due to ovarian failure (FX-POI) [7] (Sherman et al., 2014), and intention tremor, cerebellar ataxia, neuropathy and cognitive decline (FX-TAS) [8]. Clinically, FX-TAS occurs at ages 50–60 years in approxi-

mately 40–50% of male carriers and 16% of female carriers with an average age of onset at 62 years [8, 12]. Around 20% of females may develop FXPOI that manifest with early signs of menopause in the 30s. The American College of Medical Genetics and Genomics has recommended diagnostic testing for fragile X in symptomatic persons, women with ovarian dysfunction, and persons with tremor/ataxia syndrome. Importantly, unlike FXS that is caused by the loss of FMRP, FX-TAS is caused by *FMR1* mRNA-related sequestration that accumulates and becomes toxic to the cell [8, 13–14], which involves Sam68, DROSHA and DGCR8 [15,16].

***FMR1* molecular diagnosis and new PCR technologies.** Since the discovery of the *FMR1* gene in 1991, great advances have been made in the field of molecular diagnosis for FXS as well. Replacing cytogenetic analysis in the early 1990, molecular diagnostic testing of the *FMR1* mutation has historically been conducted by both Southern blot analysis and polymerase chain reaction (PCR) using genomic DNA. Advances in molecular methods have enabled the assessment of the degree of CGG expansion and promoter methylation as an aid in the diagnosis of FXS (reviewed in Tassone et al., 2015) [17]. Products under the AmplideX® and Xpansion Interpreter® *FMR1* methylation status (mPCR) brands by Asuragen offer a very successful suite (*Fig. 2*). The mPCR advanced method allows the quantification of the spectrum of methylation characteristics in patients with *FMR1* expansions [18]. This is important as mosaicism is well documented in FXS and this heterogeneity can confound molecular [18] and clinical interpretations [14]. Furthermore, by quantifying FMRP (qFMRP) – the

functional endpoint of *FMR1* gene expression – a more comprehensive understanding of FXS biology may help improve the diagnosis, prognosis, and treatment options for affected individuals. To demonstrate the potential of the qFMRP assay, Asuragen recently collaborated with the LaFauci and colleagues [19], who methodologically advanced an effort in the field of using dried blood spots (DBS) aimed to reliably quantify FMRP [19]. It is noteworthy that after they screened 2000 individuals of all ages, they found that *qFMRP test can identify PM females with low FMRP (methylated)*. This example demonstrates that to un-

derstand the complexity of the FXS and *FMR1* gene, values of not only the DNA (genetic) and the methylation status (epigenetic) are needed but also the encoded protein (FMRP). Intriguingly, the assays that recently analyzed fresh DBS in 2,000 anonymous newborns revealed as much as 7-fold higher levels of FMRP compared to fresh DBS in normal adults affected by FXS [20]. Reason(s) and significance of this apparent noteworthy differences are unknown. The assay is also an effective screening tool for aged DBS stored for up to four years in males and potentially females affected by FXS.

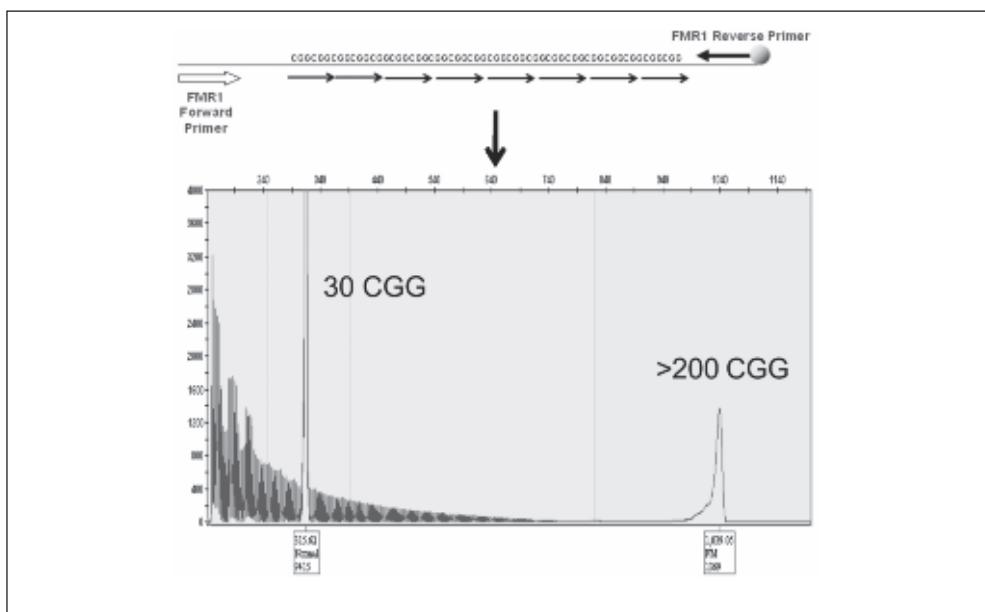


Figure 2. Workflow for amplification and detection of FMR1 amplicons using AmplideX® three-primer FMR1 PCR. Input gDNA is amplified by two gene-specific primers (forward [Fwd] and reverse [Rev]) and a CGG repeat primer in a single tube. After amplification, the products, which include the full-length amplicon that completely encompasses the triplet repeat region and a multiplicity of CGG repeat primed products, are resolved by CE. The resulting electropherogram supports quantification of the number of CGG repeats, determination of the allele zygosity, and the sequence context of any AGG spacer elements.

Courtesy of Gary Latham, Ph.D., Asuragen Inc

It is noteworthy that while the fragile X testing is currently not included in newborn screening (NBS) panels in the United States, the aforementioned progress in the *FMR1* molecular diagnosis and new PCR technologies are expected to facilitate such effort [21].

NEUROBEHAVIORAL FEATURES IN FXS

Clinical Presentation: It is not surprising that FXS is a global neuropsychiatric disorder given abnormalities in multiple neurotransmitter receptors and signaling pathways. Hence, neurobehavioral features of FXS consist of a wide range of variable cognitive and language impairments as well as associated neurobehavioral problems (i.e., attention difficulties, hyperactivity, anxiety, and autistic features) [14, 10]. Together, they constitute the major medical and educational concerns for patients with FXS. Because FXS is an X-linked condition, males are typically more frequently and severely affected, whereas females show substantial phenotypic variability because of variable X inactivation (i.e., some cells are able to produce FMRP). For example, ASD is almost exclusively a clinical problem in males who are typically more affected, and only 25% of females with FXS meet the criteria for ID; most have learning disabilities (i.e., math) and milder behavioral problems. Impaired executive function is particularly noticeable in females due to their better overall cognitive function. Expressive language is typically more affected than receptive language in individuals with uncomplicated FXS (i.e., no ASD). At present, the average age of FXS genetic diagnosis is at 35 to 37 months [22]. At birth, there are no apparent physical fea-

tures in FXS, in contrast to some other genetic disorders (i.e., Down syndrome). Therefore, FXS is often “detected” after atypical behaviors and delays in skill acquisition begin to emerge [23, 24]. As noted above, recent advances in understanding of the mutations of the *FMR1* gene have enabled not only a model for neurodegeneration, but also more widely recognized the model for ASD [10, 25].

FXS as the model of ASD, from clinical management to biology. Characterized by early-onset impairments in social-communication and other impairments, ASD is a neurodevelopmental disorder that has become an enormous and growing public health [26] and economic [27] problem. Whereas FXS is a genetic diagnosis, ASD and autism are both broad terms for a set of complex disorders of brain development that are behaviorally-defined according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*. The recent fifth edition of *DSM (DSM-5)* [28] has generated a single “umbrella” diagnosis of ASD and also consolidated diagnostic criteria. Since ASD is a very heterogeneous group of disorders of mostly unknown etiologies (idiopathic), treatments targeting the core deficits in ASD are also lacking. Despite an early controversy, it is now clear that ASD in FXS accounts for up to 6% of all cases of ASD [14]. Moreover, two out of three boys with FXS meet criteria for a diagnosis of the syndromic ASD (refers to ASD in FXS) [10] so that FXS has been extensively studied as the best-understood monogenetic cause of it. Together, as FXS is very homogeneous (expansion type of mutation in 99%), it has become the most meaningful genetic model of the syndromic ASD that offers hope to translate neuro-



Figure 3. Fragile X handshake

biological breakthroughs into rational ASD therapy [14].

Clinically, there are significant overlaps between ASD and FXS. Clinical complexity in FXS manifests with a wide array of impairments in skills in individuals with FXS (i.e., ID-features of syndromic ASD, such as deficits in social interaction and communication (e.g., eye contact, peer relationships, social withdrawal-SW) [10], and restricted and repetitive behaviors [10,14]. There is also evidence of existence of neurobehavioral subgroups in FXS based on whether individuals meet criteria for ASD [29, 30], including subgroups based on severity of SW set of behaviors as a unifying factor of ASD and anxiety [31]. Indeed, the *FMR1* FM (FXS) confers an especially high risk for anxiety disorders compared to general ID [32, 33] (Fig. 3).

Budimirovic and colleagues (2006) has shown that deficits in adaptive socialization is the only significant predictor of ASD in FXS and that delay in the adaptive socialization skills and degrees of SW the two primary determinants of the severity of ASD diagnosis in boys

with FXS [31, 33]. The most severe ASD phenotype is linked to both impaired adaptive socialization and prominent SW [31, 33].

Biological overlaps between ASD and FXS. There is not only a clinical overlap between FXS and ASD [10], but also a substantial overlap in the molecular pathology of the two disorders [34]. As detailed in a Fragile X Clinical and Research Consortium expert's consensus document, it may be helpful to think of ASD as a “cloud” which represents a final common pathway of abnormal patterns of brain wiring [35]. The cloud contains a common set of behavioral characteristics that are core DSM-5 features of ASD: social-communication and interaction deficits and restricted and repetitive patterns of behaviors. Individuals with ASD in FXS represent a spot in the cloud where an individual meets criteria for ASD with higher social anxiety, hyperarousal, and other FXS-related differences [35]. In terms of base for the molecular pathology of the two disorders, FMRP interacts with about 4% of total mammalian brain mRNAs [36] and regulates protein synthesis of many important proteins involved in dendritic brain synapses and signaling pathways that are associated with ASD in FXS [37–39], and with idiopathic ASD [40, 41]. To date, FMRP is an RNA binding protein with 842 target mRNAs in mammalian brain. Demonstrating that synaptic, transcriptional and chromatin genes are disrupted in idiopathic ASD, De Rubeis and colleagues [42] conducted a large exome sequencing study and found significant enrichment for genes encoding messenger RNAs targeted by two neuronal RNA-binding proteins: FMRP (34 targets [37], of which 11 are corroborated by an independent data set

[40]), and RBFOX(RBFOX1/2/3) (P50.0024, 20 targets, of which 12 overlap with FMRP [42]). The authors conclude that *de novo* mutations in ASD, ID and schizophrenia (Sch) cluster to synaptic genes such as *FMR1*. Since the deficits in FMRP seem to be the critical unifying factor linked at a molecular and synaptic level to dysfunction in brain pathways that lead to behavioral symptoms of ASD, therefore, current research is focused on identifying shared pathways and common therapeutic targets among patients with causal genetic defects of ASD in FXS [43].

NEUROBIOLOGICAL FEATURES AND TARGETED TREATMENTS IN FRAGILE X SYNDROME

Neurobiological preclinical findings. Silencing of the *FMR1* gene leads to FMRP loss ("brake"), *up-regulated* metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) and *down-regulated* GABA signaling [38, 44], which results in "runaway" translation of important synaptic proteins, and subsequently disrupting many neuronal signaling pathways. Other molecular pathways that are altered by FMRP loss include *up-regulated* mTOR signaling [44, 45] and *down-regulated* dopaminergic systems [46]. Based on these neurobiological findings, research in the field of FXS throughout the past decade has displayed an enormous growth in terms of the study of new-targeted pharmacologic treatments [47]. The effort has focused on identifying agents that restore the aforementioned excitatory/inhibitory balance in the FXS brain based on the 'mGluR5 theory,' in which disruptions in mGluR5 signaling are thought to un-

derlie a dendritic pathology [44] and clinical presentations of FXS [14]. Namely, the 'gold-standard' rescue of the dendritic pathology in FXS has been demonstrated in the *Fmr1*-knockout mouse that largely centered on the use of mGluR5 antagonists [48, 49] and GABA-B agonists [50]. These studies of mGluR5 antagonists further support the mGluR5 theory [44].

FMRP regulates local protein synthesis at the synapse including modulation of synaptic plasticity [51]. The values of FMRP correlate inversely with CGG repeat number in the PM (decrease with increased number of CGG repeats starting roughly after ~120 triplets [52] due to a deficit in translational efficiency [53]). FMRP is widely expressed throughout the embryonic brain development and its expression levels increase during neuronal differentiation [54]. Developmentally, FMRP is detected in microglia and oligodendrocytes while expression persists in mature astrocytes and neurons. Thus, this is an ubiquitously expressed RNA-binding protein that is mostly expressed in the brain. FMRP is important for mRNA transport, mRNA stabilization and translation regulation of mRNA into protein at the synapse [55]. Within neurons, FMRP is expressed in the soma, dendrites, and spines [56]. Three RNA binding regions, two hnRNP K-homology KH domains and an RGG (arginine-glycine-glycine) box, allow FMRP to bind to the broad range of mRNAs in a selective manner [57] and transport mRNAs bound in the nucleus to the cytoplasm [58, 59]. As FMRP suppresses translation of its mRNA targets [60, 61], its loss leads to an "excess" of dendritic protein synthesis and increased density of dendritic spines [34, 62–65]. Unfolding evidence also show that the absence of FMRP in the

cortical neurogenesis [54] results in alterations of cortical neuronal differentiation and migration mediated at least in part via brain derived neurotrophic factor (BDNF) signaling. Importantly, alterations of BDNF/TrkB signaling caused by the absence of FMRP result in distinctive cellular and behavioral responses to fluoxetine in adult FXS mice [66], which requires further studies for identification of possible new treatment strategies. Furthermore, in the absence of FMRP, an increase in Rac1-GTPase-dependent NADPH-oxidase signaling leads to an excess of free radical production, which overtime produces oxidative stress that is a crucial factor in disrupting neuron, astrocyte and microglia communication [67, 68]. Together, the *FMR1* gene FM typically alters the course of brain development, cognition, and behavior throughout life [1].

In addition to the potential therapeutic avenue of restoring excitatory/inhibitory balance in FXS, other molecular systems in FXS that carry such therapeutic potential are BDNF [69] and secreted amyloid precursor protein alpha (sAPP) [70]. BDNF is a protein that supports the maintenance of neurogenesis and synapses, and FMRP plays a role in BDNF-induced synaptic plasticity [71]. FMRP is known to repress the translation of APP RNA, and APP in plasma is known to be elevated in FXS [72, 73].

Potential role of FMRP in major mental illness. As eluded in the above, a set of unfolding evidence points toward a broader implication of FMRP role outside FXS and ASD, as abnormally low FMRP levels have also been linked to non-FXS disorders in those with a normal *FMR1* genotype (i.e., major depression (MDD) and bipolar disorder (BD) [74, 75] and schizophrenia [76]. Altered expression of four downstream

targets of FMRP-mGluR5 signaling in brains of subjects with autism: homer 1, APP, ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (RAC1), and striatal-enriched protein tyrosine phosphatase (STEP) have been shown by Fatemi and colleagues [77]. Recently, the same group [78] investigated the expression of the same four proteins in lateral cerebella of subjects with Sch, BD, and MDD and in frontal cortex of subjects with Sch and BD. Together, their results provide further evidence that proteins involved in the FMRP-mGluR5 signaling pathway are altered in Sch and mood disorders. These findings support the potential use of the qFMRP test for much broader clinical applications other than just fragile X disorders [19].

TARGETED TREATMENTS IN FRAGILE X SYNDROME

A wide range of social deficits and maladaptive behaviors is common in individuals with FXS. These deficits cause enormous impairments in day-to-day function of these individuals and their family members [14]. FXS-nonspecific psychotropic drugs are often used to target different symptom clusters, but these medications have yielded only partial benefits [14]. The aforementioned FXS-specific targeted treatments that modify molecular substrates of the disease present as a potential solution to modify core social-communication and behaviors in FXS with ASD [79]. Table 1 depicts to-date controlled clinical trial studies in humans with FXS that used the most stringent controlled methodology (double-blind, randomized, placebo-controlled).

To date, total 20 such studies (13 compounds) in FXS, and the first study in FX-TAS [80], have been identified through

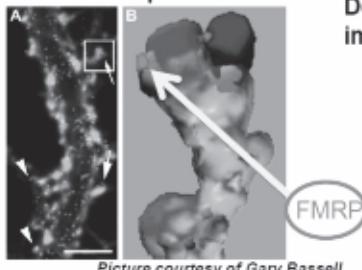
the Food and Drug Administration (FDA) www.ClinicalTrial.gov and Medline/Pub-Med searches. The vast majority of these clinical trial studies have been completed between 2008–2015 and more than half of them have published their data to date. As expected, the vast majority of these studies (16/20, 80%) has targeted excitatory/inhibitory imbalance in FXS through either mGluR5 antagonists (mavoglurant-AFQ056 and basimglurant-RO4917523) or GABA agonists (Arbaclofen-GABA-B agonist and Ganaxolone-GABA-A agonist), which accounted for 11/20 (55%) studies. Reflecting that 15/20 (75%) of these studies were phase II, they have studied adults and adolescents, and only less than half of them (6/20, 30%) have studied children. It is noteworthy that reversals of social/behavioral symptoms that are part of the

core FXS phenotype have been measured but not the core synaptic plasticity in FXS. Additional 3 compounds studied that also targeted glutamatergic system were either GABA/Glutamate ‘normalizers’ (acamprostate and riluzole) or targeted NMDA receptors (NZ-2566, trofinetide). The rest of the reported studies studied a downstream target of FMRP such as MMP-9 (1), serotonergic (1) and cholinergic (1) systems, and a social brain neuropeptide (1). Of note, a Phase 2 trial of a highly selective extrasynaptic GABA-A agonist (SEGA) (Gaboxadol or OV101) in FXS is pending.

These results indicate challenges in translating the preclinical success story into humans with FXS. Independent lines of preclinical evidence showed that modification of the FMRP-deficit driven dysre-

What Does FMRP Do?

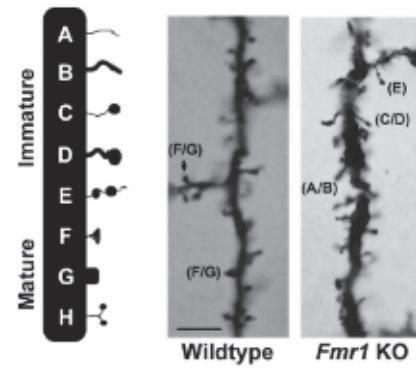
Dendritic spine



Picture courtesy of Gary Bassell

FMRP is in dendrites and regulates proteins translation in dendritic spines
– needs to be regulated precisely for synaptic maturation and connectivity

Both FXS Mouse and Human Brains:
Dendritic spines are abnormal in FXS with immature long spines



McKinney et al, AJMG, 2005

FMRP regulates maturation of brain synapses

Tabela 1: Dvostruko-sloje, nesumičeno i placebo-kontrolisane kliničke studije tretmana lekovima osoba sa fragilem X sindromom

FDA Registr #	Compound Lek	Mechanism Mechanizam dejstva	Population Ispitanici	Phase/sites/years Faza/lokacija/godine	Status Stanje	Sponsor Finansijer/studije	Results Rezultati
NCT00788073	Arbaclofen [7R]-20S]	GABA-B agonist	Adults / adul	II multisite {2008-10}	Completed	Seaside (USA)	Berry-Kravis et al., 2012
NCT01282268	Arbaclofen	GABA-B agonist	Adults/Adol	III multisite {2011-13}	Completed	Seaside (USA)	Berry-Kravis et al., 2014
NCT01325220	Arbaclofen	GABA-B agonist	Children	III multisite {2011-13}	Completed	Seaside (USA)	Berry-Kravis et al., 2014
NCT01725152	Ganadolone	GABA-A agonist	Adol / children	II two site {2012-15}	Not recruiting	Marinus (USA)	Pending/Iscekuju se
NCT02126995	Metadoxine	GABA transporter	Adults/adol	II multisite {2014-15}	Not recruiting	Alcobra (USA)	Berry-Kravis et al., 2015
NCT00718341	Mavoglurant [4-epoxi]	mGlur5 antagonist	Adults/adol	II multisite {2008-10}	Completed	Novartis (Swiss)	Jacquemont et al. 2011
NCT01253629	Mavoglurant	mGlur5 antagonist	Adults	IIb multisite {2010-14}	Completed	Novartis (Swiss)	Berry-Kravis et al., 2016
NCT01357239	Mavoglurant	mGlur5 antagonist	Adolescents	IIb multisite {2011-15}	Completed	Novartis (Swiss)	Berry-Kravis et al., 2016
NCT01015430	Basinglurant [R0491752]	mGlur5 antagonist	Adults	II multisite {2009-11}	Completed	Roche (Swiss)	Pending/Iscekuju se
NCT01517698	Basinglurant	mGlur5 antagonist	Adults / adul	II multisite {2012-15}	Completed	Roche (Swiss)	Pending/Iscekuju se
NCT01750937	Basinglurant	mGlur5 antagonist	Pediatric	II multisite {2012-15}	Completed	Roche (Swiss)	Pending/Iscekuju se
NCT01911455	Acamprosate	GABA/Glutamate	All ages	II/III multisite {2013-14}	Recruiting	Clin Children's (USA)	Pending/Iscekuju se
NCT00895752	Riluzole	GABA/Glutamate	Adults	IV single site {2009-10}	Completed	Indiana Univ (USA)	Erickson et al., 2011
NCT01894958	Trofinetide	NMDA antagonists	Adults/adol	II multisite {2013-15}	Completed	Neuren (USA)	Neuren, Dec 2015
NCT0054730	CX516	Ampakine	Adults	II multisite {2003-05}	Completed	Cortex (USA)	Berry-Kravis et al., 2006
NCT00564948	Memantine*	NMDA antagonist	Adults	N/A {2007-10}	Completed	UC Davis (MIND) (USA)	Yang 2014
NCT01053156	Minocycline	MMP-9	Adol / children	II single site {2010-14}	Completed	UC Davis (MIND) (USA)	Leigh et al., 2013
NCT01474746	Sertaline	SSRI	Young kids	II single site {2011-15}	Not recruiting	UC Davis (MIND) USA	Pending/Iscekuju se
NCT01120626	Donepezil	Cholinergic drug	Adults/adol	II single site {2010-14}	Completed	Stanford Univ (USA)	Sahu et al., 2013
NCT01254945	Oxytocin	Brain peptide	Adults/adol	II single site {2010-14}	Completed	Stanford Univ (USA)	Hallet et al., 2012
NCT01329770	Vitamins C&E	Antioxidants	Adol / children	II multisite {2011-15}	Completed	Imabis Foundation	Pending/Iscekuju se

Abbreviations: FDA Register# (Federal Drug Administration Registration #) taken from the ClinicalTrials.gov website; GABA=Gamma Amino Buteric Acid; Trofinetide (NDA-256). Adol=Adolescents, Vit=Vitamin, SSRI=Selective Serotonin Reuptake Inhibitor. GABA/Glutamate=GABA/Glutamate normalizer, MMP-9=matriks metalloproteinidase 9. *the only FX-Tremor Axatin/Syndrome study.

gulation of mGluR5 and GABA receptors reversed the underlying pathophysiology of FXS. However, recent targeted treatment studies propelled by preclinical findings have shown inconsistent, and, in light of the promise in initial pre-clinical stages, disappointing results. Specifically, multiple negative modulators of the mGluR5 receptor have been in trials for FXS. For example, phase IIb/III clinical trials studying social and other behaviors in individuals with ASD in FXS using a subtype-selective mGluR5 inhibitors (basimglurant and mavoglurant) have shown no therapeutic benefits in FXS patients for unknown reasons [81]. While preliminary molecular characterization of epigenetic (full-methylation) patterns of ASD in FXS in the Phase II trials [82] has suggested that methylation status may constitute a treatment-sensitive biomarker for predicting response to a mGluR5 inhibitor [83, 84], this finding was not replicated in two large phase III trials of mavoglurant [85]. Neither of these studies, as reported by Berry-Kravis and colleagues [85], reached the primary efficacy end point of improvement on behavioral symptoms measured by the Aberrant Behavior Checklist-Community edition using the FXS-specific algorithm (ABC-CFX) after 12 weeks of treatment with mavoglurant. These studies with mavoglurant also indicated that the methylation state of the *FMR1* promoter was also not able to predict drug efficacy. The authors [85] concluded that the preclinical results suggest that future clinical trials might beneficially explore initiating treatment in a younger population with longer treatment duration and longer placebo run-ins and identifying new markers to better assess behavioral and cognitive benefits. Data from basimglurant IIa/b studies of adult, adolescents and children (Roche) are not in public domain.

To expand on these clinical studies of mGluR5 antagonists in FXS, initially, 2-Methyl-6-phenylethynyl pyridine hydrochloride (MPEP) was developed. However, MPEP was found not to be well tolerated in humans, and thus other mGluR5 antagonists had to be developed, such as fenobam and mavoglurant (AFQ056). Fenobam single-dose was found to be safe in a small pilot trial of adults with FXS. The trial showed improvements in hyperactivity and anxiety, and in prepulse inhibition [86]. As noted earlier, this work is important to delineate neurobiological phenotypes within FXS but can be only demonstrated through double-blind, randomized, placebo-controlled studies. Yet, these clinical trials have also highlighted challenges such as the populations heterogeneity, the lack of specific and sensitive outcome measures capturing the full range of improvements of patients with FXS, and a lack of reliable biomarkers that can track whether a specific mechanism is responsive to a new drug within relatively short period of time, and whether the biomarker response correlates with clinical improvement [87, 83].

As for GABAergic dysfunction, GABA-B agonist arbaclofen reversed many abnormal phenotypes in animal models of FXS [50], presumably by lowering presynaptic glutamate release, resulting in reduction of group mGluR5s signaling. The major progress has then enabled a phase II double-blind placebo-controlled crossover clinical study in which arbaclofen showed improvement over placebo in the social withdrawal problem behaviors efficacy scores. Specifically, in a “lower sociability” subgroup (n=27), arbaclofen significantly reduced ABC-CFX Social Avoidance and Vineland Socialization scales (42% responders vs. 7% placebo as defined by CGI-Improvement 1 or 2 and ABC-SW subscale reduced for at least 25%) [88]. However, neither younger nor older FXS

or ASD patients in a large phase III 8-week placebo-controlled trial reached the primary efficacy end point of improvement on behavioral symptoms measured by the ABC-CFX [89]. While, there was no significant effect of arbaclofen over placebo for any measure in the older group and in the idiopathic ASD group 12-week study, in younger FXS subjects (ages 5–11 years), the highest dose produced significant improvement over placebo on the ABC-CFX Irritability subscale ($p<0.05$) and trends toward benefit on the ABC-CFX and Hyperactivity subscales ($p<0.1$). Together, while full analyses are pending, the younger group's effects size for a subset of the outcome measures showed encouraging results for several important measures (irritability, parental stress index, and global functioning) [89].

The clinical trial studies in humans have only managed to focus on reversing social/behavioral symptoms that are part of the core FXS phenotype. That is to say, none of the aforementioned most recent clinical studies have addressed the core FXS plasticity deficit that would translate to changes in cognitive and learning measures; to date, only one study published a decade ago by Berry-Kravis and colleagues (2006) [90] targeted cognition using CX516, an AMPA activator. AMPA compounds are potential treatments acting within the glutamate signaling pathway, which are excessively internalized as a result of increased mGlur5 signaling after the loss of FMRP. While the study did not show efficacy, it was used most likely at a subtherapeutic dose, a conclusion that would be supported by a suggestion of efficacy in patients co-treated with antipsychotics that are known to potentiate effects of CX516 [90]. Importantly, clinical observations from long-term extension studies with both arbaclofen and AFQ056 have suggested there may be long-term cognitive

and functional benefits of these drugs that were not captured by formal measures employed in the trials [91].

Other studies from Table 1 show promise but await larger controlled clinical trials. For example, a phase 2 pilot placebo-controlled crossover trial of minocycline was carried out in children with FXS. The effect of this antibiotic that inhibits over expressed synaptic MMP-9 in FXS models showed mild global clinical improvement [92] and reduction of MMP-9 levels in the blood of responders [93]. As MMP-9 is over expressed in FXS, new unfolding compounds of relevance for reversing MMP-9 also hold promise such as eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) [94]. Acamprosate, currently FDA-approved for alcohol withdrawal, with agonist properties at both GABA-A and GABA-B receptors (GABA/Glutamate 'normalizer') has shown promise in an open-label trial for hyperactivity and social functioning in FXS [95]. Small phase 2 placebo-controlled studies of acamprosate (the Merck Foundation grant to Erickson) and Ganaxolone, GABA-A agonist, in FXS are underway [2016, cited January 15, 2016 available from www.clinicaltrials.gov].

Next, as FMRP is believed to mediate several receptor systems important for cognitive function, studies utilizing *in vivo* biochemical neuroimaging techniques in FXS are beginning to emerge. Such initial studies have identified disruption of the cholinergic system as a potential neurochemical target for intervention as well as serving as metrics for treatment efficacy [96]. Determining the downstream effects of FMRP deficiency on cholinergic receptor systems in humans provides direction for potential pharmacologic treatments for cognitive dysfunction in FXS. While a pilot open-label study of donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, showed a promise [96], a 3-month double-blind,

placebo-controlled, randomized study showed no significant difference in IQ or behavioral scales [97].

Metadoxine extended release (Alcobia) has been studied as a treatment for ADHD and is also being studied as a potential treatment in FXS in a Phase IIb clinical study. Preliminary results from this 6-week study found no statistical difference on its primary measures compared to placebo [98]. While the study found a small improvement on the Vineland Adaptive Behavior Scale Daily Living Skills subdomain, these results need to be replicated.

Preliminary findings from sertraline treatment during six months for preschool children with FXS at the MIND Institute at UC Davis were associated with greater benefits in (1) global functioning; (2) improvements in hyperactivity, impulsivity and attentional behavioral issues; (3) marginal overall cognitive improvements and (4) increased social participation in community and family life when compared to placebo. A marginal treatment effect was also observed in the Cognitive Domain but no effects were observed on the outcome domains of language and most measures of Sensory Processing and ASD Symptoms [99].

Trofinetide (NNZ-2566), which has a unique mechanism of action very different from any other molecule that has been tested before in FXS, also holds a promise. Trofinetide is a synthetic version of the insulin-growth factor 1 (IGF-1), a naturally occurring neurotrophic factor generated in the liver that passes the blood-brain-barrier. Trofinetide is expected to normalize a number of biological processes in the brain that are impacted in FXS. In December of 2015, Neuren Pharmaceuticals has announced that their Phase 2 clinical trial of trofinetide in FXS has successfully established proof of concept. In addition to excellent tolerability profile of trofinetide fixed-dose

70 mg/kg and 140 mg/kg daily, the high dose demonstrated a consistent pattern of clinical improvement across core symptoms of FXS, observed in both clinician and caregiver assessments.

Open label studies include (i) riluzole (GABA/Glutamate ‘normalizer’) in a very small 4-week study was not associated with significant clinical improvement despite uniform correction of peripheral ERK activation [100]; (ii) lithium that in a 2-month pilot open-label proof-of-concept study in children and young adults with FXS resulted in significant improvement in behavioral scales, verbal memory, and abnormal ERK phosphorylation rates in lymphocytes [101]. This effect is supposedly mediated by reduced excess mGluR-dependent activation of translation by attenuating GSK3 activity and possibly phosphatidyl-inositol turnover, (iii) Lovastatin, an inhibitor of Ras-ERK1/2, also showed a promise in a 3-month small open label study in humans with FXS [102].

As for the PM studies, the first placebo-controlled, double-blind, randomized clinical drug trial in FXTAS was memantine in which 1-year treatment had significant effects on cued memory retrieval but not executive function [80]. Yet this study also demonstrated that well-designed cognitive event-related brain potential (ERP)/EEG studies tests might offer sensitive means to detect intervention effects that may not be evident in standard behavioral or clinical assessments. In the line of the aforementioned positive role of GABA-ergic modulation in FXS, Cao et al. 2012 [103] suggested allopregnanolone, a positive modulator of GABA_A receptors, as a candidate therapeutic agent to ameliorate the abnormal mGluR1/5 signaling in *FMR1* PM neurons.

DISCUSSION

A significant progress in targeted treatments in FXS reflects the major preclinical breakthroughs [44] and shows promise in humans medical targeted therapeutics [82, 88], namely agonists of GABA-B receptors and antagonists of mGluR5 receptors. Specifically, the FXS mouse model (the *FMR1* knockout) has shown that FXS can be “cured” (reversal of the excess protein synthesis) of the core phenotype after using agonists of GABA-B receptors [50] or mGluR5 antagonists [48]. To date, a total of 20 double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials in FXS have tested 13 compounds primarily targeting excitatory/inhibitory imbalance theory of FXS and ASD. Despite much progress in the field propelled by the pre-clinical advances, these clinical studies illustrate the gaps and challenges of translating therapies from animal models to humans with FXS and ASD (‘building a bridge and walking on it’) and highlights the need for new paradigms. For example, the studies targeted a reversal of social/behavioral symptoms that are part of the core FXS phenotype but not the core synaptic plasticity in FXS.

The negative findings in the well-designed, properly powered studies serve as a model. These studies can provide an opportunity to reflect on future clinical trial design and implementation rather to conclude that these trials prove that a treatment is ineffective under all conditions or that the presumed underlying pathophysiological mechanisms are not valid [104]. Recent studies support also that derangement of the *mGluR* network may be responsible for increased rates of ASD seen in cytogenetically distinct forms of syndromic ASD [105]. Unfolding preclinical studies of

GABA-B agonist arbaclofen [106] that measured *in vivo* regional rates of protein synthesis [107] and advanced our understanding of interaction between the arbaclofen and FMRP suggest that the GABA-B agonist, arbaclofen, has merit to be further studied in also better designed clinical trials. An effort is under way by Fragile X Clinical and Research Consortium’s group led by Dr Elizabeth Berry-Kravis from Rush University in Chicago to analyze Arbaclofen FXS Trials – Patient Breakdown by Drug Response (drug responders and placebo nonresponders). Dr Budimirovic and his group from Kennedy Krieger Institute/Johns Hopkins have contributed significantly to this effort. While full analyses are pending, preliminary findings showed that many areas of positive response have not been well captured by the primarily parent-based outcome measures; thus, we are seeing only part of response. Arbaclofen 1 year (Vineland) data that showed change in the FXS disease trajectory in terms of participant adaptive skill has much relevance given that longitudinal have shown that the acquisition of adaptive skills slows, especially in male, as individuals with fragile X syndrome age [108].

The gaps include a lack of models for clinical trials in FXS. For example, there were no significant moderate/large clinical trials in FXS with any “standard” drug before 2002, and there is no defined measure of behavioral improvement, “gold standard” outcome measure, or template from any developmental disability about measuring cognitive outcomes when attempting to treat the underlying disorder [87]. In order to improve the understanding of FXS and ASD, future clinical trials should take into account the study length, timing of intervention, appropriate clinical endpoints, use of a combination with psy-

hopharmacological interventions, patient stratification into endophenotypic subgroups within FXS though different models [83]. Further molecular-clinical studies are needed to understand the full value of *FMR1* as a diagnostic and therapeutic marker. This is possible only with innovative assays in the *FMR1* gene diagnostics [109, 110], as well as other methodologies to further investigate other mediators of the dendritic dysregulation in FXS by profiling at baseline which persons with FXS may best respond to a particular treatment [95]; both aim to develop personalized medicine options for this disorder.

The compelling need for new paradigms. Published descriptive studies of severity of SW set of behaviors as a unifying factor of ASD [31, 33] and/or anxiety [32], emerging investigation of the biological basis of FXS through imaging-behavioral [29], molecular-behavioral using next generation fragile X PCR that also allows fragile X testing to be simple and more efficient [35] are examples of such helpful models. In parallel, an effort at identifying potential molecular mediators of dentritic overgrowth in FXS as new potential targets (sAPP and BDNF) of treatment [70] are needed. Integration of molecular and neurobiological data in FXS with ASD (i.e., FMRP, CYFIP1, mTOR, MMP-9), possibly eIF4E [94] and it's still unknown and/or adequately understood targets [43] will ultimately be necessary. For example, CYFIP type 1 intermediate phenotype link between ASD in FXS [111, 112] and subsets of idiopathic ASD such as 15q11-13 duplication [113, 114] emerges as a compelling example of the shared neurophysiology. Next, studies of educational, behavioral, and therapeutic interventions are also needed to generate evidence on which to base recommendations about supportive interventions and the si-

milarities and differences between those recommendations for patients with FXS and ASD. As PM is also associated with ASD, further studies are clearly needed in this area, especially given the 10-fold higher frequency of PM vs. FM. The integration of all these pieces of data is a major challenge and will be better addressed when additional data becomes available. Overall, future clinical trials implementing the aforementioned not only hold a hope but a meaningful clinical and functional progress in FXS and ASD, and improved quality of life for affected individuals and their families.

In conclusion, there are currently no effective treatments for FXS. The negative findings in the recent well-designed, properly powered studies can serve as a model. Specifically, recent challenges in the clinical trials demonstrate the need to study for longer period of time (6–12 months), prepubertal age group(s), develop more objective clinical outcome measures (i.e., clinician-based, relevant learning paradigms, and desired biomarkers), and longer placebo run-ins to minimize the placebo impact for both FXS and ASD. Ultimately, a truly satisfactory FXS, and ASD, therapy may likely involve a combination of drugs (and learning paradigms), each targeting a different aspect of the core synaptic, cognitive and behavioral impairments in FXS. Combining a learning paradigm with one drug is realistic at this stage, which is a hard enough study to design. While drug combinations algorithm is likely important in the future, we're clearly not ready to do those trials. Therefore, using multiple drugs together and a learning paradigm is too much to suggest at this stage of our understanding as we don't have data on what each individual drug does.

NEUROBIHEJVIORALNE KARAKTERISTIKE I CILJANA TERAPIJA FRAGILNOG X SINDROMA: DANAŠNJE SPOZNAJE I BUDUĆA USMERENJA

Dejan B. Budimirović, Phan Q. Duy

Kratak sadržaj

Fragilni (krhki) deo X hromosoma sindrom (FXS) je vodeći poznat monogenetski uzrok autističkog poremećaja spektra (ASD) i nasledene forme intelektualne zaostalosti u razvoju (ID). Kao glavni i rastući javni zdravstveni problem u svetu, ASD je definisan kao čisto bihevioralni poremećaj, dok je FXS medicinski / genetski poremećaj koji je karakterističan po ID i ASD kod dečaka u učenju i ponašanju / emocionalnim problemima (socijalne anksioznosti, u rasponu pažnje) kod oba pola. FXS je uzrokovani mutacijom Fragilnog X Mentalnog Retardacijskog 1 gena (*FMR1*) koji dovodi do epigenetskog gašenja gena i odsustva njegovog kodiranog proteina, Fragilnog X Mentalna Retardacija Proteina (FMRP). FMRP selektivno reguliše produkciju oko 4% transkribovane mRNK u mozgu. Naime, do sada, 842 takvih ciljnih mRNK u mozgu sisara su identifikovani i mnogi od njih se ukrštaju na istom putu kao i izgleda bar neke forme ASD. Tako je, FXS najviše proučavani "poremećaj u okviru sinapse" model za sindromski (poznati uzrok) ASD u oblasti neuronauke, modela za sindromsku ASD u oblasti neuronauke. Trenutno ne postoje ciljani lekovi ni za FXS kao ni za ASD. U ovom članku, govorimo o nedavnom napretku i budućim pravcima u prevođenje vrlo značajnih za neuronauku prekliničkih dostignuća radi otkrivanja potencijalnih terapeutskih meta u kliničkim studijama za ljudе sa FXS od potencijalnog značaja za ASD. Do sada je ukupno 20 dvostruko slepih, randomiziranih, placebo-kontrolisanih kliničkih studija sa FXS identifikovano putem sajta FDU ClinicalTrial.gov. Većina ovih ispitivanja su završena između 2008–2015. To su uglavnom faza II ispitivanja kod odraslih i adolescenata pri kojima je testirano 13 lekova i uglavnom su bile usmerene ka ekscitatornoj / inhibitornoj teoriji disbalansa FXS i ASD. Napredak je da su sržni simptomi socijalnog/behavioralnog ili ponašajnog karaktera u FXS modifikovani ali ne i sržni, najviše preokretima simptoma društvenih / ponašanja koji su deo osnovnog FXS fenotipa, ali nisu sustina sinapsi disfunkcije kod FXS. Uprkos mnogim dostignućima u oblasti pokrenute velikih prekliničkim napretkom, te kliničke studije ilustruju nedostatke i izazove prevođenje terapije sa životinjskim modelima na ljudе sa FXS i ASD ('izgradnju mosta i hod po njemu'). Naime, nedavno izazovi u kliničkim ispitivanjima ukazuju na potrebu da ove kliničke studije traju duži vremenski period (6–12 meseci), u prepubertetskoj starosnoj grupi (s) ili grupama, razviju objektivnije mere klinickog ishoda (npr, zasnovane na lekaru, relevantne paradigme učenja, i željeni biomarkeri), i duže placebo faze da bi se sveo na minimum uticaj placeboa za FXS i ASD. Na kraju krajeva, zaista zadovoljavajuća FXS i ASD terapija moraće da uključi kombinaciju lekova (i odgovarajućih testova i učenja), koji ciljuju različite aspekte tog sržnog nedostatka u okviru sinapse, učenja, i ponašanja u FXS.

Ključne reči: fragilni X sindrom, autizam, monogenetski

References

1. Budimirovic, D. B., and Subramanian, M. (2016). Neurobiology of Autism and Intellectual Disability: Fragile X Syndrome. In Johnston, M. V. (Eds.), *Neurobiology of Disease* (2nd ed.) Chapter 52 (375-384). New York: Oxford University Press.
2. Coffee B, Ikeda M, Budimirovic DB, Hjelm LN, Kaufmann WE, Warren ST. Mosaic FMR1 deletion causes fragile X syndrome and can lead to molecular misdiagnosis: a case report and review of the literature. *American Journal of Medical Genetics* 2008; 146(10): 1358-67.
3. Hagerman PJ. The fragile X prevalence paradox. *Journal of medical genetics* 2008; 45(8): 498-9.
4. Fernandez-Carvajal I, Walichiewicz P, Xiaosen X, Pan R, Hagerman PJ, Tassone F. Screening for expanded alleles of the FMR1 gene in blood spots from newborn males in a Spanish population. *The Journal of Molecular Diagnostics* 2009; 11(4): 324-9.
5. Tassone F, Greco CM, Hunsaker MR, et al. Neuropathological, clinical and molecular pathology in female fragile X premutation carriers with and without FXTAS. *Genes, Brain and Behavior* 2012; 11(5): 577-85.
6. Nolin SL, Glicksman A, Ersalesi N, et al. Fragile X full mutation expansions are inhibited by one or more AGG interruptions in premutation carriers. *Genet Med.* 2015;17(5):358-64.
7. Sherman SL, Curnow EC, Easley CA, et al. Use of model systems to understand the etiology of fragile X-associated primary ovarian insufficiency (FXPOI). *Journal of neurodevelopmental disorders* 2014; 6(1): 26.
8. Hagerman R, Hagerman P. Advances in clinical and molecular understanding of the FMR1 premutation and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *The Lancet Neurology* 2013; 12(8): 786-98.
9. Kaufmann WE, Reiss AL. Molecular and cellular genetics of fragile X syndrome. *American journal of medical genetics* 1999; 88(1): 11-24.
10. Budimirovic DB, Kaufmann WE. What can we learn about autism from studying fragile X syndrome? *Developmental neuroscience* 2011; 33(5): 379-94.
11. Lozano R, Hagerman RJ, Duyzend M, et al. Genomic Studies in Fragile X Premutation Carriers. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 2014; 6(1):27.
12. Jacquemont S, Berry-Kravis E, Hagerman R, et al. The challenges of clinical trials in fragile X syndrome. *Psychopharmacology* 2014; 231(6): 1237-50.
13. Chonchaiya W, Au J, Schneider A, et al. Increased prevalence of seizures in boys who were probands with the FMR1 premutation and co-morbid autism spectrum disorder. *Human genetics* 2012; 131(4): 581-9.
14. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Kaufmann WE, et al. Advances in the treatment of fragile X syndrome. *Pediatrics* 2009; 123(1): 378-90.
15. Garcia-Arocena D, Hagerman PJ. Advances in understanding the molecular basis of FXTAS. *Human molecular genetics* 2010; 19: 83-9.
16. Sellier C, Freyermuth F, Tabet R, et al. Sequestration of DROSHA and DGCR8 by expanded CGG RNA repeats alters microRNA processing in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Cell reports* 2013; 3(3): 869-80.
17. Tassone F. Advanced technologies for the molecular diagnosis of fragile X syndrome. *Expert review of molecular diagnostics* 2015; 15(11): 1465-73.
18. Wöhrle D, Salat U, Gläser D, et al. Unusual mutations in high functioning fragile X males: apparent instability of expanded unmethylated CGG repeats. *Journal of medical genetics* 1998; 35(2): 103-11.
19. LaFauci G, Adayev T, Kascak R, et al. Fragile X screening by quantification of FMRP in dried blood spots by a Luminex immunoassay. *The Journal of Molecular Diagnostics* 2013; 15(4): 508-17.
20. Adayev T, LaFauci G, Dobkin C, et al. Fragile X protein in newborn dried blood

- spots. *BMC medical genetics* 2014; 15(1): 119.
- 21. Tassone F. Newborn screening for fragile X syndrome. *JAMA neurology* 2014; 71(3): 355-9.
 - 22. Bailey DB, Raspa M, Bishop E, Holiday D. No change in the age of diagnosis for fragile X syndrome: findings from a national parent survey. *Pediatrics* 2009; 124(2): 527-33.
 - 23. Marschik PB, Sigafoos J, Kaufmann WE, et al. Peculiarities in the gestural repertoire: An early marker for Rett syndrome? *Research in developmental disabilities* 2012; 33(6): 1715-21.
 - 24. Hinton R, Budimirovic DB, Marschik PB, et al. Parental reports on early language and motor milestones in fragile X syndrome with and without autism spectrum disorders. *Developmental neurorehabilitation* 2013; 16(1): 58-66.
 - 25. Hagerman RJ, Ono MY, Hagerman PJ. Recent advances in fragile X: a model for autism and neurodegeneration. *Current opinion in psychiatry* 2005; 18(5): 490-6.
 - 26. Baio J. Prevalence of Autism Spectrum Disorders: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2012; 61: 3.
 - 27. Lavelle TA, Weinstein MC, Newhouse JP, Munir K, Kuhlthau KA, Prosser LA. Economic burden of childhood autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2014; 133(3): 520-9.
 - 28. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC; 2013.
 - 29. Wolff JJ, Bodfish JW, Hazlett HC, Lightbody AA, Reiss AL, Piven J. Evidence of a distinct behavioral phenotype in young boys with fragile X syndrome and autism. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2012; 51(12): 1324-32.
 - 30. Brock M, Hatton D. Distinguishing features of autism in boys with fragile X syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research* 2010; 54(10): 894-905.
 - 31. Budimirovic DB, Bukelis I, Cox C, Gray RM, Tierney E, Kaufmann WE. Autism spectrum disorder in Fragile X syndrome: differential contribution of adaptive socialization and social withdrawal. *American Journal of Medical Genetics* 2006; 140(17): 1814-26.
 - 32. Cordeiro L, Ballinger E, Hagerman R, Hessl D. Clinical assessment of DSM-IV anxiety disorders in fragile X syndrome: prevalence and characterization. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 2011; 3(1): 57-67.
 - 33. Kaufmann WE, Capone G, Clarke M, Budimirovic DB. Autism in genetic intellectual disability: Insights into idiopathic autism. In: Aiceman AW, editor. *Autism: Current theories and evidence*. Totowa, NJ: The Humana Press Inc; 2008. p. 81-108.
 - 34. Bassell GJ, Warren ST. Fragile X syndrome: loss of local mRNA regulation alters synaptic development and function. *Neuron* 2008; 60(2): 201-14.
 - 35. Budimirovic D, Haas-Givler B, Blitz R, et al. Consensus of the Fragile X Clinical and Research Consortium on Clinical Practices Autism Spectrum Disorder In Fragile X Syndrome. National Fragile X Foundation Website, p. 1-15, 2014.
 - 36. Santoro MR, Bray SM, Warren ST. Molecular mechanisms of fragile X syndrome: a twenty-year perspective. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2012; 7: 219-45.
 - 37. Darnell JC, Van Driesche SJ, Zhang C, et al. FMRP stalls ribosomal translocation on mRNAs linked to synaptic function and autism. *Cell* 2011; 146(2): 247-61.
 - 38. Bagni C, Tassone F, Neri G, Hagerman R. Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *The Journal of clinical investigation* 2012; 122(12): 4314-22.
 - 39. Loesch DZ, Huggins RM, Hagerman RJ. Phenotypic variation and FMRP levels in fragile X. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10(1): 31-41.
 - 40. Ascano M, Mukherjee N, Bandaru P, et al. FMRP targets distinct mRNA sequence elements to regulate protein expression. *Nature* 2012; 492(7429): 382-6.
 - 41. Iossifov I, Ronemus M, Levy D, et al. De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. *Neuron* 2012; 74(2): 285-99.

42. De Rubeis S, Xin H, Goldberg AP et al. Homozygosity Mapping Collaborative. *Nature* 2014; 515(7526): 209.
43. Sidorov MS, Auerbach BD, Bear MF. Fragile X mental retardation protein and synaptic plasticity. *Molecular brain* 2013; 6(1): 1.
44. Bear MF, Huber KM, Warren ST. The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends in neurosciences* 2004; 27(7): 370-7.
45. Sharma A, Hoeffer CA, Takayasu Y, et al. Dysregulation of mTOR signaling in fragile X syndrome. *The Journal of Neuroscience* 2010; 30(2): 694-702.
46. Wang H, Dicthenberg JB, Ku L, Li W, Bassell GJ, Feng Y. Dynamic association of the fragile X mental retardation protein as a messenger ribonucleoprotein between microtubules and polyribosomes. *Molecular biology of the cell* 2008; 19(1): 105-14.
47. Schaefer TL, Davenport MH, Erickson CA. Emerging pharmacologic treatment options for fragile X syndrome. *The application of clinical genetics* 2015; 8: 75.
48. Gantois I, Pop AS, de Esch CE, et al. Chronic administration of AFQ056/Mavoglurant restores social behaviour in Fmr1 knockout mice. *Behavioural brain research* 2013; 239: 72-9.
49. Pop AS, Levenga J, de Esch CE, et al. Rescue of dendritic spine phenotype in Fmr1 KO mice with the mGluR5 antagonist AFQ056/Mavoglurant. *Psychopharmacology* 2014; 231(6): 1227-35.
50. Henderson C, Wijetunge L, Kinoshita MN, et al. Reversal of disease-related pathologies in the fragile X mouse model by selective activation of GABAB receptors with arbaclofen. *Science translational medicine* 2012; 4(152): 128.
51. Michalon A, Sidorov M, Ballard TM, et al. Chronic pharmacological mGlu5 inhibition corrects fragile X in adult mice. *Neuron* 2012; 74(1): 49-56.
52. Ludwig AL, Espinal GM, Pretto DI, et al. CNS expression of murine fragile X protein (FMRP) as a function of CGG-repeat size. *Human molecular genetics* 2014; 32.
53. Primerano B, Tassone F, Hagerman RJ, Hagerman P, Amaldi F, Bagni C. (2002). Reduced FMR1 mRNA translation efficiency in fragile X patients with premutations. *Rna* 2002; 8(12): 1482-88.
54. Castren ML. Cortical neurogenesis in fragile X syndrome. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2016; 8:160-8.
55. Chen E, Sharma MR, Shi X, Agrawal RK, Joseph S. Fragile X mental retardation protein regulates translation by binding directly to the ribosome. *Molecular cell* 2014; 54(3): 407-17.
56. Weiler IJ, Irwin SA, Klintsova AY, et al. Fragile X mental retardation protein is translated near synapses in response to neurotransmitter activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1997; 94(10), 5395-400.
57. Sethna F, Moon C, Wang H. From FMRP function to potential therapies for fragile X syndrome. *Neurochemical research* 2014; 39(6): 1016-31.
58. Eberhart DE, Malter HE, Feng Y, Warren ST. The fragile X mental retardation protein is a ribonucleoprotein containing both nuclear localization and nuclear export signals. *Human molecular genetics* 1996; 5(8): 1083-91.
59. Gholizadeh S, Halder SK, Hampson DR. Expression of fragile X mental retardation protein in neurons and glia of the developing and adult mouse brain. *Brain research* 2015; 1596: 22-30.
60. Feng Y, Absher D, Eberhart DE, Brown V, Malter HE, Warren ST. FMRP associates with polyribosomes as an mRNP, and the I304N mutation of severe fragile X syndrome abolishes this association. *Molecular cell* 1997; 1(1): 109-18.
61. Napoli I, Mercaldo V, Boyl PP, et al. The fragile X syndrome protein represses activity-dependent translation through CYFIP1, a new 4E-BP. *Cell* 2008; 134(6): 1042-54.
62. Oberle I, Rousseau F, Heitz D, Kretz C. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science* 1991; 252(5009): 1097-102.
63. Kaufmann WE, Moser HW. Dendritic anomalies in disorders associated with mental retardation. *Cerebral cortex* 2000; 10(10): 981-91.

64. Darnell JC, Fraser CE, Mostovetsky O, et al. Kissing complex RNAs mediate interaction between the Fragile-X mental retardation protein KH2 domain and brain polyribosomes. *Genes & development* 2005; 19(8): 903-18.
65. McKinney BC, Grossman AW, Elisseou NM, Greenough WT. Dendritic spine abnormalities in the occipital cortex of C57BL/6 Fmr1 knockout mice. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2005; 136(1): 98-102.
66. Utela M, Lindholm J, Rantamäki T, et al. Distinctive behavioral and cellular responses to fluoxetine in the mouse model for Fragile X syndrome. *Front Neurosci* 2014; 8: 150.
67. Sultana R, Perluigi M, Butterfield DA. Protein oxidation and lipid peroxidation in brain of subjects with Alzheimer's disease: insights into mechanism of neurodegeneration from redox proteomics. *Antioxidants & redox signaling* 2006; 8(11-12): 2021-37.
68. de Diego-Otero Y, Romero-Zerbo Y, el Bekay R, et al. -tocopherol protects against oxidative stress in the fragile X knockout mouse: an experimental therapeutic approach for the Fmr1 deficiency. *Neuropharmacology* 2009; 34(4): 1011-26.
69. Lauterborn JC, Rex CS, Kramár E, et al. Brain-derived neurotrophic factor rescues synaptic plasticity in a mouse model of fragile X syndrome. *The Journal of Neuroscience* 2007; 27(40): 10685-94.
70. Erickson CA, Ray B, Maloney B, et al. Impact of acamprosate on plasma amyloid precursor protein in youth: A pilot analysis in fragile X syndrome-associated and idiopathic autism spectrum disorder suggests a pharmacodynamic protein marker. *Journal of psychiatric research* 2014; 59: 220-8.
71. Castrén M, Lampinen KE, Miettinen R, et al. BDNF regulates the expression of fragile X mental retardation protein mRNA in the hippocampus. *Neurobiology of disease* 2002; 11(1): 221-9.
72. Lee EK, Kim HH, Kuwano Y, et al. hnRNP C promotes APP translation by competing with FMRP for APP mRNA recruitment to P bodies. *Nature structural & molecular biology* 2010; 17(6): 732-9.
73. Westmark CJ, Malter JS. FMRP mediates mGluR 5-dependent translation of amyloid precursor protein. *PLoS Biol* 2007; 5(3): 52.
74. Shattuck PT, Durkin M, Maenner M, et al. Timing of identification among children with an autism spectrum disorder: findings from a population-based surveillance study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*; 2009: 48(5): 474-83.
75. Fatemi SH, Kneeland RE, Liesch SB, Folsom TD. Fragile X mental retardation protein levels are decreased in major psychiatric disorders. *Schizophrenia research* 2010; 124(1-3), 246.
76. Kovács T, Kelemen O, Kéri S. Decreased fragile X mental retardation protein (FMRP) is associated with lower IQ and earlier illness onset in patients with schizophrenia. *Psychiatry research* 2013; 210(3): 690-3.
77. Fatemi S, Folsom TD, Kneeland RE, Yousefi MK, Liesch SB, Thuras PD. Impairment of fragile X mental retardation protein-metabotropic glutamate receptor 5 signaling and its downstream cognates ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, amyloid beta A4 precursor protein, striatal-enriched protein tyrosine phosphatase, and homer 1, in autism: a postmortem study in cerebellar vermis and superior frontal cortex. *Molecular autism* 2013; 4(1): 1.
78. Folsom TD, Thuras PD, Fatemi SH. Protein expression of targets of the FMRP regulon is altered in brains of subjects with schizophrenia and mood disorders. *Schizophrenia research* 2015; 165(2): 201-11.
79. Dölen G, Bear MF. Courting a cure for fragile X. *Neuron* 2005; 45(5): 642-4.
80. Yang JC, Niu YQ, Simon C, et al. Memantine Effects on verbal memory in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS): A double-blind brain potential study. *Neuropharmacology* 2014; 39(12): 2760-8.

81. Scharf SH, Jaeschke G, Wettstein JG, Lindemann L. Metabotropic glutamate receptor 5 as drug target for Fragile X syndrome. *Current opinion in pharmacology* 2015; 20: 124-34.
82. Jacquemont S, Curie A, Des Portes V, et al. Epigenetic modification of the FMR1 gene in fragile X syndrome is associated with differential response to the mGluR5 antagonist AFQ056. *Science translational medicine* 2011; 3(64).
83. Berry-Kravis E, Hessl D, Abbeduto L, et al. Outcome measures for clinical trials in fragile X syndrome. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP* 2013; 34(7): 508.
84. Jacquemont S, Berry-Kravis E, Hagerman R, et al. The challenges of clinical trials in fragile X syndrome. *Psychopharmacology* 2014; 231(6): 1237-50.
85. Berry-Kravis E, Des Portes V, Hagerman R, et al. Mavoglurant in fragile X syndrome: Results of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Science translational medicine* 2016; 8(321): 321-5.
86. Berry-Kravis E, Hessl D, Coffey S, et al. A pilot open label, single dose trial of fenobam in adults with fragile X syndrome. *Journal of medical genetics* 2009; 46(4): 266-71.
87. Jacquemont S, Berry-Kravis E, Hagerman R, et al. The challenges of clinical trials in fragile X syndrome. *Psychopharmacology* 2014; 231(6): 1237-50.
88. Berry-Kravis EM, Hessl D, Rathmell B, et al. Effects of STX209 (arbaclofen) on neurobehavioral function in children and adults with fragile X syndrome: a randomized, controlled, phase 2 trial. *Science translational medicine* 2012; 4(152): 152ra127.
89. Berry-Kravis E, Visootsak J, Hagerman R, et al. Arbaclofen in fragile X syndrome: Results of phase 3 trials. *Annals of neurology* 2014; 76: 174.
90. Berry-Kravis E, Krause SE, Block SS, et al. Effect of CX516, an AMPA-Modulating Compound, on Cognition and Behavior in Fragile X Syndrome: A Controlled Trial. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology* 2006; 16(5): 525-40.
91. De Sonia A, Visootsak J, Smith M, et al. FXCRC analysis of arbaclofen responses in fragile X syndrome. In: Proceedings of the 14th International Fragile X Conference. Orange County, CA; 2004.
92. Leigh MJS, Nguyen DV, Mu Y, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of minocycline in children and adolescents with Fragile X Syndrome. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP* 2013; 34(3): 147.
93. Dziembowska M, Pretto DL, Janusz A, et al. High MMP 9 activity levels in fragile X syndrome are lowered by minocycline. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2013; 161(8): 1897-903.
94. Gkogkas CG, Khoutorsky A, Cao R, et al. Pharmacogenetic inhibition of eIF4E-dependent Mmp9 mRNA translation reverses fragile X syndrome-like phenotypes. *Cell reports* 2014; 9(5): 1742-55.
95. Erickson CA, Wink LK, Ray B, et al. Impact of acamprosate on behavior and brain-derived neurotrophic factor: an open-label study in youth with fragile X syndrome. *Psychopharmacology* 2013; 228(1): 75-84.
96. Kesler SR, Lightbody AA, Reiss AL. Cholinergic dysfunction in fragile X syndrome and potential intervention: a preliminary ¹H MRS study. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2009; 149(3): 403-7.
97. Sahu JK, Gulati S, Sapra S, et al. Effectiveness and Safety of Donepezil in Boys With Fragile X Syndrome A Double-Blind, Randomized, Controlled Pilot Study. *Journal of child neurology* 2013; 28(5): 570-5.
98. Berry-Kravis E, Rubin J, Harary E, Daniely Y. A 6-week, DBPC, Randomized study of MDX (Metadoxine ER) compared to placebo in Adolescents and Adults with Fragile X). In: Poster at the 62nd AACAP meeting. San Antonio, TX; 2015.
99. Effects of Sertraline Treatment for Young Children with Fragile X Syndrome: Examination of Developmental Outcomes and Family Contexts" By LAURA GREISS HESS B.S., M.S. DISSERTATION; 2014. p.101-3.

100. Erickson CA, Weng N, Weiler IJ, et al. Open-label riluzole in fragile X syndrome. *Brain research* 2011; 1380: 264-70.
101. Berry-Kravis E, Sumis A, Hervey C, et al. Open-label treatment trial of lithium to target the underlying defect in fragile X syndrome. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* 2008; 29(4): 293-302.
102. Çaku A, Pellerin D, Bouvier P, Riou E, Corbin F. Effect of lovastatin on behavior in children and adults with fragile X syndrome: An open label study. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2014; 164(11): 2834-42.
103. Cao Z, Hulsizer S, Tassone F, et al. Clustered burst firing in FMR1 premutation hippocampal neurons: amelioration with allopregnanolone. *Human molecular genetics* 2012; 21(13): 2923-35.
104. Jeste SS, Geschwind DH. Clinical trials for neurodevelopmental disorders: At a therapeutic frontier. *Science translational medicine* 2016; 8(321): 321fs1.
105. Wenger TL, Kao C, McDonald-McGinn DM, et al. The Role of mGluR Copy Number Variation in Genetic and Environmental Forms of Syndromic Autism Spectrum Disorder. *Scientific reports* 2016; 6: 19372.
106. Qin M, Huang T, Kader M, et al. R-baclofen reverses a social behavior deficit and elevated protein synthesis in a mouse model of fragile X syndrome. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2015; 18(9): 34.
107. Zhang W, Xu C, Tu H, et al. GABAB receptor upregulates fragile X mental retardation protein expression in neurons. *Scientific reports* 2015; 5.
108. Klaiman C, Quintin EM, Jo B, et al. Longitudinal profiles of adaptive behavior in fragile X syndrome. *Pediatrics* 2014;
109. Chen L, Hadd AG, Sah S, et al. An information-rich CGG repeat primed PCR that detects the full range of fragile X expanded alleles and minimizes the need for southern blot analysis. *The Journal of Molecular Diagnostics* 2010; 12(5): 589-600.
110. Chen L, Hadd AG, Sah S, et al. High-resolution methylation polymerase chain reaction for fragile X analysis: evidence for novel FMR1 methylation patterns undetected in Southern blot analyses. *Genetics in Medicine* 2011; 13(6): 528-38.
111. Schenck A, Bardoni B, Langmann C, Harden N, Mandel JL, Giangrande A. CYFIP/Sra-1 controls neuronal connectivity in *Drosophila* and links the Rac1 GTPase pathway to the fragile X protein. *Neuron* 2003; 38(6): 887-98.
112. Abekhoush S, Bardoni B. CYFIP family proteins between autism and intellectual disability: links with Fragile X syndrome. *Neural and Synaptic Defects in Autism Spectrum Disorders* 2007; 73.
113. Nishimura Y, Martin CL, Vazquez-Lopez A, et al. Genome-wide expression profiling of lymphoblastoid cell lines distinguishes different forms of autism and reveals shared pathways. *Human molecular genetics* 2007; 16(14): 1682-98.
114. Oguro-Ando A, Rosensweig C, Herman E, et al. Increased CYFIP1 dosage alters cellular and dendritic morphology and dysregulates mTOR. *Molecular psychiatry* 2014;

Dejan B. Budimirovic,
Fragile X Clinic Clinical Research Center,
Kennedy Krieger Institute, the Johns
Hopkins Medical Institutions 716 N.
Broadway, Rm 246, Baltimore,
Maryland, USA
Email: dbudimi1@jhu.edu

DELIRIJUM – FOKUS NA LEKOVE

Miroslav Mitrović¹

Svetlana Stojkov²

Vesela Radonjić³

Tatjana Voskresenski⁴

Jovanka Petrović⁵

Dušan Đurić³

UDK: 616.89-008.452-085

Kratak sadržaj

Delirijum je kompleksna pojava sa širokom lepezom simptoma i znaka od strane centralnog nervnog sistema. Osnovna karakteristika delirijuma je pomučenje svesti. Češće se javlja kod starijih osoba na hospitalnom lečenju. Ključne karakteristike delirijumskih stanja je njihov brz i agresivan početak, uzročnici su dominantno egzogeni, sa jasno izmenjenim stanjem svesti i pažnje, prisustvom halucinacija uz najčešće izraženo pogrešno predstavljanje opažanja. Epidemiološki podaci jasno ukazuju da vulnerabilni deo populacije čine stariji hospitalizovani pacijenti, posebno oni koji su izloženi ortopedskim operacijama kuka ili operacijama na srcu. Ovaj deo populacije, shodno godinama, uobičajeno koristi različite medikamente, od kojih pojedini mogu imati potencijala za razvoj delirijuma. Različiti lekovi imaju različite potencijale za nastanak delirijumskog stanja, pa je zato bitno dobro poznavati one koji imaju jasno definisane i opisane delirijumske potencijale (antiholinergički lekovi, hipnotici, antidepresivi, analgetici). Poznavanje ovog potencijala može dati značajnu prednost lekaru prilikom donošenja odluke za primenu određene grupe lekova, posebno u hospitalnim uslovima, a takođe i u bržem prepoznavanju simptomatologije delirijumskih stanja kod pacijenata koji su tokom hospitalizacije ili posle hirurških intervencijskih upali u delirijumsko stanje. Postojanje protokola za dijagnostikovanje delirijuma, kao i dobro obučenog zdravstvenog osoblja za prepoznavanje i lečenje delirijumskih stanja, je važan preduslov kako za efikasnu borbu protiv nastanka delirijuma, tako i za saniranje njegovih posledica.

Ključne reči: delirijum, lekovi, etiologija, patofiziologija, terapija

UVOD

Stanje delirijuma imalo tokom istorije mnogo izmena i opisa. Termin „akutno konfuzno stanje“ je generalno prihvatljivo u skoro svim definicijama koje su vezane

za delirijum. Organska etiopatogeneza nastanka delirijuma je vezana za akutni nastanak i uticaj spoljašnjih faktora. Pored mnogih mogućih uzročnika delirijuma, uticaj lekova na njegov razvoj je poznat. Veliki obim primene lekova, uz postojanje

stanja koja iziskuju primenu više različitih lekova odjednom, ukazuje na potrebu determinisanja stepena i vrsti uticaja koje lekovi mogu da imaju na razvoj delirijumskih stanja.

Epidemiologija

Epidemiologija delirijuma ukazuje da je pojava ovog sindroma u opštoj populaciji između 1-2%, ali da se procenat pojave dramatično povećava kod starijih pacijenata koji se leče u bolnicama ili su deo nekog hiruškog tretmana. Postoperativni delirijum se dešava kod 15 do 53% pacijenata, dok je kod starijih pacijanata na intezivnim negama ovaj procenat veći i kreće se od 70-81%. Dužina boravka u bolnicu uvezana sa rastom procenta pojave sindroma sa 6 do 56% [1]. Procenjuje se da lekovi doprinose pojavi delirijuma u 22 do 39% svih slučajeva.

Definicija delirijuma

Prema DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 2000) Američkog udruženja psihijatara (APA- American Psychiatric Association), delirijum predstavlja akutno konfuzno stanje, tj. akutni, prolazni, neuropsihijatrijski sindrom sa organskom etiologijom, sa karakterističnim poremećajem pažnje i kognitivne funkcije koji se javlja vremenski različito (od nekoliko sati ili dana) i ima promenljiv tok izmena ponašanja tokom dana, sa ili bez poremećaja spavanja (ciklusu budnost-spavanje) [2].

MKB-10 klasificiše delirijum u grupi F 05 ("Delirijum, koji nije izazvan alkoholom i psihoaktivnim supstancama"), ali i u grupi F 10-19 kada se obeležava sa 4 i 5 cifrom (za specifikovanje kliničkog stanja) i to: F 1x.03 ("Akutna intoksikacija

sa delirijumom") odnosno F 1x.4 ("Aptinencijalni sindrom sa delirijumom"). Delirantna stanja izazvana prepisanim medikamentima se kodiraju u grupi F10-19, ali se dodaje oznaka za medikament koji se smatra uzročnim faktorom pomoću dodatnog T koda iz poglavlja XIX MKB-10 [3]. Supstancama indukovani delirijum (uključujući delirijum nastao kao posledica upotrebe lekova), se definiše kao delirijum multiple etiologije. Ako je nemoguće utvrditi specifičnu etiologiju postavlja se dijagnoza nespecifičnog delirijuma.

Organski psihijatrijski poremećaji su vezani za status disfunkcije mozga. On može biti uzrokovani organskom patologijom nastalom unutar mozga ili delovanjem faktora van njega. U zavisnosti da li je poremećaj nastao akutnim ili hroničnim delovanjem nekih prouzrokovaca, možemo delirijum svrstati u grupu poremećaja sa akutnim generalizovanim poremećajem funkcije mozga, u kojem je najvažnija promena vezana za poremećaj svesti. Funkcija mozga je generalizovano narušena, dok je primarni uzročnik stanja, najčešće van mozga [4].

Kliničke karakteristike delirijuma

Osnovna karakteristika delirijuma je pomućenje svesti. Njega često prati telesno oboljenje (5-15%) kod hospitalizovanih pacijenata, dok je veći deo, 20-30% locirano na hiruškim odeljenjima intenzivne nege, češće kod starijih osoba [5]. Karakteristika ovog oboljenja je da se pacijenti mogu brzo oporaviti (blaze forme), kao i da se specifično leče. Tok same bolesti je promenljiv sa mogućim pogoršanjem uveće.

Na osnovu poremećaja psihomotornog ponašanja mogu se razlikovati tri tipa delirijuma: a. hiperaktivni-hiperbudni b. hipaktivni-hipobudni i c. mešani [6, 7].

Hiperbudni-hiperaktivni pacijent je konfuzan i agitiran, često doživljava halucinacije, strah, ljutnju, kao i hiperaktivnost simpatičkog nervnog sistema. Nasuprot tome, hipobudan-hipoaktivni pacijent pokazuje malo spontane aktivnosti, spor je u odgovoru na stimuluse, letargičan i izgleda apatično, uz potencijalno postojanje psihotičnih karakteristika (iluzije i poremećaj percepcije). Kod mešanog tipa, koji je i najčešći, simptomi hiperaktivnog i hipoaktivnog delirijuma su udruženi. Mali procenat pacijenata koji su u delirijumu, nema psihomotorne poremećaje.

Etiologija delirijuma

Delirijum prouzrokuju različiti faktori. On je shodno etiologiji veoma kompleksna pojava, pa su i uzročnici mnogostruki: autoimuni, kardio i cerebrovaskularni, lekovi, intoksikacije, endokrinološki, metabolički, intrakranijalne infekcije, neoplazme, sistemske infekcije, traumatska stanja, serotoniski sindrom, maligni uroleptički sindrom [8, 9].

Razvoj delirijuma može dovesti do porasta smrtnosti obolelih i kreće se od 10 do 75%. Manje od polovine delirijumskih starijih pacijenata je pokazivalo promenu ponašanja, halucinacije i zablude, a od somatskih funkcija dominirala je inkontinencija urina [10]. Kod starijih pacijenata je i upornost simptoma bila manifestna i znala da rezistira kao rezidualni simptom i do 6 meseci nakon otpusta. 55% pacijenata sa delirijumom može imati trajnije kognitivne smetnje i razviti predispoziciju za pojavu demencija, tako da pojava delirijuma može biti prediktor razvoja budućih kognitivnih i funkcionalnih smetnji [11].

Domaća istraživanja ukazuju da su kod 65% somatskih pacijenata na sta-

cionarnom tretmanu prisutni psihički poremećaji [12, 13].

Farmakoterapija spada u grupu češćih razloga za pojavu reverzibilnih delirijuma. Procenjuje se da lekovi doprinose pojavi ovog stanja u 22% do 39% svih slučajeva [14].

Patofiziologija delirijuma

Multifaktorijalnost nastanka ovog sindroma je vezana za inicijaciju procesa kroz spoljne uzročnike u kombinaciji sa opštim stanjem i starošću pacijenta kao i težine bolesti. Studije su dokumentovale brojne varijacije pojave simptoma delirijuma u vezi sa promenom raspoloženja i ponašanja, kognitivnim promenama, sa izmenjenim vrednostima zapaljenskih medijatora. Sistemske zapaljenske bolesti mogu imati značajnu ulogu u nastanku delirijuma [14]. Delirijum definiše i disfunkcija različitih neurotransmiterskih sistema. Treba izdvojiti značaj dopaminergičkih i serotonergičnih sistema, sa opisima nedovoljne funkcionalnosti neurotransmitera, kao što je gama-aminobuterna kiselina (GABA) ili hiperaktivnost glutamatata. Opoidni narkotici i njima po mehanizmu delovanja slični lekovi, dovode do delirijuma zahvaljujući postojanju opoidnih i antiholinergičkih svojstava ovih lekova ili nekom drugom modifikacijom neurotransmiterskih sistema (GABA, glutamat, jonski kanali).

Lekovi i nastanak delirijuma

Lekovi su značajan faktor za razvoj reverzibilnog delirijuma (22% do 39%), a u opštoj primeni mogu da ga prouzrukuju u 12 do 39% svih slučajeva [15], [16]. Relativni rizik za nastanak delirijuma kod hospitalizovanih pacijenata je tri

puta veći ukoliko se koriste tri ili više različita leka [17]. Observacione studije ukazuju da treba biti dodatno obazriv kod primene antiholinergičkih lekova, nekih sedativa i benzodiazepina, opijatnih i NSAIL analgetika, antihistaminika, antiparkinsonika. Ostali lekovi izazivaju delirijumska stanja uglavnom usled toksičnih efekata.

Antiholinergički lekovi

Lekovi sa antiholinergičkom aktivnošću, predstavljaju grupu lekova sa jasnim potencijalom za razvoj delirijumskih stanja. U grupu lekova sa povećanim antiholinergičkim potencijalom se svrstavaju amitriptilin, klidinium, emepronium, hydroxyzin, levomepromazin, orphenadrin, oxybutynin, periciazine, dok je broj lekova sa detektabilnim, potencijalnim antiholinergičkim potencijalom mnogo veći i češće se koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi (alprazolam, prohlorperazin, biperidin, kvinidin, kaptopril, ranitidine, hlorpromazin, teofilin, klomipramin, tiotridazin, kodein, tolterodin, kortikosteroidi, triamteren, diazepam, tramadol, digoxin, trimipramin, doksepin, warfarin, dipiridamol, disopyramid, flupentiksol, furosemid, ipratropium bromide, isosorbide mono-/dinitrat, metoclopramid, nifedipin, olanzapine, pilokarpin [18]. Od svih lekova sa povećanim antiholinergičkim potencijalom u Srbiji je registrovan jedino amitriptilin, dok broj sa detektibilnim delovanjem mnogo veći. U slučajevima korišćenja više različitih lekova sa detektibilnim antiholinergičkim potencijalom, nastaje realna mogućnost dodatnog antiholinergičkog delovanja, jer se antiholinergičko opterećenje u mozgu povećava.

U terapiji demencija se mogu koristiti lekovi različitih potencijala i mehanizama

delovanja. Ovi lekovi, usled smanjenja integriteta krvno moždane barijere, dodatno će pomoći u razvoju delirijuma. Kad god je moguće, treba izbegavati primenu lekova sa izraženim antiholinergičkim delovanjem kod starijih pacijenata, posebno kod onih obolelih od demencije.

Kao dobar primer ovih lekova treba pomenuti lekove koje starija populacija koristi u terapiji urinarne inkontinencije (oxybutynin, flavoxate) i gde su mogućnosti za razvoj delirijuma u specifičnim situacijama realna. Izbor u terapiji trebaju da budu lekovi sa manjim antiholinergičkim potencijalom, kao što su tolterodin ili solifenacin. Striktni nadzor nad primenom antiholinergika kod starijih i predisponiranih pacijenata u rizičnim situacijama je veoma važna napomena, jer se time jasno prevenira nastanak delirijumskih stanja, ali i sprečava potencijalno ubrzanje nastanka dementnih procesa [19].

Antiinfektivni lekovi

Antimikrobnii lekovi su karakteristični po svojoj masovnosti u primeni, posebno u hospitalnim uslovima. Primenuju se pre, tokom ili posle hiruških intervencija, u intenzivnim negama. Težina bolesti, starost obolelog, visina primljene doze i način primene leka, status hematoencefalne barijere, status bubrega i jetre, su bitni činioci koji dovode do rizika za nastanak reakcija od strane CNS-a. Posebno rizične grupe lekova su antivirusni lekovi aciklovir, amantadin, zidovudin, makrolidni antibiotici eritromicin, klaritromicin, neki lekovi iz grupe fluorhinaliona (ciprofloxacin) i antiglivičnih lekova kao što su ketokonazol, amfotericin B [20].

Primena beta laktamskih antibiotika, kao što su penicilini ili cefalosporini je dosta rasprostranjena. Ovi antibiotici

imaju jasan prokonvulzivni potencijal na nervni sistem. Klinički izveštaji o epileptogeničkim delovanjima beta-laktamskih antibiotika potvrđeni su mnogim eksperimentalnim podacima [21]. Današnje objašnjenje mehanizma ovog epileptogeničkog dejstva je u tome da beta-laktamski prsten blokira GABA receptore u mozgu i na taj način oslabljuje centralne inhibitorne mehanizme. Cefalosproinski antibiotici mogu proizrokovati delirijum i neurotoksičnost [22]. Literaturni radovi ukazuju na indukovanih encefalopatiju kod nekih pacijenata koji su koristili cefixim i cefepim [23]. U slučajevima postojanja dodatnih komplikacija, kao što su bubrežna disfunkcija, istorija postojanja CNS bolesti, mala telesna masa, primena lekova kod starijih, ove antibiotike bi trebalo pažljivo koristiti.

Uz cefalosporine pažljivo koristiti i karbapenamske antibiotike kao što je imipenam, usled postojanja mogućnosti neurotoksičnosti [24]. Fluorhinolonski antibitik, levofloxacin ima izveštaje o izazivanju akutnog delirijuma [25]. Slični navodi postoje i kod olfoksacina [26].

CNS lekovi

Benzodiazepini se koriste u terapiji delirijuma, pa je samim tim interesantan podatak o njihovom potencijalnom riziku za izazivanje delirijuma. Ovakav podatak je vezan za korišćenje ovih lekova u većim dozama i kod primene onih sa dugotrajnjim delovanjem, pa bi realni zaključak trebao da se svodi na potrebu korišćenja ovih lekova sa povećanom opreznošću kod pacijanta sa jasnim riziko faktorima za nastajanje delirijuma [27]. Hiruška intervencija podrazumeva anesteziju, a barbiturati i benzodiazepini se uobičajeno koriste u premedikaciji pacijenata. Sam

tip anestezije (opšta u odnosu na regionalnu) izgleda da nema uticaja na razvoj delirijuma [28]. Ranije dosta korišćeni ketamin je povezivan sa eksitacijom, košmarnim snovima i psihotičkim ponašanjem. Inhalacioni anaestetici se mogu povezati sa slučajevima delirijumskog poнаšanja. Treba izdvojiti primenu opioidnih analgetika i benzodiazepina jer su potencijalni uzroci delirijuma kod hospitaliziranih medicinsko-hirurških pacijenata. Opioidni analgetici izazivaju halucinacije, agitiranost, euforiju, poremećaje sna, delirijum [29]. Međutim, treba praviti razliku kod uloge opioida i njihovu vezu sa nastankom delirijumskih stanja tokom terapije bolnih stanja. Bol je sam po sebi povezan sa delirijumom, pa bi upotreba opioidnih analgetika za smanjenje bola dobra terapijska opcija za smanjenje rizika od nastanka delirijuma. Metadon je lek koji ima najmanji potencijal za nastanak delirijumskih stanja, s obzirom da je njegov mehanizam delovanja povezan sa antagonističkim delovanjem na N-metil-D-aspartat receptor [30].

Benzodiazepini su generalno veoma liposolubilni i u kombinaciji sa produženim poluvremenom eliminacijom, može doći do akumulacije u lipidnim tkivima. Usled povećane senzitivnosti i dužine trajanja, benzodiazepini imaju delirijumske potencijale [31]. Primena benzodiazepina sa kraćim poluživotom delovanja trebaju da imaju prednost nad onim sa dugim delovanjem i nose srednji rizik za nastanak promena od strane CNS-a. Jasno je postojanje dozno zavisnih efekata. Ekspozicija pacijenata sa dugo delujućim benzodiazepinima je značajno povezana sa razvojem delirijuma i nose tri puta veći rizik kod pacijenta starijih od 50 godina [32]. Uobičajena simptomatologija je povezana sa vizuelnim i verbalnim ispadima, poremećajima memorisanja i psihomotrnim

nemicom. Interesantan je rad koji povezuje sedaciju sa lorazepamom i gde se rizik od nastanka delirijuma opisuje sa 20% [33]. Sedacija prouzrokovana barbituratima smanjuje prag tolerancije za razvoj delirijuma ili demencije kod starijih osoba.

Antidepresivni lekovi mogu imati delirijumski potencijal. Triciklični antidepresivi (posebno amitriptilin, nortriptilin) i SSRI lekovi (paroksetin) su oni koje treba koristiti sa velikom obazrivošću kod starijih pacijenata u bolničkim uslovima. Amitriptilin je lek sa dokazanim antiholinergičkim potencijalom.

Analgetici

Primena analgetika je široko rasprostranjena. Potrebno je obratiti pažnju na lekove kao što su fentanil, hydromorfon, morfin, koji svojim GABA antagonističkim delovanjem mogu dovesti do uvećanja rizika od nastanka delirijumske stanje. Nesteroidni antireumatici mogu da imaju potencijalni antiholinergički efekat u situacijama kada se doze povećavaju ili vremenski češće koriste od propisanih. Delijum može nastati kao posledica salicilatne toksičnosti, usled primena većih doza ovog leka [34]. Ukoliko uporedujemo gradaciju delirijumskog potencijala ovih lekova, indometacin i suldinak imaju srednji potencijal uz jasan uticaj na kognitivne funkcije i promenu koncentracije, dok naproxen i ibuprofen spadaju u lekove sa nižim rizikom [35]. Iako postoje izveštaji o pojavi delirijuma nastalog usled naglog prekida opioidnih narkotika (metadon), ovi lekovi obično ne dovode do njegovog nastanka, te je logična pretpostavka da su opšte stanje organizma i komorbiditet pacijenata pridruženi faktori rizika za nastanak delirijumske stanje.

Akutne intoksikacije

Akutne intoksikacije sa određenim lekovima ili narkotičkim sredstvima izazivaju različite i veoma slikovite forme delirijumskih stanja. Alkoholom indukovani delirijum karakteriše fluktuacija mentalnog statusa, konfuzija, dezorientacija, a dugotrajna primena alkohola definitivno vodi u razvoj alkoholom indukovane demencije i trajnog oštećenja mozga. Smrtnost kod alkoholnog delirijuma nije mala. Delirijumska stanja nastala posle upotrebe sedativno hipnotičkih lekova (benzdiazepinski lekovi, barbiturati, različite vrste narkotika), samih ili sa upotrebom alkohola ili upotreba samog alkohola, delovanjem preko GABA-nergičkih mehanizama u CNS-u, uvode pacijente u težak oblik encefalopatskog delirijumskog sindroma poznatog pod imenom „delirijum tremens“.

KVS lekovi

Antihipertenzivni lekovi sa potencijalnim antihilinergičkim delovanjem se koriste relativno često. Dobar primer za to su alfa blokatori, koji se pored lečenja hipertenzije, mogu koristiti i u lečenju urinarne inkontinencije. Od antihipertenziva koji se povezuju sa značajnom pojavom neželjenih dejstava od strane CNS-a, posebno se izdvaja metildopa, koji produkuje kognitivnu disfunkciju i vizulene smetnje [36]. Slične efekte prave i ostali antihipertenzivi sa centralnim delovanjem kao što je klonidin ili ranije mnogo korišćeni rezerpin. Digoksin je lek poznat po izazivanju toksičnih manifestacija od strane CNS-a, tako da su nastanak delirijuma ili demencije, pouzdani znaci predikcije trovanja digoksinom [37]. Od ostalih kardioloških lekova treba imati povećani oprez kod korišćenja beta blokatora propranolola i antiaritmika amiodarona.

Antiparkinsonici

Lekovi za lečenje parkinsonizma imaju različiti potencijal shodno njihovom antiholinergičkom potencijalu. Triheksifensidil je lek sa najjačim potencijalom i logično je zamjeniti ga sa nekim koji ima manji potencijal za izazivanje delirijuma (selegilin, levodopa).

Ostali lekovi

Od ostalih lekova, treba izdvojiti delirijumski potencijal nekih antikonvulzivnih lekova, H1 i H2 antagonista (diphenhydramine i cimetidin, famotidin) [38]. Opisani su slučajevi pojave delirijuma sa famotidinom (intravenska primena) usled njegoveg olakšanog prolaska kroz hematoencefalnu barijeru i lakšeg iritiranja CNS struktura. Treba pomenuti i antineoplastične lekove kao što su (5-fluorouracil, metotreksat, prokarbazin, vinkristin, interferon alfa i ifosfamide). Kortikosteroidi su lekovi za koje se zna da mogu da izazovu promenu ponašanja pacijenata, sa mogućnošću razvoja delirijuma. CNS promene su vezane za dugotrajnu primenu ovih lekova kao i korišćenjem visokih doze sintetičkih kortikosteroida. Objasnjenja su različita, počev od inbalansa između egzogenog unetog kortikosteroidnog leka i njegovog uticaja na status endogenih steroida, preko uticaja na granjanje neuronskih dendrita i oporavak oštećenih neurona, jasnog uticaja na faktore zapaljenja, inbalansa raspoloživosti glukoze u hipokapsusu [39].

Prevencija delirijuma i terapija

Delirijumska stanja nisu ni retka ni naivna. Dobra stvar je i to da su relevantne klinike, posebno one koje se bave urgentnim stanjima, prepoznale značaj pravilnog di-

jagnosticiranja delirijumskih stanja i obučile svoje medicinsko osoblje da prepoznaju simptome nastanka na prijemima u urgentne centre. Postojanje terapijskih protokola, kao što su „American College of Critical Care Medicine“ vodiči za kliničku praksu za kontrolu bola, uznemirenosti i delirijuma u odraslih pacijenata i ili korišćenje test lista za brzu evaluaciju mentalnog statusa (The Mini-Mental Status Examination (MMSE), omogućavaju da se kod teško bolesnih pacijenata radi rutinski skrining/testiranje [40]. Jedna od često korišćenih skala/kriterijuma za postavljanje dijagnoze delirijuma je CAM metod (Confusion Assessemment Method) [41]. Prema ovoj skali dijagnozu delirijuma možemo postaviti ukoliko pacijent ima pozitivna prva tri i jedan od poslednja dva kriterijuma: 1. akutni početak promena mentalnog statusa 2. fluktuirajući tok 3. poremećaj pažnje 4. dezorganizovano mišljenje 5. izmenjeno stanje svesti. Skala je dobar alat za rad, kako lekarima sa iskustvom, tako i onima koji nisu obučeni da je koriste. Ovakav način definisanja delirijuma ima visoku senzitivnost i specifičnost.

Potrebbno je stalno unapređivati postojeću kliničku praksu i pristup obolelima, raditi stalno na kontinuiranoj edukciji, obezbediti mogućnosti daljeg naučnog usavršavanja i omogućiti kvalitetnije pozivanje zdravstvenih radnika koji se bave ovom oblašću [42].

Terapija delirijuma

Terapija delirijuma se mora sprovoditi brzo, racionalno i analitično. Ona se sprovodi u jedinicama intezivne nege ili u urgentnim centrima. Ishodi ove bolesti dosta zavise od brzine i ispravnosti delovanja. Kod hospitalnih pacijenata sa de-

lirijumom moguć je i smrtni ishod. Rezultati meta analize 14 studija i analizom ishoda lečenja delirijuma kod pacijenata na intezivnoj nezi (uključujući i mortalitet), pokazali su da je delirijum povezan sa smrtnošću [43]. Porast mortaliteta je vezan za težinu bolesti i broj godina života obolelih. Veza između delirijuma i stepena smrtnosti u jedinicama intezivne nege je dokazana i definiše delirijum kao nezavisni rizik faktor za mogući smrtni ishod obolelog [44].

Uz dijagnostičke procedure i protokole lečenja delirijuma, pacijentima se odmah uključuju sredstva koja pomažu u bržem oporavku (primena kiseonika, adekvatna hidratacija, primena fizioloških rastvora glukoze i natrijum hlorida, vitaminski kokteli). Primena opijatnih antagonista kao što je nalokson ili primena benzodiazepinskih antagonistika kao što je flumazenil, predstavljaju lekove izbora u stanjima kada su poznati uzročnici. Na ovaj način se mogu spriječiti i veoma kvalitetno sanirati stanja kao što su hipoksemija, hipovolemijska, hipoglikemija, opioidna intoksikacija ili određeni oblici encefalopatija.

CT (kompjuterizovana tomografija mozga) ili MRI (magnentna rezonanca) su značajna dijagnostička sredstvo koja se koriste u evaluaciji medicinske anamneze za moždana krvarenja ili neku moždanu fokalnu leziju.

Farmakoterapijski delirijum se sanira obustavom leka koji je izazvao stanje ili zamenom sa nekim koji ima manji potencijal za izazivanje delirijuma. Sa druge strane, primena opštih mera (oksidigenacija, hidratacija, adekvatna kontrola glikemije, zamraćivanje sobe, smirivanje pacijenta u posebnoj sobi), jasno dovode do poboljšanja stanja. Kada je primena posebnih lekova u pitanju treba biti oprezan i ne

sprovoditi terapiju rutinski već individualno shodno statusu i stanju pacijenta.

Terapija delirijuma treba da limitira i individualizuje upotrebu lekova za smirenje. Ovi lekovi povećavaju zbumjenost, smanjuju pažnju i poremećaj orientacije, čime se pogoršava delirijum. Važnost izbora leka i individualizacija terapije i stanja obolelog su prikazana kroz pozitivna iskustva sa primenom midazoloama u terapiji postoperativnog delirijuma (sa jakom agitacijom i uznemirenošću), gde je dolazilo do poboljšanja u 69,9% [45].

Antipsihotički lekovi imaju važnu ulogu u terapiji delirijuma. Primena haloperidola ili nekih atipičnih antipsihotika kao što su olanzapin, risperidon ili kveitiapin ukazuju na slične pozitivne efekte u terapiji delirijuma [46]. Izbor nekog od njih treba da bude predmet individualizacije terapije, shodno stanju pacijenta i očekivanom profilu neželjenih efekata. Ekstrapijamidalna neželjena dejstva se mogu očekivati kod upotrebe haloperidola, dok su sedativni efekti karakteristični za primenu olanzapine [47]. Haloperidol se koristi u dozama od 1,5 do 3 mg (dva puta dnevno) oralno ili ukoliko je potrebno 2-10 mg injekciono intramuskularno (na 4-8 sati, maksimalno do 18 mg dnevno) [48, 49]. Iako je moguća i intravenska primena, prednost treba dati intramuskularnoj primeni lekova iz razloga dužeg trajanja.

Antiholinergički delirijum predstavlja jedinu formu delirijuma gde treba razmotriti specifičnu farmakoterapiju. Tada se obično koristi fiziostigmin (holinesterazni inhibitor). On može popraviti delirijumski status za sat vremena posle primene leka, primenom 1 do 2 mg leka intravenskim putem. Negativni efekti intravenske infuzije su kardiotoksičnost i holinergički znaci, kao što su konvulzije, mučnina, povraćanje.

Kratko trajanje akcije i potencijal za ozbiljna holinergička neželjena dejstva uz obavezu konstantnog praćenja pacijenta prilikom primene leka, su manjkavost ove terapije. Holinesterazni inhibitor donepezil je efikasan izbor u upravljanju antiholinergičkih delirijumskih efekata izazvanih drogama [50]. Donepezil se pokazao korisnim i kod pojave delirijuma kod starijih onkoloških pacijenata, posebno kod terapije sa morfinom, kada je korisna alterantiva i zamena morfina sa oksikodonom ili fentanilom.

ZAKLJUČAK

Delirijum je kompleksna pojava sa širokom lepezom simptoma i znaka od strane centralnog nervnog sistema. Osnovna karakteristika delirijuma je pomučenje svesti. Češće se javlja kod starijih osoba na hospitalnom lečenju. Ključne karakteristike delirijumskih stanja je njihov brz i agresivan početak, uzročnici su dominantno egzogeni, sa jasno izmenjenim stanjem svesti i pažnje. Prisustvo halucinacija se najčešće dešava sa izraženim pogrešnim predstavljanjem opažanja. Epi-

demiološki podaci ukazuju da posebno vulnerabilni deo populacije čine stariji hospitalizovani pacijenti, posebno oni koji su izloženi ortopedskim operacijama kuka ili operacijama na srcu. Ovaj deo populacije, uobičajno koristi različite lekove, od kojih su neki značajnog potencijala za razvoj delirijuma. Poznavanje ovog potencijala može dati bitnu prednost lekaru prilikom donošenja odluke za pri-menu neophodne terapije. Ovakav stav je bitan u hospitalnim uslovima, a takođe i u bržem prepoznavanju simptomatologije delirijumskih stanja kod pacijenata koji su tokom hospitalizacije ili posle hiruških intrevencija upali u njega. Različiti lekovi imaju različite potencijale za nastanak delirijumskog stanja. Zato je važno dobro poznavati one lekove koji imaju jasno definisane delirijumske potencijale (antiholinergički lekovi, hipnotici, benzodiazepini, analgetici (narkotici). Postojanje protokola za dijagnosticiranje delirijuma, kao i dobro obučenog zdravstvenog osoblja za prepoznavanje i lečenje delirijumskih stanja je važan preuslov za efikasnu borbu protiv nastanka delirijuma tako i za saniranje njegovih posledica.

DELIRIUM – FOCUS ON THE DRUGS

Miroslav Mitrović¹

Svetlana Stojkov²

Vesela Radonjić³

Tatjana Voskresenski⁴

Jovanka Petrović⁵

Dušan Đurić³

Summary

Delirium is a complex phenomenon with a wide range of signs and symptoms coming from the central nervous system. The main characteristic of delirium is the clouding of consciousness. It is more common for older people under hospital treatment. Key delirium features state their fast and aggressive onset; the agents are predominantly exogenous, with clearly altered states of consciousness and attention, with the presence of hallucinations usually expressing misrepresented observations. Epidemiological data clearly indicate that a particularly vulnerable part of the population are older hospitalized patients, particularly those who are exposed to orthopedic hip or heart surgery. This part of the population, according to age, commonly uses different medications, some of which have significant potential for the development of delirium. Different drugs have different potentials for delirium conditions development. Therefore, it is important to be familiar with those drugs for which there is a clearly defined and described delirious potential (anticholinergic drugs, hypnotics, antidepressives, analgesics...). Knowing the potential, gives a significant advantage to the medical staff when they make decisions on the administration of certain classes of drugs, especially in the hospital setting. Additionally, the rapid recognition of delirium symptoms and patient's status during hospitalization or after surgical implantations are of importance. The existence of protocols for the diagnosis of delirium, as well as well-trained health personnel is an important prerequisite to recognize and treat delirium conditions for an effective fight against the emergence of delirium and to redress its consequences.

Key words: delirium, drugs, etiology, pathophysiology, therapy

Reference

1. Tamara G. Fong et all. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2009 April ; 5(4): 210–220. doi:10.1038/nrneurol.2009.24.
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR). 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000
3. MKB-10. Međunarodna statistička klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. Deseta revizija. Izdanje 2010. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Dostupno na <http://www.batut.org.rs/download/MKB102010Knjiga1.pdf>
4. Michael Galder et all. Delirijum, demncija i ostali saznajni poremećaji. Poglavlje 10. Psihijatrija. Treća edicija (137-147). Oksford-ska medicinska izdanja. Data status. Beograd 2009
5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR). 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000
6. Meagher DJ, Moran M, Raju B, Gibbons D, Donnelly S, Saunders J, et al. Motor symptoms in 100 patients with delirium versus control subjects: comparison of subtyping methods. *Psychosomatics*, 2008; 49, 300-8
7. Cole MG. Delirium in elderly patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2004; 12, 7-21.
8. Inouye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med.* 1994;97:278-288.
9. Lipowski ZJ. Update on delirium. *Psychiatr Clin North Am.* 1992;15:335-346.
10. Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA.* 1990;263:1097-1101.
11. Rumman TA, Evans JM, Krahn LE, Fleming KC. Delirium in elderly patients: evaluation and management. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:989-998.
12. Žana Stanković, Saša Branković, Veronika Bojić, Borjanka Batinić. Konsultativna psihiatrija. Prikaz jednogodišnjeg praćenja. ENGRAMI, 25 (2003) 3
13. Žana Stanković, Ivan Ilić, Srđan Milovanović. Specifičnosti psihiatrijskih konsultacija kod hospitalnih geriatrijskih pacijenata-prikaz devetmesečnog retrsepktivnog praćenja. Engrami. Vol.28.Jul/decembar 2006. Br 3-4
14. Raison CL, Demetrašvili M, Capuron L, et al. Neuropsychiatric effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs.* 2005;19(2):105-123.
15. Rudberg MA, Pompei P, Foreman MD, Ross RE, Cassel CK. The natural history of delirium in older hospitalized patients: a syndrome of heterogeneity. *Age Aging.* 1997;26:169-174.
16. Alagiakrishnan K, Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J* 2004; 80: 388–93.
17. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons--predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA.* 1996;275:852-857
18. M.J. Luukkanen, J. Uusvaara , J.V. Laurila, T.E. Strandberg, M.M. Raivio, R.S. Tilvis, K.H. Pitkälä. Anticholinergic Drugs and Their Effects on Delirium and Mortality in the Elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2011;1:43–50.
19. Jessen F et all. Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010 Nov;260 Suppl 2:S111-5. doi: 10.1007/s00406-010-0156-4. Epub 2010 Oct 20.
20. Bowen JD, Larson ER. Drug-induced cognitive impairment--defining the problem and finding solutions. *Drugs Aging.* 1993;3:349-357
21. Kolb R, Gogolak G, Huck S, Jaschek I, Stumpf C. Neurotoxicity and CSF level of three penicillins. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1976; 222: 149–56

22. Grill ME, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:381-393
23. Capparelli FJ1, Diaz MF, Hlavnika A, Wainsztein NA, Leiguarda R, Del Castillo ME. Cefepime- and cefixime-induced encephalopathy in a patient with normal renal function. *Neurology.* 2005 Dec 13;65(11):1840.
24. Koppel BS, Hauser WA, Politis C, van Duin D, Daras M. Seizures in the critically ill: the role of imipenem. *Epilepsia* 2001; 42: 1590-3.
25. Fernandez-Torre JL. Levofloxacin-induced delirium: diagnostic considerations (letter). *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 614-8
26. Blomer R, Bruch K, Krauss H, Wacheck W. Safety of ofloxacin—adverse drug reactions reported during phase-II studies in Europe and Japan. *Infection* 1986; 14: S332-S33
27. Andrew Clegg, Jonn B Young. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age and Ageing* 2011; 40: 23-29
28. Flacker JM, Marcantonio ER. Delirium in the elderly--optimal management. *Drugs Aging.* 1998;13:119-130.
29. Gaudreau JD, Gagnon P, Roy MA, et al. Opioid medications and longitudinal risk of delirium in hospitalized cancer patients. *Cancer.* 2007;109:2365-2373.
30. Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. *Crit Care Clin.* 2009;25:431-449
31. Foy A, O'Connell D, Henry D, et al. Benzodiazepine use as a cause of cognitive impairment in elder hospitalized patients. *Journal of Gerontology* 1995;50:M99-M106.
32. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA.* 1994;272:1518-1522.
33. Pandharipande, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW.. Lorazepam is an independent risk factor. *Anesthes.* 2006. 21:104
34. Muhammad Waseem, MD, MS; Chief Editor: Timothy E Corden, MD et all. Salicylate Toxicity. Internet. Medscape 2016. Available on: <http://emedicine.medscape.com/article/1009987-overview>
35. Moore AR, O'Keefe TO. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging.* 1999;15:15-28.
36. Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA.* 1990;263:1097-1101.
37. Lely AH, Van Enter JC. Non-cardiac symptoms of digitalis intoxication. *Am Heart J.* 1972;83:149-152.
38. Yuan RY1, Kao CR, Sheu JJ, Chen CH, Ho CS. Delirium following a switch from cimetidine to famotidine. *Ann Pharmacother.* 2001 Sep;35(9):1045-8.
39. Lewis L. Judd, M.D., Pamela J. Schettler, Ph.D., E. Sherwood Brown, M.D., Ph.D. Owen M. Wolkowitz, M.D., Esther M. Sternberg, M.D. et all. Adverse Consequences of Glucocorticoid Medication: Psychological, Cognitive, and Behavioral Effects. *Am J Psychiatry* 2014; 00:1-7
40. Bruce G. Bender, Ph.D. Martin J. Heymann A, Bäsell K, et al. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care-short version. *Ger Med Sci.* 2010;2:8:Doc 02.
41. Inouye SK. The Short Confusion Assessment Method (Short CAM): Training Manual and Coding Guide. 2014; Boston: Hospital Elder Life Program. Dostupno na: http://www.hospitalelderlifeprogram.org/uploads/disclaimers/Short_CAM_Training_Manual_10-9-14.pdf
42. James L. Rudolph, MD, SM,* Malaz Boustani, MD, MPH,† Barbara Kamholz, MD,‡ Marianne, Shaughnessy, RN, PhD,§ and Kenneth Shay. Delirium: A Strategic Plan to Bring an Ancient Disease into the 21st Century. *JAGS* 59:S237–S240, 2011
43. Zhang MMZ, Pan MBL, Ni MMH. Impact of delirium on clinical outcome in critically ill patients: a meta-analysis. *General Hospital Psychiatry* 2013; 35: 105-111.

44. Mariz J, Santos CN, Afonso H, Rodrigues P, Faria A, et al. Risk and clinical-outcome indicators of delirium in an emergency department intermediate care unit(EDIMCU): an observational prospective study. *BMC Emergency Medicine* 2013; 13:2
45. Dušan Đurić. Doktorska teza.Učestalost delirijumskih stanja u post hiruškom periodu i njihova sanacija benzodiazenima. Medicinski fakultet Beograd. 1996
46. Rea RS, Battistone S, Fong JJ, Devlin JW. Atypical antipsychotics versus haloperidol for treatment of delirium in acutely ill patients. *Pharmacotherapy*. 2007 Apr; 27(4):588-94..
47. Soenke Boettger, Josef Jenewein, William Breitbart, ENEWEIN, M.D.,1. Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. *Palliative and Supportive Care*, page 1 of 7, 2014
48. Schrijver EJ, de Graaf K2, de Vries OJ3, Maier AB4, Nanayakkara PW5. Efficacy and safety of haloperidol for in-hospital delirium prevention and treatment: A systematic review of current evidence. *Eur J Intern Med.* 2016 Jan;27:14-23. doi: 10.1016/j.ejim.2015.10.012. Epub 2015 Nov 6
49. Janković S. Hitna stanja u radu lekara opšte medicine: lekovi za lekarsku torbu. *Racionalna terapija* 2014, Vol. VI, No. 2, nro. 27-33, UDK: 616-089.93; 615.035. 9DOI: 10.5937/racter6-6196
50. K K Jain MD. Drug-induced delirium. Internet. Medline. Dostupno na: http://www.merits.com/index.php/article/drug_induced_delirium/P10

Miroslav Mitrović
PharmaS doo, Beograd
Bulevar Mihaila Pupina 10L
Beograd, Srbija
tel: 011-3559437
email: micha.mitrovic@gmail.com

EARLY SCREENING FOR AUTISM SPECTRUM DISORDER IN SERBIA: A PILOT STUDY OF SCREENING INSTRUMENTS FOR PARENTS AND CHILD CARE WORKERS

Duško Stupar¹

Aneta Lakić¹

Jasna Jančić¹

Tijana Antin-Pavlović²

Jasmina Marković³

Miroslava Joksimović³

Dubravka Kobac³

Tanja Matić³

Petar Cvetković³

Lidija Hutović³

Nataša Srećković⁴

Dejan Stevanović^{1*}

UDK: 616.89-008.434.5-07

1 Clinic for Neurology and Psychiatry for Children and Youth, Belgrade, Serbia

2 Child Psychiatry Office "Dr Selaković", Belgrade, Serbia

3 Day care center „Čika Jova Zmaj“, Voždovac, Belgrade, Serbia

4 Society for mental health improvement, Belgrade, Serbia

Summary

Introduction: Early diagnosis of autism spectrum disorder (ASD) can lead to early interventions, which may improve developmental and academic outcomes in children with ASD. Early screening is thus of significant importance.

Aims: This study had two aims. First, it was aimed to translate into Serbian five screening instruments for ASD: Modified Checklist for Autism in Toddlers – Revised, (M-CHAT-R), Quantitative Checklist for Autism in Toddlers (Q-CHAT), Infant–Toddler Checklist (ITC), and Early Screening Autistic Traits Questionnaire (ESAT) for parents and the Checklist for Early Signs of Developmental Disorders (CESDD) for child care workers. Second, it was aimed to test the feasibility of the included data from parents and child care workers in early ASD screening.

Methods: The translation and cultural adaptation process included standardized forward and backward translation with pilot testing. For screening within a childcare setting, one day-care center was selected. Data from at least one parent and a child care worker were collected for 47 children aged 28.94 months on average ($SD = 8.39$).

Results: The face and content validity of each version of the instruments is satisfactory. The correlations among the scores showed that the ESET, M-CHAT-R, Q-CHAT, and ITC evaluate slightly different aspects of ASD. The M-CHAT covers similar aspects to the CESDD. Eight (17%) children were positively screened for ASD with at least one instrument. All positively screened with the ESAT, Q-CHAT, or ITC were also positive with the CESDD, while not all positively screened with M-CHAT-R were detected with the CESDD. All five instruments were able to detect the child with confirmed ASD in the final stage – clinical assessment.

Conclusions: All five screening instruments are targeting ASD symptoms at early stage of life in our population. It is feasible to include reports from parents and child care workers in early ASD screening and there is an added value of combining data from the two.

Key words: toddlers, autism, screening, instruments, daycare.

INTRODUCTION

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by persistent deficits in social communication and social interaction across multiple contexts, accompanied by restricted, repetitive patterns of behavior, interests, or activities [1]. The hallmark symptoms of ASD are deficits in social-emotional reciprocity, deficits in nonverbal communicative behaviors, and deficits in developing, maintaining, and understanding relationships, with restricted, repetitive patterns of behavior, interests, or activities, with or without accompanying intellectual impairment and language impairment. Severity levels for ASD could range from “requiring support” to “requiring very substantial support” [1]. However, developmental, academic, and socioeconomic outcomes of ASD could vary substantially [1, 2].

It is now widely accepted that early diagnosis of ASD can lead to early intervention, which may improve developmental and academic outcomes in children with ASD [2, 3]. Early diagnosis implies that a child with ASD is detected in earlier years of life, even during the first, and he/she is placed on an appropriate intervention. In this regard, screening for ASD is of significant importance and past research showed that detecting children at risk for ASD is possible through the use of screening instruments at early stages of life [4,5]. For this purpose, various instruments were developed [4,6,7], which measures to various degrees of developmentally relevant traits and behaviors related to ASD, including joint attention, pretend play, social communication, stereotyped behaviors, sensory interests, and language development.

In Serbia, there is no screening instrument developed for children at the earliest age. The Children’s Communication Checklist-2(CCC-2), which may be used for ASD screening, is only available in Serbian, but for children aged 4 years and above [8]. This study had two aims. First, it was aimed to translate and culturally adapt into Serbian five screening instruments for ASD: Modified Checklist for Autism in Toddlers – Revised, (M-CHAT-R) [9], Quantitative Checklist for Autism in Toddlers (Q-CHAT) [10], Infant-Toddler Checklist (ITC) [11], Early Screening Autistic Traits Questionnaire (ESAT) [12], and Checklist for Early Signs of Developmental Disorders (CESDD) [13]. Second, it was aimed to test the feasibility of including data from parents and child care workers in early ASD screening.

METHODS

The study had two phases: translation and cultural adaptation and screening within a childcare setting. The Ethics Committee of Clinic for Neurology and Psychiatry for Children and Youth Belgrade approved the study.

Instruments

Modified Checklist for Autism in Toddlers – Revised (M-CHAT-R). The M-CHAT-R is the first part of a two-step ASD screener with 20 items scored as Yes/No [9]. The total score of ≥ 2 positive items might indicate a child at high risk of developing ASD, although there are several scoring options. For the child with ≥ 2 score, it is suggested to complete the second part, the follow-up scale.

Quantitative Checklist for Autism in Toddlers (Q-CHAT). The Q-CHAT is an

ASD screener with 25 items scored using a 5-point scale of frequency, with scores ranging from 0 to 4 [10]. Half the items were reverse-scored. The scores from all items are summed to obtain a total Q-CHAT score, higher scores indicative of more autistic traits. There are some data indicating that the Q-CHAT total score of ≥ 37 is indicative that that child is at high risk of developing ASD.

Infant-Toddler Checklist (ITC). The ITC is an ASD screener with 24 items with three to five choices about developmental milestones of social communication. The ITC is a standardized tool that, in addition to screening cutoffs, has standard scores at monthly intervals from 6 to 24 months [11].

Early Screening Autistic Traits Questionnaire (ESAT). The ESAT is an ASD screener with 14 items scored as Yes/No [12]. Children with negative answers on at least 3 of the 14 items are screen-positive and thus at high risk of developing ASD.

Checklist for Early Signs of Developmental Disorders (CESDD). The CESDD is an ASD screener intended for use by child care workers [13]. It has 25 core, plus 4 items. A preliminary cut-off score for ASD was set on 2 or more for children younger than 12 months and 4 or more items for children older than 12 months.

Translation and cultural adaptation. All instruments were translated and culturally adapted for the Serbian language following the same procedures in order to develop versions equivalent to the originals but culturally sensitive, too. Specifically, the instruments and permissions for use were obtained from the developers and copyright holders. The team for translation consisted of researchers familiar with psychological constructs and translators. Two members independently translated the instruments from English into

Serbian. From these two versions, a single form of each instrument was developed (Reconciliation I), which was then translated back into English by two independent English-Serbian translators. A single back translation was developed for every instrument (Reconciliation II) that was compared with the originals (Harmonization) by the principal author and two members not previously included. The entire process resulted in the pre-final versions that were pretested in semi-structured interviews with a group of 7 parents of children with ASD. Afterwards, an expert panel met to evaluate the content and face validity of the versions, the results of the pretesting, and the equivalence with the originals.

Procedures

For screening within a childcare setting, a one day-care center was selected. It was decided to use reports from parents and child care workers who regularly care for children aged 12–48 months. Several meetings were held with parents, child care workers, and language/speech/occupational therapists prior to the testing in order to inform all parties about the screening. Only children with parental consent obtained were included.

Parents completed the M-CHAT-R, ESAT, ITC, and Q-CHAT, while child care workers completed only the CESDD. The parents completed their set of the instruments at home. For all child care workers, a short educational course about ASD was first organized and how to complete the CESDD was instructed. It was arranged that all the children positively screened by at least one instrument should be included in a detailed psychiatric assessment.

RESULTS

For the Serbian versions of the instruments, all the items were felt to be comprehensive, precise, and relevant for assessing ASD in young children, so they were unchanged and no items were added, replaced or omitted in the versions developed.

In the second phase, out of 70 families invited to participate, data from at least one parent and a child care worker were collected for 47 children (67.1% response rate). The children were aged 28.94 months on the average ($SD = 8.39$, 53.2% boys). Total scores for all instruments and given in Table 1.

Except for the M-CHAT-R Total and CESDD Total ($r = 0.73$), all correlations between the scores were low to moderate, although statistically significant ($p < 0.05$; Table 2). Negative correlations with the ITC Total were due to different scaling options.

Considering cut-off values for the instruments, 8 (17%) children were positively screened for ASD with at least one instrument. The percentages of positively screened children with each instrument are provided in Table 3.

The absolute agreement in screening between parents and child care workers based on cut-off values was assessed by the intraclass correlation coefficient (ICC; Table 4). It was observed that the CESDD

Table 1 Total scores for all instruments

Instrument/score	N	Min	Max	M	SD
CESDD Total	47	0	23	1.45	4.17
ESET Total	47	0	3	0.57	0.68
M-CHAT-R Total	47	0	11	1.06	1.82
Q-CHAT Total	47	10	58	25.57	9.22
ITC Total	46	37	57	50.43	5.23
Social composite	46	13	26	22.09	3.07
Speech composite	46	5	14	12.24	2.46
Symbolic composite	46	12	19	16.11	1.46

Table 2 Pearson's correlations among the scores

Instrument	1	2	3	4	5
1. CESDD Total	/				
2. ESET Total	0.39	/			
3. M-CHAT-R Total	0.73	0.46	/		
4. Q-CHAT Total	0.53	0.29	0.59	/	
5. ITC Total	-0.61	-0.29	-0.52	-0.38	/

Table 3 Positive screening for ASD

Instrument	N (%)
CESDD Total	5 (10.6)
ESET Total	1 (3.1)
M-CHAT-R Total	6 (12.8)
Q-CHAT Total	2 (4.3)
ITC Total	3 (6.5)

and ITC have the highest absolute agreement ($ICC = 0.73$) for positive ASD screening, which implies that a majority of positively screened with the CESDD would be rather detected with the ITC than with the ESET, M-CHAT-R, or Q-CHAT.

All 8 children positively screened with at least one instrument were sent for a detailed clinical assessment. However, there was a report provided for only one male child in whom ASD was confirmed. All five instruments had the total score positive for ASD screening in that case. For all other children, parents rejected to take part in the final step, the clinical assessments, and provide us with information whether a clinical assessment was performed elsewhere, even though they had agreed to have a follow-up of their children.

DISCUSSION

In this study, five ASD screening instruments were translated and culturally adapted for early ASD screening among Serbian children.

The results of the pretesting phase showed that the face and content validity of each version of the instruments is satisfactory and that all the items are targeting ASD symptoms at an early stage of life in our population. However, ana-

lyzing the correlations among the scores it is indicative that the ESET, M-CHAT-R, Q-CHAT, and ITC evaluate slightly different aspects of ASD, what was also observed before [14,15]. The M-CHAT-R covers similar aspects to the CESDD.

Further analyses indicated that different numbers of children were found positive for ASD with the instruments. Eight (17%) children were positively screened for ASD with at least one instrument. All positively screened with the ESAT, Q-CHAT, or ITC were also positive with the CESDD, while not all positively screened with M-CHAT-R were detected with the CESDD. The CESDD and ITC had the highest absolute agreement in detecting positively screened individuals and all five instruments were able to detect the child with confirmed ASD in the final stage. Taken together, these findings might indicate that each of the instruments have false positive results, as already reported [14–16], and no instrument shows satisfying power in discriminating ASD from non-ASD. However, when combining the CESDD and ITC chances are possibly minimized that false positive children would be selected. On the other hand, it is also possible that when combined the M-CHAT-R and the CESDD more cases would be detected. Nevertheless, these and similar

Table 4 Absolute agreement in screening between parents and child care workers

	ICC*
CESDD vs. ESET	0.31
CESDD vs. M-CHAT-R	0.49
CESDD vs. Q-CHAT	0.55
CESDD vs. ITC	0.73

* *Intraclass correlation coefficient*

assumptions should be further tested when specificity and sensitivity was developed for each instrument.

Finally, the present study showed that it is feasible to include reports from parents and child care workers when early screening for ASD and there is an added value of combining reports from the two [13]. However, there are several challenges that should be considered. First, the response rates could be low for screening, thus additional measures should be taken to include more parents. The same applies for the steps after the screening, because the greatest majority of parents of the children with positive ASD screening failed to participate or

provide information about detailed clinical assessments. Third, there is a high risk of false positive results, thus combining two or more instruments or using follow-up measures would be necessary.

Future work should consider testing the psychometric properties of the instruments, especially specificity and sensitivity, in larger samples of young children, considering different settings (e.g., pediatricians) and including different groups of children (e.g., age groups or children at high risk for ASD). In addition, specific age and gender norms for the Serbian versions should be developed in order to minimize false results of early ASD screening.

RANI SKRINING AUTISTIČNOG SPEKTRA POREMEĆAJA U SRBIJI: PILOT STUDIJA SKRINING INSTRUMENATA ZA RODITELJE I VASPITAČE

Duško Stupar¹

Aneta Lakić¹

Jasna Jančić¹

Tijana Antin-Pavlović²

Jasmina Marković³

Miroslava Joksimović³

Dubravka Kobac³

Tanja Matić³

Petar Cvetković³

Lidija Hutović³

Nataša Srećković⁴

Dejan Stevanović^{1*}

Kratak sadržaj

Uvod: Rana dijagnoza poremećaja autističnog spektra obezbeđuje započinjanje ranih intervencija kojim se mogu unaprediti razvoj i akademска postignuća ove dece. U tom smislu je rani skrining od velikog značaja.

Cilj: Ova studija imala je dva cilja. Prvi cilj bio je da se prevedu na srpski jezik pet skrining upitnika za poremećaj autističnog spektra i to: Modifikovani test za autizam kod male dece – Revidirana verzija, (M-CHAT-R), Kvantitativni test za autizam kod male dece (Q-CHAT), Test za malu decu (ITC) i Upitnik ranog skrinininga na autistične osobine (ESAT) za roditelje i Lista ranih znakova razvojnih poremećaja (CESDD) za vaspitače. Drugi cilj bio je da se testira izvodljivost ranog skrinininga upotrebom podataka od vaspitača koji brinu u vrtićima o maloj deci (jaslena grupa).

Metode: Proces prevoda i kulturološke adaptacije uključivao je standardizovan prevod sa Engleskog na Srpski i obrnuto, uz pilot testiranje svih verzija. Jedan vrtić je bio uključen u process skrinininga. Podaci od najmanje jednog roditelja i vaspitača su prikupljeni za 47 deteta uzrasta 28.94 meseci u proseku ($SD = 8.39$).

Rezultati: Pregledna i sadržajna validnost svih prevoda upitnika su zadovoljavajuće. Povezanost između skorova pokazala je da ESET, M-CHAT-R, Q-CHAT, i ITC procenjuju delimično različite aspekte poremećaja autističnog spectra. M-CHAT meri slične aspekte kao CESDD. Osam (17%) deteta imalo je pozitivne skorove za poremećaj na najmanje jednom upitniku. Svi koji su imali pozitivne skorove na ESAT, Q-CHAT ili ITC takođe su imali pozitivne skorove i na CESDD, dok nisu svi oni sa pozitivnim skorom na M-CHAT-R imali pozitivne skorove na CESDD. Sva pet upitnika mogla su da detektuju dete koje je imalo potvrđenu dijagnozu poremećaja u poslednjoj fazi - klinička procena.

Zaključci: U našoj populaciji, sva pet upitnika mere simptome poremećaja autističnog spektra u ranoj fazi. Pokazana je visoka izvodljivost ranog skrinininga upotrebom podataka od vaspitača koji brinu u vrtićima o maloj deci i postoji dodata vrednost kada se komбинuju podaci od obe grupe.

Ključne reči: mala deca; autizam; skrining; upitnici; vrtić.

1 Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i mlade, Beograd, Srbija

2 Ambulanta za dečiju psihijatriju "Dr Selaković", Beograd, Srbija

3 Vrtić „Čika Jova Zmaj“, Voždovac, Beograd, Srbija

4 Udruženje za napredak mentalnog zdravlja, Beograd, Srbija

References

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013.
2. Eldevik S, Hastings RP, Hughes JC, Jahr E, Eikeseth S, Cross S. Meta-analysis of early intensive behavioral intervention for children with autism. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2009 May 19;38(3):439-50.
3. Salomone E, Beranová Š, Bonnet-Brilhault F, Lauritsen MB, Budisteanu M, Buitelaar J, Canal-Bedia R, Felhosi G, Fletcher-Watson S, Freitag C, Fuentes J. Use of early intervention for young children with autism spectrum disorder across Europe. *Autism* 2016;20(2):233-49.
4. Zwaigenbaum L, Bauman ML, Stone WL, Yirmiya N, Estes A, Hansen RL, McPartland JC, Natowicz MR, Choueiri R, Fein D, Kasari C. Early identification of autism spectrum disorder: recommendations for practice and research. *Pediatrics*. 2015 Oct 1;136(S1):S10-40.
5. Zwaigenbaum L, Bauman ML, Choueiri R, Kasari C, Carter A, Granpeesheh D, Mailloux Z, Roley SS, Wagner S, Fein D, Pierce K. Early intervention for children with autism spectrum disorder under 3 years of age: recommendations for practice and research. *Pediatrics*. 2015 Oct 1;136(Supplement 1):S60-81.
6. García-Primo P, Hellendoorn A, Charman T, Roeyers H, Dereu M, Roge B, Baduel S, Muratori F, Narzisi A, Van Daalen E, Moilanen I. Screening for autism spectrum disorders: state of the art in Europe. *European child & adolescent psychiatry*. 2014, 1;23(11):1005-21.
7. McConachie H, Parr JR, Glod M, Hanratty J, Livingstone N, Oono IP, et al. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. *Health Technology Assessment*. 2015;19. doi: 10.3310/hta19410.
8. Glumbić N1, Brojčin B. Factor structure of the Serbian version of the Children's Communication Checklist-2. *Res Dev Disabil*. 2012;33(5):1352-9.
9. Robins DL, Fein D, Barton M. Modified checklist for autism in toddlers, revised, with follow-up (M-CHAT-R/F) TM.
10. Allison C, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Charman T, Richler J. The Quantitative Checklist for Autism in Toddlers (Q-CHAT): Psychometric Properties. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2008; 38:1414-1425.
11. Wetherby AM, Allen L, Cleary J, Kublin K, Goldstein H. Validity and reliability of the communication and symbolic behavior scales developmental profile with very young children. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2002 Dec 1;45(6):1202-18.
12. Swinkels SH, Dietz C, van Daalen E, Kerkhof IH, van Engeland H, Buitelaar JK. Screening for autistic spectrum in children aged 14 to 15 months. I: the development of the Early Screening of Autistic Traits Questionnaire (ESAT). *Journal of autism and developmental disorders*. 2006 Aug 1;36(6):723-32.
13. Dereu M, Warreyn P, Raymaekers R, Meirschaut M, Pattyn G, Schietecatte I, Roeyers H. Screening for autism spectrum disorders in Flemish day-care centres with the checklist for early signs of developmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2010 Oct 1;40(10):1247-58.
14. Oosterling IJ, Swinkels SH, van der Gaag RJ, Visser JC, Dietz C, Buitelaar JK. Comparative analysis of three screening instruments for autism spectrum disorder in toddlers at high risk. *Journal of autism and developmental disorders*. 2009 Jun 1;39(6):897-909.

15. Beuker KT, Schijfberg S, Lie KK, Swinkels S, Rommelse NN, Buitelaar JK. ESAT and M-CHAT as screening instruments for autism spectrum disorders at 18 months in the general population: issues of overlap and association with clinical referrals. European child & adolescent psychiatry. 2014 Nov 1;23(11):1081-91.
16. Dereu M, Roeyers H, Raymaekers R, Meirsschaut M, Warreyn P. How useful are screening instruments for toddlers to predict outcome at age 4? General development, language skills, and symptom severity in children with a false positive screen for autism spectrum disorder. European child & adolescent psychiatry. 2012 Oct 1;21(10):541-51.

Disclosure and contact

Dejan Stevanovic received permissions to use the instruments. None of the authors had conflict of interest.

Dejan Stevanovic,
Clinic for Neurology and Psychiatry
for Children and Youth,
Dr. Subotic 6a, 11000 Belgrade, Serbia,
Email: dejanstevanovic@eunet.rs
Mob: +381 62 55 1979

THE SERBIAN VERSION OF THE GERIATRIC DEPRESSION SCALE: RELIABILITY, VALIDITY AND PSYCHOMETRIC FEATURES AMONG THE DEPRESSED AND NON-DEPRESSED ELDERLY

Dragan Stolić¹

Jelena Jović²

Zoran Bukumiric³

Nemanja Rančić⁴

Marina Stolić¹

Dragana Ignjatović-Ristić^{1,5}

UDK: 616.89.454-053.9

- 1 University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Kragujevac, Serbia;
- 2 University of Prishtina – Kosovska Mitrovica, School of Medicine, Department of Preventive Medicine, Kosovska Mitrovica, Serbia;
- 3 University of Belgrade, School of Medicine, Institute of Medical Statistics and Informatics, Belgrade, Serbia;
- 4 University of Defense, Medical Faculty, Centre for Clinical Pharmacology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia
- 5 University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Summary

Introduction: The symptoms of depression which are clinically significant are present among 8 to 16% of older adult population. More than 20 years ago the 30-item Geriatric Depression Scale (GDS-30) was developed. The 15-item GDS-15 is derived from the 30-item GDS and it is one of the most widely used instruments for screening for depression among older adults.

Objective: The aim of the study was to evaluate reliability, validity and the factor structure of the GDS-15 among Serbian elderly population.

Method: Two hundred and forty nine subjects aged 65 and over participated in the study.

Results: The GDS-15 scale was found to have high internal consistency with Cronbach's alpha=0.935, which means that the reliability of the scale is good. The coefficient of test-retest reliability was 0.95. Principal Components Analysis produced 4 factors within the depressed group. The first factor accounted for 36.7% of the variance, the second, third, and fourth accounted for additional variability of 7.8, 7.0, and 6.7%, respectively, accounted for the explanation of 58.2% of the total variance. The score level 3 was found to be the best cut-off point for GDS-15 with sensitivity 87.6 and specificity 87.5. Ranging from 4 to 7, the cut-off scale was also well discriminative. Taking our results and data from the previous research into consideration, our suggestion for the optimal cut-off value is 4.

Conclusion: We can conclude that our results are very similar to the research that has been conducted in other countries so far, and that the results satisfy all the criteria of successful validation. The Serbian version of the GDS will be helpful for screening and treating depressive disorders among this population.

Keywords: Geriatric Depression Scale (GDS-15); Geriatric Depression; validation; elderly population

INTRODUCTION

The major depressive disorder occurs among up to 5% of community-dwelling older adults. The symptoms of depression which are clinically significant as after critical care hospitalizations where the rates are 37% [3–6].

People aged over 60 years, who are often unable to contact their doctor because of co-existing diseases, live alone and in social isolation, therefore there is no one who can recognize symptoms of their depression. The symptoms of the co-existing medical illness, cognitive dysfunction or both may conceal the first symptoms of depression. These things make depression among older people often unrecognized. It is especially important to emphasize that depressed older adults are at an increased risk of suicide. [4,5,7].

More than 20 years ago the 30-item Geriatric Depression Scale (GDS-30) was developed as a self-report instrument for screening for clinical depression among the elderly population. As the GDS was created for the elderly, the items were particularly created to reflect and detect the characteristics of depression among the elderly. The 15-item GDS-15 is derived from the 30-item GDS [8–9] and is one of the most widely used instruments for screening for depression among older adults [10]. The authors of the original studies did not recommend a clear cut-off value for the 15- and the 30-item versions of the GDS. The GDS may be used with healthy, medically ill and mild to moderately cognitively impaired older adults. [11]. The GDS-15 has been translated into 11 languages and validated in Brazil [4], China [12], the UK [13], the

Netherlands [14], Malaysia [15], etc. In these studies of the GDS-15, the cut-off value of 5 (six studies) or 6 (seven studies) was most frequently used. The lowest cut-off value of 3 was reported among primary care patients [16], and the highest cut-off value of 10 was reported for the slightly modified Mandarin version [17] among primary care patients, and then four studies reported a cut-off value of 7 [18–19]. This is the first validation study of the Geriatric Depression Scale in Serbian language.

AIM

The aim of the study was to evaluate reliability, validity and factor structure of the GDS-15 among Serbian elderly population.

METHOD

The study was conducted at the Psychiatric Ward of the Clinical Centre “Kragujevac” in Serbia. The Clinical Centre in Kragujevac accommodates the need of the population of approximately 2 million people. There are 1.300 beds in this university hospital where 50,000 inpatients are annually admitted, and 400.000 are examined. All patients were of Serbian origin from the same “region of Šumadija”. This region was chosen because one third of the population of Serbia’s inhabitants includes 23.68% of people over the age of 60 [20].

The first step was to translate the GDS-15 into Serbian. In the translation from English to Serbian, the person who translated the GDS was a native Serbian speaker, whereas the person who translated from Serbian to English was a native En-

glish speaker. All GDS-15 items proved to be easily translatable and no problems emerged during the translation procedure. Both versions of the GDS-15 scale (the original English and the new Serbian version) are shown in the appendix.

After that, two groups were formed: depressed and non-depressed subjects. The diagnosis of depression was reached by the consensus of two psychiatrists with experience in the field of the old age psychiatry. Depressed patients fulfilled MDD criteria according to ICD 10 [21], for at least 2 weeks. The control group consisted of individuals who did not meet criteria for major depressive disorder. Patients from the control group were recruited from the general population. Healthy subjects of the control group were recruited from the sub-population of the retired and employed individuals, with different vocations, residing in urban or rural areas that fulfilled the inclusion criteria. All subjects of the control group live in the region of Šumadija and they were directly invited to participate in the study according to their characteristics that could be matched with the study group.

The ethical approval was obtained from the local ethics committee. The written informed consent was obtained from all participants.

As previously mentioned, the longer version GDS-30 was shortened to GDS - 15 for easier use and better acceptability [22,23,24], and shows the strongest correlation with depressive symptoms. Respondents were asked to indicate whether they have experienced the symptoms described during the past week using the yes/no format (rated 1 or 0). Out of 15 items, 10 indicated the presence of depression when their answers were positive,

while the rest (question number 1, 5, 7, 11, 13) indicated depression when their answers were negative. [25].

The subjects completed the social-demographic query (gender, age, marital status). All of them went through a detailed neuropsychological and psychometric assessment which included the Mini-Mental State Examination (MMSE). Earlier researches showed that the involvement of subjects with cognitive deficiency had considerable gaps as well as the fact that the precision of GDS scale is in this case lower. Thus, subjects with Mini-Mental State score lower than 14 were excluded from the study sample. [26,27,28,29].

Participants also completed the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) [30] as well as the Beck Depression Inventory version I (BDI-I) [31,32].

The complete statistical analysis was performed using the computer program IBM SPSS Statistics 19.0. All continuous variables (age, scores of scales) are shown in the form of the mean \pm standard deviation, while the categorical variables (gender, marital status) are shown with the percentage of certain category frequency. The correlation between the two continuous variables was examined by Pearson linear correlation or Spearman rank correlation.

Cronbach's alpha, split-half and test-retest methods of reliability were used. For the evaluation of the validity of this scale, the Varimax Normalized Rotation was applied and the criterion for the number of the extracted components was Eigenvalue > 1 . The factor loading of 0.4 or greater was considered.

To assess the GDS-15 measure characteristics, the scale's sensitivity, specificity

and discrimination capacity were determined by the use of the Receiver Operator Characteristic Curve 12 (ROC). ROC was generated to visualize the sensitivity and specificity of depression scores.

RESULTS

The study sample was composed of 249 aged 65 and over, who signed the consent. Out of those subjects, one hundred and two were depressed (63 females and 29 males) and one hundred and forty seven were non-depressed (86 females and 61 males).

The difference of average age and frequency of marital status and gender between both groups was not statistically significant (Table 1).

The GDS-15 scale was found to have high internal consistency with Cronbach's alpha=0.935, which means that the reliability of the scale is good. The coefficient of test-retest reliability was 0.95.

Principal Components Analysis produced 4 factors within the depressed group. The first factor accounted for 36,7% of the variance, the second, third, and fourth accounted for additional variability of 7,8, 7,0, and 6,7%, respectively, accounted for the explanation of 58,2% of the total variance (Table 2). The values of Cronbach's alpha for these four factors were 0.871. The first factor could be described as a depressive thought content factor (cognitive factor) and was the best factor out of the analyses of four factors. The second factor could be described as a depressed mood factor, the third one was concerned with social isolation and functioning and the fourth one was con-

cerned with feelings of helplessness and fear of the future (Table 2).

Considering criterion validity, GDS mean scores were compared between the depressed (9.63 ± 4.22) and the non-depressed (1.50 ± 1.44) groups, and there was a statistically significant difference ($p < 0.001$) (Table 3). There is also a significant statistical difference among all questions on the GDS between the subject groups. There is a significant statistical difference among total scores on the MMSE, BDI and HAMD between the subject groups.

We have found the Pearson correlation coefficient between GDS-15 and the scores of other instruments (BDI and HAMD) in the total sample. Moreover, we found a very strong positive correlation between GDS-15 and BDI ($r = 0.86$; $p < 0.05$) and HAMD ($r = 0.86$; $p < 0.05$).

The score level 3 was found to be the best cut-off point for GDS-15 with Sensitivity 87,6 and Specificity 87,5 (Table 4 and Graph 1). Ranging from 4 to 7, the cut-off scale was also discriminative.

DISCUSSION

Using different statistical methods to evaluate reliability and validity, the results of previous researches showed that the GDS has excellent properties as an instrument to screen and measure depression among the elderly.

Using the factor analysis, we have found a 4-factor solution that explains 58,2% of the total variance. The first factor had the highest correlation with depression and accounted for nearly 50% of the variance in the model (Eigenvalue > 1). The main factorial weight of the

component 1, is given by items 2, 3, 4, 5, 12 and 14, and this component can be described as a factor of depressive mood. This result is similar to the results from other studies, i.e. to those conducted in Greece [26]. However, a five-factor solution is also reported (depressed mood, lack of energy, euthymic mood, agitation and social isolation), explaining 42.9% of the total variance [22]. This finding is also similar to the one which is the result of the current study. However, this sort of analysis differs greatly from the results gained from the research conducted among the elderly in China [33]. These results are not surprising considering the cultural and social differences between the countries.

The component of depressive mood gains most factorial weight from the questions 4, 2 and 14, and then from questions 12, 3 and 5. These results coincide with the fact that pension and worsening of one's health are followed by the lack of general activity, the loss of will for everyday activities, difficulties in making new friends that lead to greater social isolation and the loss of the quality of life. That leads to depressive symptoms.

Cronbach's alpha obtained in the present study is compatible with a large number of depression rating scales currently available for the use in clinical and research settings. Also, the high value of the coefficient test-retest reliability (0.95) is consistent with previous studies [34].

Our results showed a strong positive correlation between BDI and GDS-15 mean scores and between HAMD and GDS-15 mean scores within the whole sample [35]. HAMD and BDI scales were previously standardized in Serbia. Follo-

wing the trends of the recent research, all the participants answered the questions of both scales and our results show a strong positive correlation between the results of these scales and the GDS-15 scale. That confirms that GDS-15 is a good instrument for measurement.

We found intriguing results during the evaluation of the optimal cut-off score. The best discriminative value which is determined within the whole sample is the cut-off value over 3. In regard to those values, the added values of sensitivity ($Sn=87.6$) and specificity ($Sp=87.5$) are the highest ones and equal 175.1. However, the cut-off scale was also very discriminative for values ranging from 4 to 7. If our results and data from the previous research are taken into consideration, our suggestion for the optimal cut-off value is 4. This cut-off score separates depressed from non-depressed patients. Patients with scores above 4 are depressed.

Similar results were obtained in the research conducted among primary care patients where an optimal cut-off of 3 was found [16], suggesting an optimal cut-off score for GDS-15 of 2/3, and their results were similar to those found in our study. The German version manifests both Sn and Sp approximately 70% and its use is recommended by German 'Geriatric Assessment Working Group' [36]. In the Greek study, the score of 6/7 on the GDS-15 was found to be the optimal cut-off point for diagnosing depression among elderly Greek population with a sensitivity of 92.23 and specificity of 95.24. Kostas et al. suggest that the main reason is the difference between Greek population and Anglo-Saxon populations in symptomatology [25]. According to some Greek

psychiatrist these populations have higher tendency to express inner feelings so this may lead to a necessity for a higher cut-off level when depression is diagnosed [37,38]. In our research we did not use specific instruments that could scientifically confirm our assertion that the difference in the optimal cut-off point is a consequence of cultural and social differences, i.e. this assertion is not just an assumption, which in any case should be proved by additional researches.

Our results should be interpreted within the context of some possible limitations as well as benefits. Firstly, in comparison to some studies [39], the number of respondents is small. The scale itself has its shortcomings. The GDS cannot be a replacement for the diagnostic interview performed by mental health professionals. It does not evaluate suicidal affinities. However, one of the major advantages of the present study was the use of a well-balanced, naturalistic, clinical sample. It also met the limitations of some previous studies [14,16] and included a control group consisted of healthy individuals.

CONCLUSION

In the end, our study showed similar results to the studies conducted in other countries. In addition, it is important to note that GDS satisfies all the criteria of successful validation among Serbian population. The Serbian version of the GDS will be helpful for screening and treating depressive disorders within this population. Moreover, the practical use of GDS goes beyond the psychiatric setting. We hope that in the future this scale may help early diagnosis of latent depression among elderly patients especially within primary care settings since many avoid seeing psychiatrists either because of a perceived stigma or due to failure to recognize the type of the needed help. Since GDS is an easily applicable, short and reliable instrument, which is defined particularly for geriatric population, it also enables physicians with specialties other than psychiatry to assess depressive symptoms among particularly vulnerable population in inpatient settings (orthopedia, cardiology, etc.), in targeted and precise manner.

SRPSKA VERZIJA GERIJATRIJSKE SKALE ZA PROCENU DEPRESIJE: POUZDANOST, VALIDNOST I PSIHOMETRIJSKA SVOJSTVA KOD DEPRESIVNIH I NEDEPRESIVNIH STARIH

Dragan Stolić¹

Jelena Jović²

Zoran Bukumirić³

Nemanja Rančić⁴

Marina Stolić¹

Dragana Ignjatović-Ristić^{1,5}

Kratak sadržaj

Uvod: U populaciji starih 8-16 % ima simptome depresije. Skala za procenu depresije kod starih, verzija od 30 pitanja (GDS-30) je konstruisana pre više od 20 godina. Verzija od 15 pitanja (GDS-15) izvedena je iz verzije od 30 pitanja, i jedan je od najčešće korišćenih instrumenata za skrining depresije kod starih.

Cilj: Cilj studije je bio da se utvrди pouzdanost, validnost i faktorska struktura GDS-15 skale.

Metod rada: Dve stotine četrdeset ispitanika starosti 65 i više godine je učestvovalo u studiji.

Rezultati: GDS-15 skala ima visoku unutrasnju konzistenciju sa Kronbah alfa =0,935, što znači da je pouzdanost skale dobra. Test - retest koeficijent je bio 0,95. Višefaktorska analiza pokazala je 4 faktora u grupi depresivnih. Prvi faktor objašnjava 36,7% varijanse, drugi, treći i četvrti objašnjavaju 7,8, 7,0, i 6,7%, što ukupno čini objašnjenje 58,2% ukupne varijanse. Skor 3 se pokazao kao najbolja cut-off tačka za GDS-15 sa senzitivnošću 87,6 i specifičnošću 87,5. Međutim i skorovi od 4 do 7, kao cut-off tačke su se pokazali dobro diskriminativnim. Ako uzmemos u obzir naše rezultate I rezultate dosadašnjih istraživanja naš je predlog da cut-off tačka bude na 4.

Zaključak: Naši rezultati u skladu su sa rezultatima dosadašnjih sličnih istraživanja, sprovedenih u drugim državama. Kao takvi zadovoljavaju sve kriterijume uspešne validacije. Smatramo da će srpska verzija GDS-15 skale biti od pomoći za skrining i lečenje depresivnih poremećaja u ovoj populaciji.

Ključne reči: Geriatric Depression Scale (GDS-15); depresija kod starih; validacija; stari

- 1 Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac, Srbija;
- 2 Univerzitet u Prištini – Kosovska Mitrovica, Medicinski fakultet, Katedra za preventivnu medicine, Kosovska Mitrovica, Srbija;
- 3 Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Beograd, Srbija;
- 4 Univerzitet odbrane, Medicinski fakultet, Centar za kliničku farmakologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija;
- 5 Klinika za psihijatriju, Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac, Srbija;

Appendix. Geriatric Depression Scale – the original English and the new Serbian version (Answer: Yes = 0; No = 1)

No.	Questions
1	Da li ste zadovoljni svojim životom? Are you basically satisfied with your life?
2	Da li ste odustali od mnogih aktivnosti i interesovanja? Have you dropped many of your activities and interests?
3	Da li osećate da je vaš život prazan? Do you feel that your life is empty?
4	Da li vam je često dosadno? Do you often get bored?
5	Da li ste uglavnom dobro raspoloženi? Are you in good spirits most of the time?
6	Da li se plaštite da će vam se dogoditi nešto loše? Are you afraid that something bad is going to happen to you?
7	Da li se osećate srećnim većinu vremena? Do you feel happy most of the time?
8	Da li se često osećate bespomoćnim? Do you often feel helpless?
9	Da li više volite da ostanete kod kuće nego da izlazite i radite nove stvari? Do you prefer to stay at home rather than go out and do new things?
10	Da li smatrate da imate više teškoća sa pamćenjem nego drugi? Do you feel you have more problems with your memory than most?
11	Da li mislite da je divno živeti danas? Do you think it is wonderful to be alive now?
12	Da li se sada osećate prilično beskorisno? Do you feel pretty worthless the way you are now?
13	Da li se osećate kao da ste puni energije? Do you feel full of energy?
14	Da li smatrate svoju situaciju beznadežnom? Do you feel that your situation is hopeless?
15	Da li mislite da većina ljudi ima više sreće od vas? Do you think that most people are better than you are?

Demographic features		Number (%)		p
		Depressed subjects	Control subjects	
Gender	Male	39 (38)	61 (42)	0.61
	Female	63 (62)	86 (58)	
Marital status	Unmarried	59 (59) ^a 05 (71)		0.13
	Married/partner	2 (2)	2 (1)	
	Single	12 (12)		
	Relict	27 (27)	39 (27)	
Age, M±SD (years)		71.6±5.3	70.4±6.1	0.11
MMSE, $\bar{x} \pm \text{sd}$		24.7 ± 4.6	27.4 ± 3.9	<0.001

	Component			
	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4
GDS_01	0.09	0.72	0.24	0.30
GDS_02	0.62	0.45	0.25	-0.02
GDS_03	0.57	0.45	0.03	0.12
GDS_04	0.74	0.01	0.17	-0.01
GDS_05	0.55	0.03	0.45	0.32
GDS_06	-0.07	0.00	0.28	0.68
GDS_07	0.32	0.31	0.51	0.32
GDS_08	0.28	0.22	0.49	0.35
GDS_09	-0.10	0.44	0.70	-0.07
GDS_10	0.28	-0.04	0.66	0.14
GDS_11	0.15	0.57	0.13	0.39
GDS_12	0.58	0.30	0.46	0.02
GDS_13	0.27	0.66	0.09	-0.09
GDS_14	0.62	0.23	0.04	0.30
GDS_15	0.39	0.29	-0.11	0.65
Variance Explained (%)	36.7	7.8	7.0	6.7
Total Variance Explained (%)				58.2

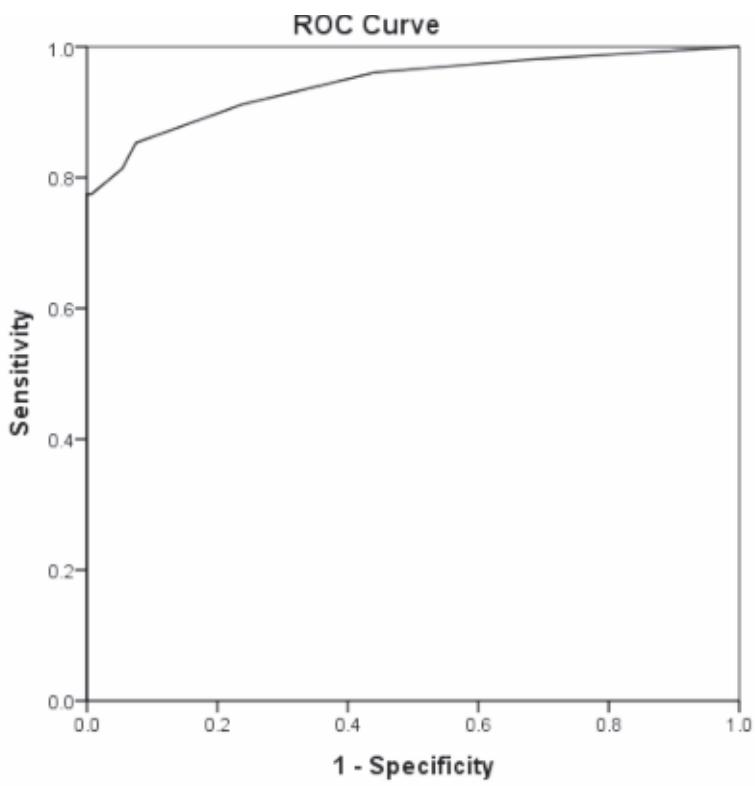
Factor 1 – The first factor could be described as a depressive thought content factor (cognitive factor); Factor 2 – The second factor as a depressed mood factor; Factor 3 – The third one is concerned with social isolation and functioning; Factor 4 – The fourth one is concerned with feelings of helplessness and fear of the future

Table 3. Means and standard deviations of all scale scores in two diagnostic groups

	Depressed subjects		Control subjects		p values
	Mean	SD	Mean	SD	
GDS total score	9.63	4.22	1.50	1.44	<0.001
GDS item 1	0.61	0.49	0.05	0.21	<0.001
GDS item 2	0.72	0.45	0.10	0.30	<0.001
GDS item 3	0.75	0.43	0.02	0.14	<0.001
GDS item 4	0.64	0.48	0.15	0.36	<0.001
GDS item 5	0.71	0.46	0.03	0.18	<0.001
GDS item 6	0.50	0.50	0.01	0.08	<0.001
GDS item 7	0.67	0.47	0.02	0.14	<0.001
GDS item 8	0.71	0.46	0.06	0.24	<0.001
GDS item 9	0.75	0.43	0.48	0.50	<0.001
GDS item 10	0.48	0.50	0.03	0.16	<0.001
GDS item 11	0.61	0.49	0.06	0.24	<0.001
GDS item 12	0.63	0.49	0.03	0.18	<0.001
GDS item 13	0.76	0.43	0.36	0.48	<0.001
GDS item 14	0.44	0.50	0.00	0.00	<0.001
GDS item 15	0.66	0.48	0.09	0.28	<0.001
BDI total score	15.79	7.48	3.44	2.84	<0.001
HAMD 17 total score	12.92	4.96	2.97	2.66	<0.001

Table 4. Sensitivity and Specificity in various score levels of GDS regarding the total sample (the results were showed from the ROC analyses)

Cut-off	Sensitivity	Specificity
>1	96.6	51.9
>2	92.1	71.3
>3	87.6	87.5
>4	84.3	90.0
>5	79.8	94.4
>6	79.8	95.0
>7	75.3	95.0
>8	70.8	95.0
>9	60.7	95.6
>10	53.9	95.6



Diagonal segments are produced by ties.

Graph 1. ROC Curve for various cut-off levels of GDS-15 scale

References:

1. Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:249-65. PubMed PMID:12634292
2. Lyness JM, Caine ED, King DA, Cox C, Yoediono Z. Psychiatric disorders in older primary care patients. *J Gen Intern Med* 1999;14:249-54. PubMed PMID:10203638
3. Jackson JC, Pandharipande PP, Girard TD, et al. Depression, post-traumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAIN-ICU study: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med* 2014;2:369-79. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70051-7; PubMed PMID: 24815803
4. Taylor WD. Clinical practice. Depression in the elderly. *The New England Journal of Medicine*, 2014;371(13):1228-36. doi: 10.1056/NEJMcp1402180. PubMed PMID:25251617
5. Milašinović G, editor. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje lečenje depresije. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; 2011.
6. Almeida, O.P. and Almeida S.A. Short versions of the Geriatric Depression Scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1999 Oct;14(10):858-65. Doi: 10.1002/(SICI)1099-1166(199910)14:10<858::AID-GPS35>3.0.CO;2-8. PubMed PMID: 10521885.
7. Pouget, R., Yersin, B., Wietlisbach, V., Bu mand, B. and Büla, C.J.(2000) Depressed mood in a cohort of elderly medical inpatients: prevalence, clinical correlates and recognition rate. *Aging (Milano)* , 2000 Aug;12(4):301-7. PubMed PMID: 11073350.
8. Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L., Lum, O., Huang, V., Adey, M. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*. 1982-1983;17(1):37-49. PubMed PMID: 7183759.
9. Brink TL, Yesavage JA, Lum O, Heersema P, Adey M, Rose TL. Screening tests for geriatric depression. *Clin Gerontologist*. 1982-1983;17(1):37-49. PubMed PMID: 7183759.
10. Sheikh, J.I., Yesavage, J.A., Brooks, J.O. 3d, Friedman L., Gratzinger, P., Hill, R.D. et al. Proposed factor structure of the Geriatric Depression Scale. *International Psychogeriatrics* 1991 Spring;3(1):23-8. doi: <http://dx.doi.org.proxy.kobson.nb.rs:2048/10.1017/S1041610291000480>. PubMed PMID: 1863703.
11. Kurlowicz L. The Geriatric Depression Scale (GDS). *Dermatology Nursing*, 6, 14 <http://www.medscape.com/viewarticle/447735>.
12. Boey, K.W. The use of GDS-15 among the older adults in Beijing. *Clinical Gerontologist*. 2000; (21): 49–60. Doi:10.1300/J018v21n02_05.
13. Arthur, A., Jagger, C., Lindesay, J., Graham, C. and Clarke, M. Using an annual over-75 health check to screen for depression: validation of the short Geriatric Depression Scale (GDS15) within general practice. *Interantional Journal of Geriatric Psychiatry*. 1999; (14): 431–39.
14. De Craen, A.J., Heeren, T.J. and Gussekloo J. (2003). Accuracy of the 15-item geriatric depression scale (GDS-15) in a community sample of the oldest old. *Interantional Journal of Geriatric Psychiatry*. 2003 Jan;18(1):63-6. Doi:10.1002/gps.773. PubMed PMID: 12497557.
15. Teh EE. Validation of Malay version of Geriatric Depression Scale among elderly inpatient. 2004; Available from: URL: <http://www.priory.com/psych/MalayGDS.htm>
16. Van Marwijk, H.W., Wallace, P., De Bock, G.H., Hermans, J., Kaptein, A.A. and Mulder, J.D. Evaluation of the feasibility, reliability and diagnostic value of shortened versions of the geriatric depression scale. *British Journal of General Practice*. 1995 Apr;45(393):195-9. PubMed PMID: 7612321.

17. Lam, C.K., Lim, P.P., Low, B.L., Nq, L.L., Chiam, P.C. and Sahadevan S. Depression in dementia: a comparative and validation study of four brief scales in the elderly Chinese. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2004 May;19(5):422-8. Doi: 10.1002/gps.1098. PubMed PMID: 15156543.
18. Cwikel, J. and Ritchie, K. Screening for depression among the elderly in Israel: an assessment of the Short Geriatric Depression Scale (S-GDS). *Israel Journal of medical sciences*. 1989 Mar;25(3):131-7. PubMed PMID: 2708013.
19. Tang, W.K., Chan, S.S., Chiu, H.F., Wong, K.S., Kwok, T.C., Mok, V. et al. Can the Geriatric Depression Scale detect poststroke depression in Chinese elderly? *Journal of Affective Disorder*. 2004 Aug;81(2):153-6. Doi:10.1016/S0165-0327(03)00163-0. PubMed PMID: 15306141.
20. Statistical office of the Republic of Serbia. Demographic Yearbook in the Republic of Serbia, 2011. Belgrade.
21. World Health Organization, The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders, Diagnostic criteria for research, Geneva, 1993.
22. Sheikh, J.I. and Yesavage, J.A. (1986). Geriatric depression scale (GDS) recent evidence and development of a shorter version. In T.L. Brink, (Eds). Clinical gerontology: a guide to assessment and intervention (pp.165–173) New York: Haworth Press.
23. Alden, D, Austin, C, Sturgeon, R. (1989) A correlation between the Geriatric Depression Scale long and short forms. *Journal of Gerontology*. 1989 Jul;44(4):P124-5. PubMed PMID: 2738314.
24. D'Ath, P, Katona, P, Mullan, E, Evans, S, Katona, C. Screening, detection and management of depression in elderly primary care attenders I: The acceptability and performance of the 15 item Geriatric Depression Scale (GDS15) and the development of short versions. *Family Practice*. 1994 Sep;11(3):260-6. PubMed PMID: 7843514.
25. Available from http://www.casenex.com/casesnet/pages/cases/aCure/Geriatric_Depression_Scale.pdf (last visit 21/12/15)
26. Fountoulakis, K.N., Tsolaki, M., Iacovides, A., Yesavage, J., O'Hara, R., Kazis, A. et al. The validation of the short form of the Geriatric Depression Scale (GDS) in Greece. *Aging (Milano)*. 1999 Dec;11(6):367-72. PubMed PMID: 10738851.
27. Folstein, M.F., Folstein, S.E. and McHugh, P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975; (3):189-98. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
28. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, (1988) Huppert FA. CAMDEX: The Cambridge examination for mental disorders of the elderly. Cambridge University Press, pp. 22.
29. Feher, E. P., Larabee, G. J., Crook, T. H., Factors attenuating the validity of a Geriatric Depression Scale in a dementia population. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1992; (40): 906-09.
30. Hamilton, M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *The British Journal of Social and clinical Psychology*. 1967 Dec;6(4):278-96. PubMed PMID: 6080235.
31. Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J. and Erbauth, J. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*. 1961;(4):53–63. Doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.
32. Ignjatović-Ristić, D., Hinić, D. and Jović, J. (2012). Evaluation of the Beck Depression Inventory in a nonclinical student sample. *West Indian Medical Journal*. 2012 Aug;61(5):489-93. PubMed PMID: 23441370.
33. Lai, D., Tong, H., Zeng, Q. and Xu, W. The factor structure of a Chinese Geriatric Depression Scale-SF: use with alone elderly Chinese in Shanghai, China. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2010 May;25(5):503-10. Doi: 10.1002/gps.2369. PubMed PMID: 19714685.

34. Malakouti, S.K., Fatollahi, P., Mirabzadeh, A., Salavati, M. and Zandi, T. (2006) Reliability, validity and factor structure of the GDS-15 in Iranian elderly. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2006 Jun;21(6):588-93. Doi:10.1002/gps.1533. PubMed PMID: 16783767.
35. Rapp SR, Parisi SA, Walsh DA, Wallace CE. Detecting depression in elderly medical inpatients. J Consult Clin Psychol. 1988 Aug;56(4):509-13. PubMed PMID: 3198807.
36. Bach, M., Nikolaus, T., Oster, P. and Schlierf G. (1995). Diagnosis of depression in the elderly. The "Geriatric Depression Scale". Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie. 1995 Jan-Feb;28(1):42-6. PubMed PMID: 7773831.
37. Iacovides, A., Maurides, T., Pitsavas, A., Ierodiakonou Ch. Clinical and Demographic Characteristics of Psychogeriatric Patients in the General Hospital. Archives of Faculty of Medicine of Aristotle University of Thessaloniki. 1992;(19):57-66.
38. Ierodiakonou Ch, The Greek Family and its Influence on Mental Illness, Psychoanalytic Psychopathology, Theory and Practice, Mastoridis Publishing House, Thessaloniki.1988; 99-108 (in Greek).
39. Bass DS, Attix DK, Phillips-Bute B, Monk TG. An efficient screening tool for preoperative depression: the Geriatric Depression Scale-Short Form. Anesth Analg. 2008 Mar;106(3):805-9. doi: 10.1213/ane.0b013e318163fa75.

ACKNOWLEDGMENTS

Hereby the authors would like to express gratitude to the Grant №175014 and 175007 of the Ministry of Science and Technological Development of The Republic Serbia, out of which this study was partially financed.

The knowledge acquired in the project Research Ethics Education in the Balkans and Black Sea Countries, Fogarty International Program helped in preparation of this article.

Jelena Jović
Rentgenova 6/19
18000 Niš, Srbija
Telephone: +381 63 401 322
E-mail: jovic.jelena@gmail.com

KARAKTERISTIKE UPOTREBE PSIHOLEPTIKA I PSIHOANALEPTIKA KOD OPŠTE POPULACIJE U SUBOTICI U PERIODU OD 2009. DO 2012.

Svetlana Stojkov¹

Dušan Đurić²

Srđan Milovanović^{3,4}

Miroslav Mitrović⁵

Vesela Radonjić⁶

UDK: 615.214.2.07:613.83 (497.11) "2009/2012"

- 1 Farmaceutska komora Srbije, Beograd, Srbija
- 2 Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija
- 3 Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija
- 4 Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija
- 5 PharmaS d.o.o. Beograd, Srbija
- 6 Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Uvod: Poremećaji raspoloženja od velikog su medicinskog, socijalnog i ekonomskog značaja. Ove bolesti se smatraju jednim od najvećih javnozdravstvenih problema, jer značajno utiču na kvalitet života pacijenata i njihovo svakodnevno funkcionisanje. Prema istraživanjima, u faktore rizika ovih obolenja spadaju i demografski faktori. Regionalna neujednačenost u stopi morbiditeta i mortaliteta uočena je i u Srbiji.

Cilj: Cilj ovog istraživanja je analiza finansijskih i kvantitativnih parametara upotrebe psiholeptika i psihoanaleptika u periodu 2009-12. na recept, realizovanih u Apoteci Subotica i poređenje sa potrošnjom ovih grupa lekova u Republici Srbiji.

Metod: Istraživanje je sprovedeno na teritoriji Grada Subotice, i obuhvatilo je podatke o izdatim lekovima na recept u Apoteci Subotica, u periodu 2009-12. Korišćena je ATC/DDD metodologija.

Rezultati: Trend upotrebe psiholeptika za posmatrani period, izraženo u DDD/1000 stanovnika/dan je negativan i u Republici i u Subotici. Prema podacima Apoteke Subotica, uočava se da je trend potrošnje posmatrane grupe lekova neujednačen, gde je najviša vrednost zabeležena 2009 godine, (95,75), potom naglo pada (2012/48,32). Oscilacije su prisutne i na nivou Srbije, s tim da nakon pada iz 2009 (119,77) u 2010 godini (77,26), vrednosti u narednim godinama rastu, a maksimum je zabeležen 2012. godine (104,51). Vrednost koeficijenta korelacije je 0,4947. U strukturi upotrebe dominiraju anksiolitici. Potrošnja psihoanaleptika je u Srbiji bila najviša tokom 2012., kada je zabeležena vrednost DDD/1000 stanovnika/dan bila 31,42, a u Subotici 12,27. Vrednost koeficijenta korelacije u upotrebi psihoanaleptika u Srbiji i Subotici je 0,884. U strukturi upotrebe psihoanaleptika, antidepresivi i u Srbiji i u Subotici predstavljaju podgrupu sa najvišim učešćem u intenzitetu upotrebe.

Zaključak: Upotreba psiholeptika i psihoanaleptika u Subotici i Srbiji nije najdirektnije korelisana. Može se prepostaviti da do razlika dolazi usled različitosti u demografskim običajima, zdravstvenim tretmanima i propisivačkim navikama, nasleđa i drugih faktora.

Ključne reči: psiholeptici, psihoanaleptici, DDD, ATC, potrošnja lekova

UVOD

Kao bolesti savremenog doba, poremećaji raspoloženja od velikog su medicinskog, socijalnog i ekonomskog značaja. Ove bolesti se smatraju jednim od najvećih javnozdravstvenih problema, jer značajno utiču na kvalitet života pacijenata i njihovo svakodnevno funkcionisanje.

Prema proceni Svetske zdravstvene organizacije [1,2], poremećaji raspoloženja su četvrti uzrok morbiditeta i smrtnosti sa tendencijom da do 2020. zauzmu drugo mesto. Predviđanje da će u budućnosti doći do rasta obolelih polazi od činjenica da su faktori rizika, poput stresa, u stalnom porastu, da dolazi do povećanja prosečne starosti stanovništva, što utiče na porast komorboditeta ovih bolesti sa hroničnim obolenjima starije populacije ali i drugih specifičnih grupa [3-4]. Kao jedan od brojnih faktora rizika obolovanja od ovih bolesti, navode se i drugi demografski faktori [5,6]. Prateći globalne smernice, mnoge zemlje, uključujući i Srbiju [7], razvile su nacinalne strategije za razvoj zaštite mentalnog zdravlja kroz zakonsku regulativu, edukaciju, međusektorsku saradnju, razvoj procedura i smernica za prevenciju i lečenje [8].

Grad Subotica nalazi se na krajnjem severu Republike Srbije. Obuhvata površinu od 1.007km² i ima 19 naselja, zauzimajući oko 1,14% teritorije Republike.

U ukupnom stanovništvu Republike, Subotica učestvuje sa oko 1,96%. Gustina stanovništva nešto je viša nego za Republiku Srbiju kao celinu. Kao jedan od osnovnih demografskih pokazatelja, pored broja stanovnika, posmatramo i očekivano trajanje života. U smislu ovog statističkog pokazatelja Subotica je neznatno ispod republičkog proseka. Podaci o broju stanovnika i očekivanom trajanju života dati su u narednoj tabeli, za Suboticu i Republiku, uporedno [9].

U posmatranom periodu i Srbija i Subotica beleže negativan trend rasta stanovništva. Subotica je od 2009 do 2012 godine izgubila 3.693 stanovnika, ili 2,62% stanovnika iz 2012 godine. Srbija je izgubila 121.730 stanovnika, ili 1,69% stanovnika iz 2012 godine. Na osnovu datih podataka primećujemo da je ovaj negativan trend izraženiji u Subotici, nego u Republici.

Tokom posmatranog perioda (2009-2012), lekovi koji su izdavani na teret Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO) su bili realizovani u državnim apotekama, gde spada i Apoteka Subotica. Kriterijumi za izdavanje lekova na teret RFZO definisani su zakonskim i podzakonskim aktima [10-12].

U strukturi posmatranih grupa lekova prema ATC klasifikaciji (anatomsko-terapijsko-hemijska klasifikacija), uočavaju

Tabela 1/Table 1: Osnovni demografski pokazatelji / Basic demographic indicators.

	2009	2010	2011	2012	
SRBIJA					
Broj stanovnika	7.320.807	7.291.436	7.258.753	7.199.077	
Očekivano trajanje života	73.73	74.01	74.22	74.74	
SUBOTICA					
Broj stanovnika	144.540	143.919	143.179	140.847	
Očekivano trajanje života	71.85	71.98	72.20	72.82	

se podgrupe lekova: u grupi psiholeptika (N05) nalaze se: antipsihotici, anksiolitici, hypnotici i sedativi; u grupi psihoanaleptika (N06) nalaze se antidepresivi, psihostimulansi i lekovi za lečenje demencije. Intenzitet u potrošnji svake podgrupe i pojedinačnih predstavnika se razlikuje i varira iz godine u godinu.

Visoka prevalencija i incidenca depresivnih i anksioznih poremećaja, zahtevaju analizu o uzrocima, uticaju demografskih faktora, prevenciji i lečenju, komorbiditetu, interakcijama kao i praćenje potrošnje lekova za saniranje simptoma ovih obolenja, na šta apeluje i Svetska zdravstvena organizacija, pružajući preporuke i smernice [13].

CILJ RADA

U ovom radu biće prikazana analiza finansijskih i kvantitativnih parametara, kao i upotrebe psiholeptika i psihoanaleptika u periodu 2009-12. izdatih na lekarski recept, i realizovanih u Apoteci Subotica. Takođe, u radu će se ukazati na karakteristike potrošnje ovih lekova na teritoriji Subotice, odnosno specifičnosti u odnosu na Srbiju.

METOD RADA

Statističko praćenje izbora i upotrebe lekova u jednoj populaciji moguće je primenom više različitih načina merenja. U radu će se analizirati finansijski podaci fokusirani na učešće posmatranih grupa lekova u ukupnoj potrošnji (u RSD i EUR).

Takođe, u radu će biti primenjena ATC/DDD metodologija preporučena od Svetske zdravstvene organizacije (SZO).

Korišćenje jedinstvene klasifikacije (ATC) i jedinstvene kvantitativne jedinice mere (DDD-definisana dnevna doza) omogućava komparaciju upotrebe lekova iz različitih farmakoterapijskih grupa i u okviru iste farmakoterapijske grupe, u vremenu i u različitim geografskim celinama, predložena je posebna statistička jedinica praćenja - definisana dnevna doza. Prednost primene ovakve statističke mere je očigledna. DDD se izuzetno retko menjaju, a promena je najčešće posledica izmene u terapijskim protokolima. Ova statistička jedinica nezavisna je od cene, veličine pakovanja, zaštićenog imena ili farmaceutskog oblika, te je prihvaćena kao najpouzdaniji i nejjednostavniji način izračunavanja potrošnje lekova u određenom vremenskom periodu.

Definisana dnevna doza je dogovorno utvrđena količina leka u upotrebi za najčešću indikaciju.

Intenzivnost upotrebe lekova u okviru neke populacije izražave se korišćenjem izvedene mere - DDD na 1000 stanovnika za jedan dan.

Kako je predmet ovog rada upotreba psiholeptika i psihoanaleptika na definisanom geografskom području (Subotica) u određenom vremenskom periodu (od 2009 do 2012 godine) i identifikacija karakteristika upotrebe ovih lekova u odnosu na širu geografsku celinu (Republika Srbija) u strogo kvantitativnom smislu, to ćemo se i u smislu definisanih dnevnih doza fokusirati samo na navedene grupe lekova.

Prilikom preračunavanja DDD u definisane dnevne doze na 1000 stanovnika za dan, koristiće se sledeća formula:

$$DDD \cdot 1000 \text{ stanovnika} \cdot \text{dan} = \frac{\text{Prodato pakovanja u mg}_{\text{godina}} * 1000}{DDD \text{ mg} * 365 * \text{broj stanovnika}_{\text{godina}}}$$

REZULTATI

Vrednost i učešće prometa psiholeptika i psihonaleptika u Republici Srbiji govori o njihovom javnozdravstvenom ali i farmakoekonomskom značaju za analizu. U pregledu finansijskih pokazatelja (RSD, EUR) u tabelama 2 i 3 prezentovani su rezultati koji se odnose na opis tržišta psihonaleptika i psiholeptika u Srbiji i Subotici, gde je dat vrednosni okvir analize.

Kretanje vrednosti tržišta lekova kao i tržišnog segmenta ispitivanih grupa lekova prikazani su u grafikonu 1 i 2.

Obradom i analizom podataka iz Apoteke Subotica, promet psiholeptika i psihonaleptika u periodu 2009-12. dat je prikaz o prometu na grafičkom prikazu 3.

Prosečna vrednost prometa posmatranih grupa lekova u Subotici se kretala

oko 55 miliona (RSD), dok su podaci za Republiku Srbiju prezentovani u grafikonu 4:

U ovom istraživanju pažnja je fokusirana na praćenje obrazaca upotrebe posmatranih grupa lekova, u smislu preporuka Svetske zdravstvene organizacije - prema definisanim dnevnim dozama (DDD) na 1000 stanovnika na dan, čime se postiže znatno viši nivo uporedivosti podataka, mogućnosti tačnosti analize i na njoj baziranih projekcija.

U tabeli 4 dat je tabelarni prikaz upotrebe lekova iz grupe psiholeptika, za period od 2009 do 2012 godine, u Srbiji i Subotici uporedno.

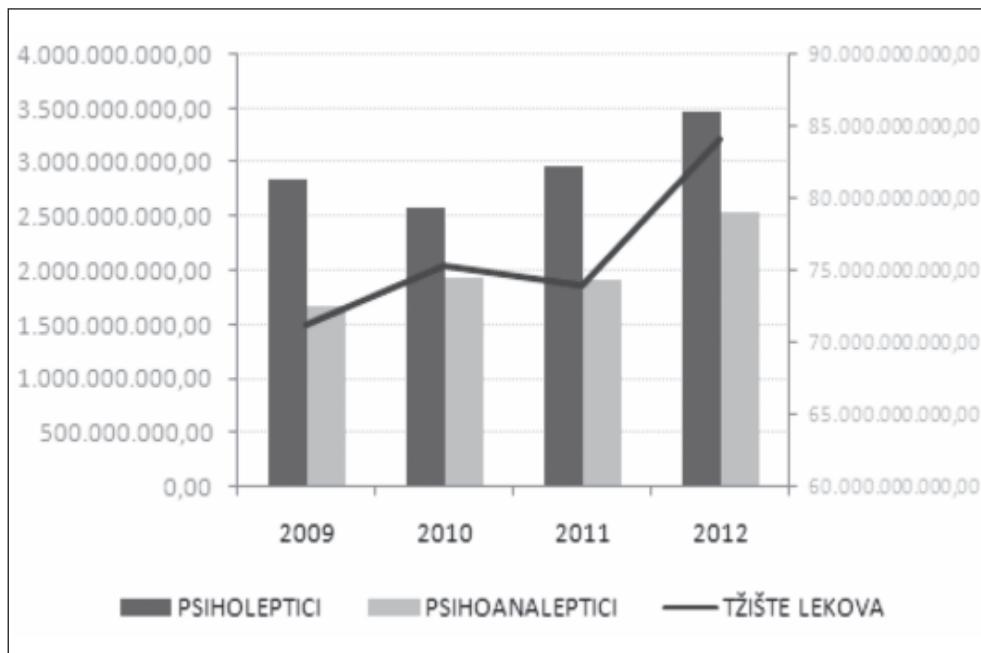
U kojoj meri su upotreba psiholeptika u Srbiji i Subotici korelativno zavisne, ukazuje vrednost statističkog pokazatelja – koeficijenta korelacije.

ATC kod	2009	2010	2011	2012
N05 PSIHOLEPTICI	2.846.151.780,20	2.583.910.250,10	2.962.927.755,18	3.471.146.151,80
N06 PSIHOANALEPTICI	1.681.174.106,50	1.939.667.288,50	1.926.885.546,10	2.537.354.582,50
UKUPNO N05 i N06	4.527.325.886,70	4.523.577.538,60	4.889.813.301,28	6.008.500.734,30
TŽIŠTE LEKOVA	71.200.588.899,80	75.397.383.619,60	74.003.411.597,40	84.188.905.685,44
UČEŠĆE N05 i N06	6,36%	6,00%	6,61%	7,14%

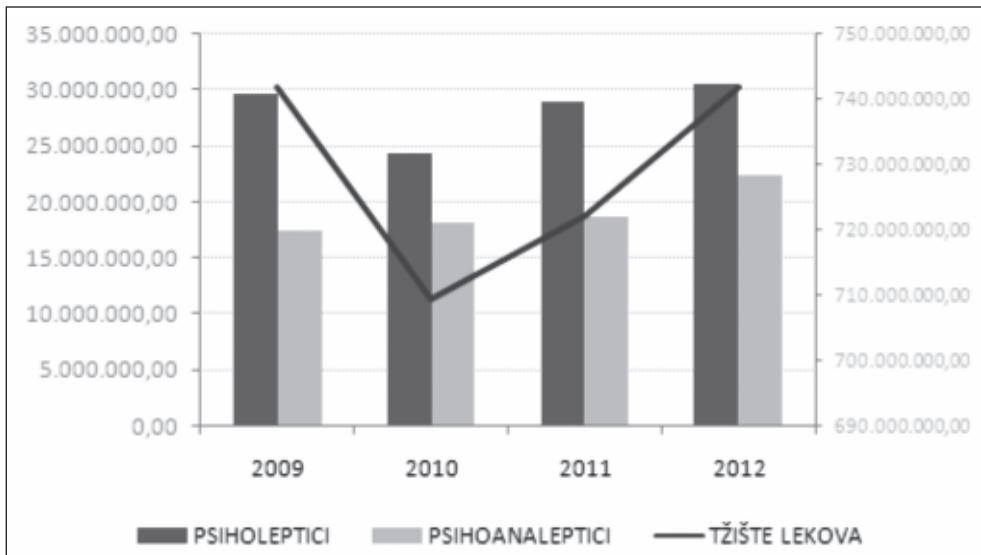
Tabela 2/Table 2: Vrednost ukupnog tržišta lekova i tržišnog segmenta psiholeptika i psihonaleptika u Srbiji 2009-12 u RSD / The value of the total pharmaceutical market and market segment of psycholeptics and psihonaleptics in Serbia in 2009-12 in RSD.

ATC kod	2009	2010	2011	2012
N05 PSIHOLEPTICI	29.659.772,62	24.308.699,69	28.915.526,69	30.592.542,75
N06 PSIHOANALEPTICI	17.519.530,08	18.247.843,41	18.804.680,72	22.362.679,40
UKUPNO N05 i N06	47.179.302,70	42.556.543,10	47.720.207,41	52.955.222,14
TŽIŠTE LEKOVA	741.981.960,19	709.317.344,16	722.207.154,57	741.989.125,04
UČEŠĆE N05 i N06	6,36%	6,00%	6,61%	7,14%

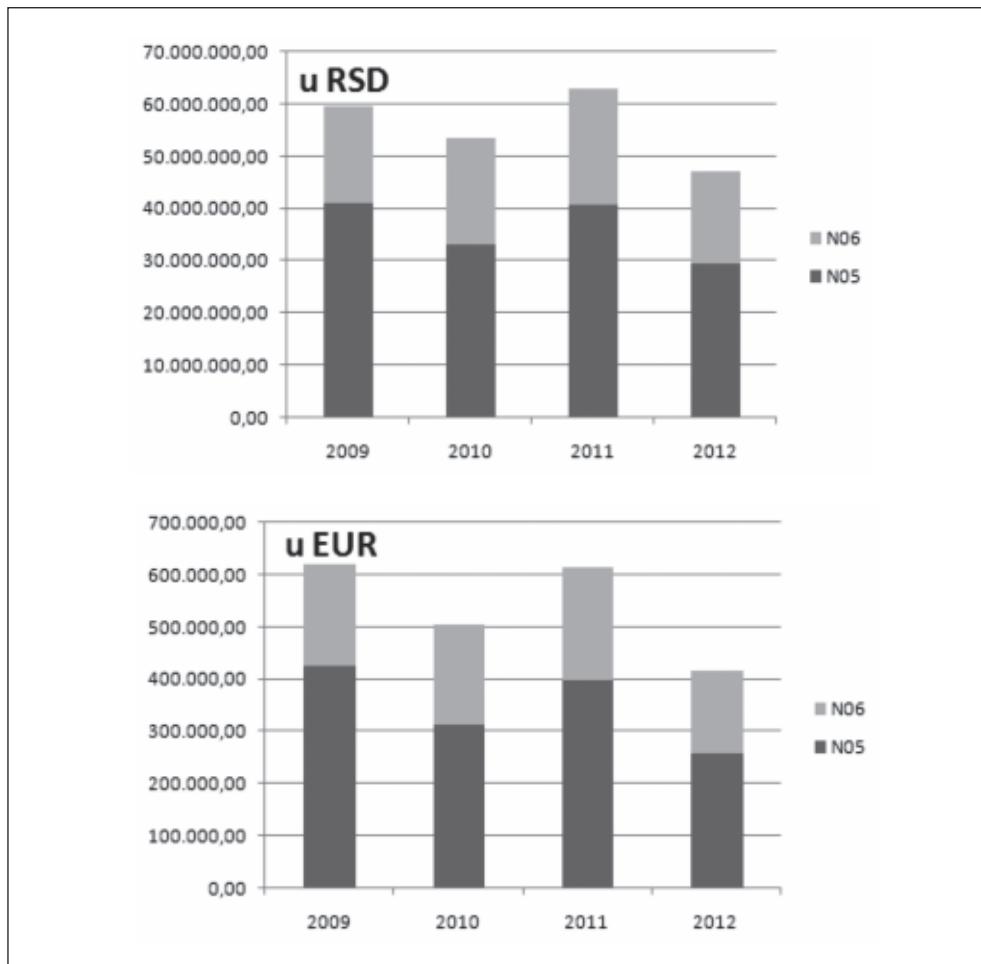
Tabela 3/Table 3: Vrednost ukupnog tržišta lekova i tržišnog segmenta psiholeptika i psihonaleptika u Srbiji 2009-12. u EUR / The value of the total pharmaceutical market and market segment of psycholeptics and psihonaleptics in Serbia 2009-12. in EUR.



Grafikon 1/Figure 1: Kretanje vrednosti tržišta lekova i tržišnog segmenta N05 i N06 u RSD za posmatrani period u Srbiji / Movements in the value of the drug market and market segment N05 and N06 in RSD for the observed period in Serbia.



Grafikon 2/Figure2: Kretanje vrednosti tržišta lekova i tržišnog segmenta N05 i N06 u EUR za posmatrani period u Srbiji / Movements in the value of the drug market and market segment N05 and N06 in EUR for the observed period in Serbia.



Grafikon 3/Figure 3: Kretanje vrednosti prodaje lekova iz grupa N05 i N06 u posmatranom periodu u Apoteci Subotica - u RSD i EUR / Movements in the value of sales of drugs from the group N05 and N06 in the observed period at the pharmacy Subotica - in RSD and EUR.

N05	2009		2010		2011		2012	
	DDD/1000stan./dan	Lančani indeks	DDD/1000stan./dan	Lančani indeks	DDD/1000stan./dan	Lančani indeks	DDD/1000stan./dan	Lančani indeks
SRBIJA	119,1700	-	77,2613	0,6483	92,9871	1,2035	104,5119	1,1239
SUBOTICA	95,7587	-	63,8619	0,6669	66,2160	1,0369	48,3224	0,7298

Tabela 4/Table 4: Upotreba psiholeptika u Srbiji i Subotici, za period 2009 – 2012, u DDD/1000stan./dan / Use of psycholeptics in Serbia and Subotica, for the period 2009 - 2012, in DDD /1000 persons/day

Ovaj statistički pokazatelj izračunava se uz pomoć sledeće formule:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2}},$$

odnosno

$$r = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n \left(\frac{X_i - \bar{X}}{s_X} \right) \left(\frac{Y_i - \bar{Y}}{s_Y} \right),$$

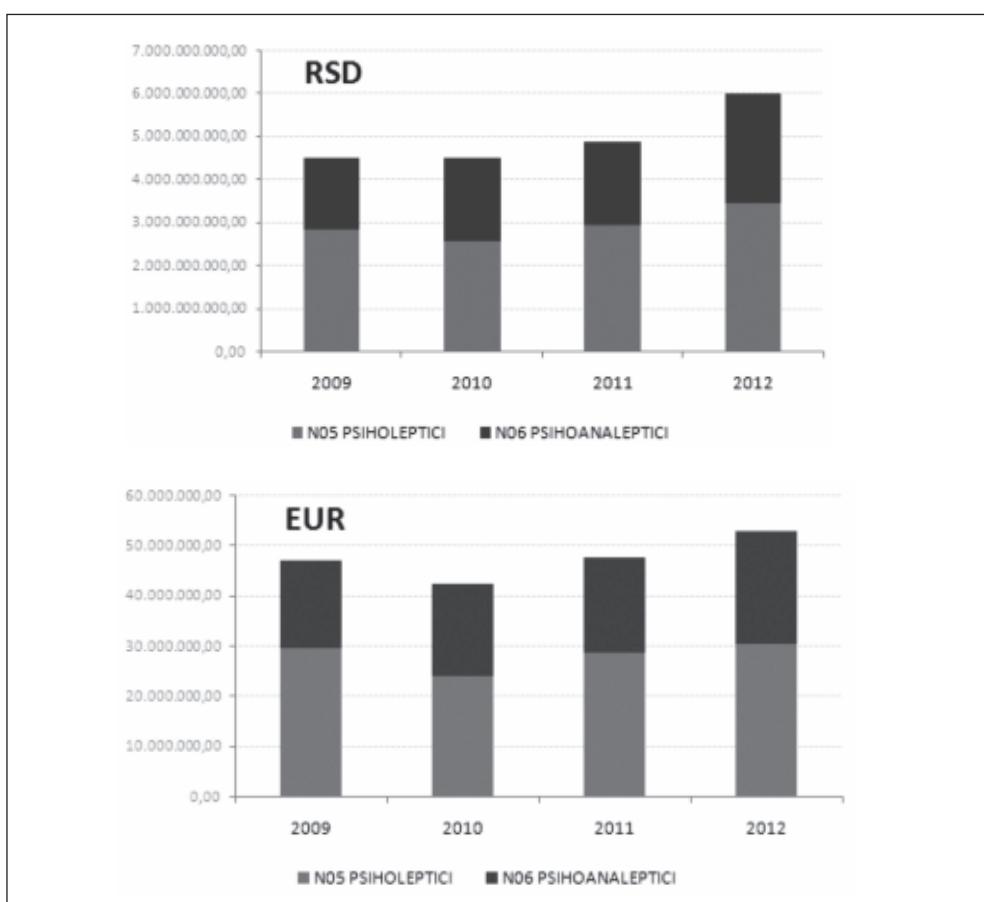
gde je

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i, \text{ and } s_X = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}.$$

Primenom navedenih formula, dobijamo vrednost koeficijenta korelacije 0,4947. Trend upotrebe je negativan i u Republici i u Subotici, s tom razlikom što je u Subotici ovaj negativan trend znatno izraženiji, što je uočljivo iz grafikona 5.

U strukturi upotrebe ovih grupa lekova, tokom posmatranog perioda dominiraju anksiolitici, i u Subotici i na teritoriji Republike Srbije.

U tabeli 5 dat je prikaz upotrebe psihoanaleptika u Srbiji i Subotici za posmatrani period.



Grafikon 4/Figure 4: Vrednosna struktura tržišnog segmenta N05 i N06 u RSD i EUR u posmatranom periodu u Srbiji / Value structure of the market segment N05 and N06 in RSD and EUR in the observed period in Serbia.

Za razliku od šireg geografskog područja – Srbije, u Subotici, psihoanaleptici imaju konstantan pozitivan trend, koji se uočava na grafikonu br. 6.

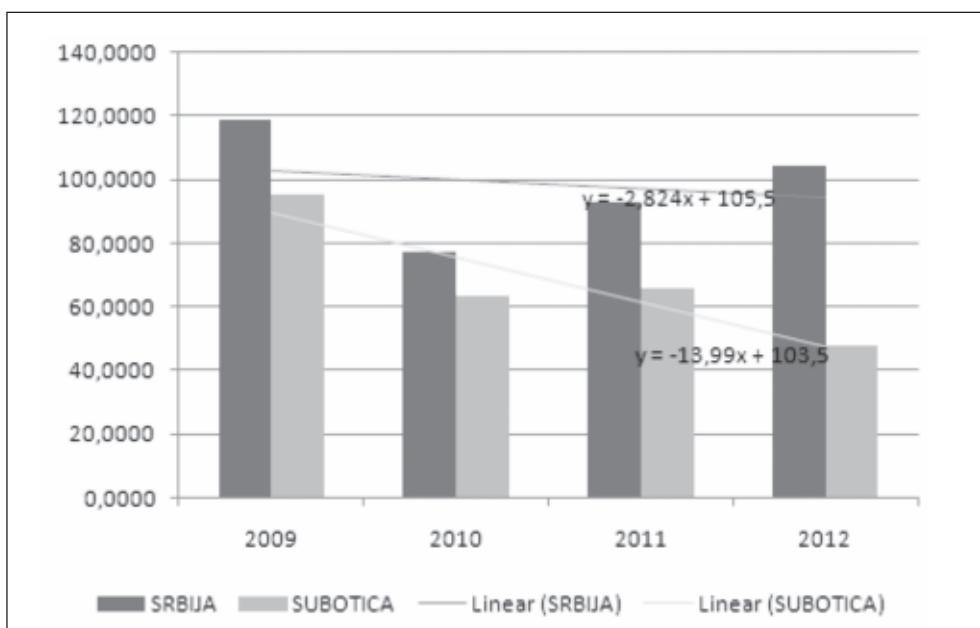
Izračunata vrednost koeficijenta korelacije za seriju podataka o upotrebi psihoanaleptika u Srbiji i Subotici je 0,884.

Antidepresivi (ATC N06A) i u Srbiji (77,60%) i u Subotici (97,87%) pred-

stavljuju podgrupu grupe N06 sa najvišim učešćem u intenzitetu upotrebe, prosečno tokom posmatranog perioda.

DISKUSIJA

Prema podacima Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije [14-17], prosečna vrednost ukupnog tržišta



Grafikon 5/Figure 5: Kretanje upotrebe psiholeptika u Srbiji i Subotici – DDD/1000stan/dan – za period 2009 – 2012. / Movements of use of psycholeptics in Serbia and Subotica - DDD / 1000persons/day - for the period 2009 - 2012

N06	2009		2010		2011		2012	
	DDD/1000stan/dan	Lančani indeks	DDD/1000stan/dan	Lančani indeks	DDD/1000stan/dan	Lančani indeks	DDD/1000stan/dan	Lančani indeks
SRBIJA	15,2587	-	14,6961	0,9631	18,4125	1,2529	31,4257	1,7068
SUBOTICA	9,8710	-	10,3201	1,0455	11,4887	1,1132	12,2703	1,0680

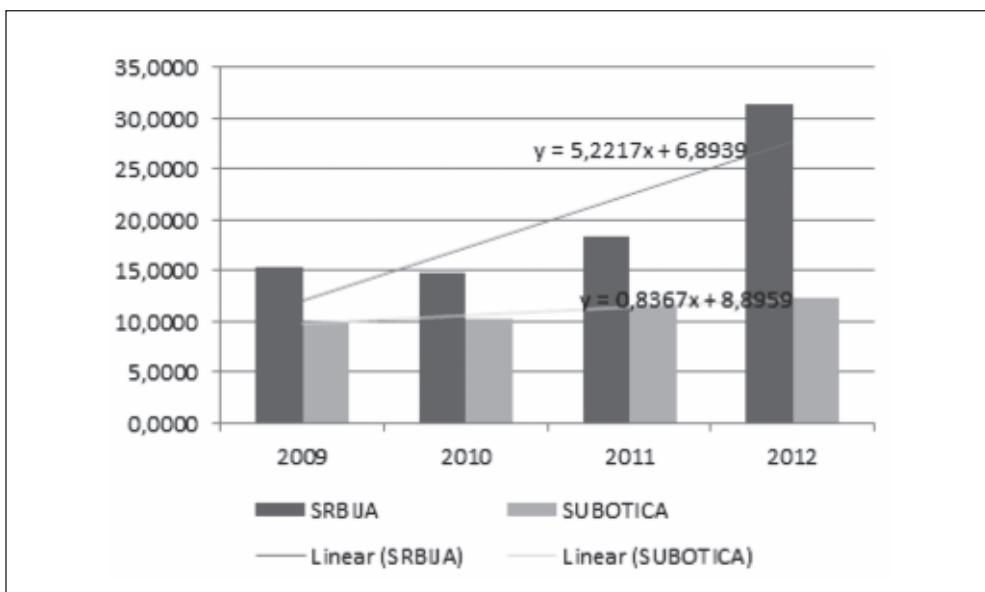
Tabela 5/Table 5: Upotreba psihoanaleptika u Srbiji i Subotici, za period 2009–2012, u DDD/1000stan/dan / Use of psychoanaleptics in Serbia and Subotica, for the period 2009–2012, in DDD /1000persons/day

lekova u Republici Srbiji za jednu godinu u periodu od 2009 do 2012 godine je oko 729 miliona EUR. U ovom periodu došlo do ukupnog rasta od oko 0,13%. Vrednost tržišta lekova na globalnom nivou je u stalnom porastu [18].

Vrednost potrošnje psiholeptika i psihonaleptika u Apoteci Subotica ne prati vrednosni trend potrošnje ove grupe lekova u Republici Srbiji. Razlika u kretanju uočljiva je ne samo za ceo period, već i po pojedinačnim godinama. Dok je u Srbiji prisutan trend rasta vrednosti prometa ovih lekova, u Apoteci Subotica tokom posmatranog perioda dolazi do značajnog pada, što se može tumačiti demografskim faktorima, različitošću medicinskih tretmana (od dijagnostike do farmakoterapije), ali i blizini granice sa Republikom Mađarskom gde su se neki predstavnici ovih grupa lekova mogli na-

baviti i bez lekarskog recepta. Pored toga, podaci o prometu bez recepta u privatnim apotekama na teritoriji Subotice, nisu bili dostupni. Posmatrajući isti tržišni segment u Republici Hrvatskoj, N grupa lekova u istom periodu ima konstantan rast, prosečno oko 6% godišnje u DDD/1000/dan, pri čemu je trend rasta potrošnje psiholepika 5,6% godišnje, a psihonaleptika 6,8%. Zanimljivo je da i u Hrvatskoj, kao i u Srbiji, postoji različitost između teritorijalnih jedinica-županija, i da se za neke predstavnike ove grupe razlika među njima kreće i preko 100% [19].

Potrošnja psiholepika je u Srbiji bila najviša tokom 2009 godine, kada je zabeležena vrednost DDD/1000 stanovnika/dan bila 119,17. U istoj godini u Subotici ovaj pokazatelj je na nivou od 95,76, što je niže nego u Srbiji, iako kao i u Srbiji, u Subotici 2009. godina pred-



Grafikon 6/Figure 6: Kretanje upotrebe psihoanaleptika u Srbiji i Subotici – DDD/1000stan/dan – za period 2009 – 2012. / Movements of use of psychoanaleptics in Serbia and Subotica - DDD / 1000 persons / day - for the period 2009 - 2012

stavlja godinu u kojoj je upotreba ove grupe lekova najizraženija, da bi u narednih tri godine došlo do pada korišćenja. U poslednjoj posmatranoj godini, 2012, na nivou Srbije dolazi do povećanja upotrebe psiholeptika i približavanja nivou iz 2009. godine.

I dok u Srbiji nakon 2009 godine i naglog pada u 2010 godini, upotreba ove grupe lekova raste po uravnoteženoj godišnjoj stopi, do nivoa koji je u poslednjoj posmatranoj godini niži nego u 2009, u Subotici je situacija nešto drugačija: 2009 godina je godina najintenzivnije upotrebe psiholeptika, a zatim iz godine u godinu dolazi do pada. U 2010 godini upotreba opada za oko 33%, zatim dolazi do blagog rasta (3,7%) u 2011 godini, nakon čega, u 2012 godini dolazi do novog pada, tek nešto nižeg od pada iz prve godine posmatranja (27%).

Izračunata vrednost r statistike za posmatrane serije podataka (0,4947) pokazuje da najverovatnije postoji niska pozitivna korelacija između upotrebe psiholeptika u Srbiji i Subotici. Kako je uzorak mali, statistička značajnost ovakvog rezultata ne može biti visoka.

Oscilacije i neujednačenost upotrebe ove grupe lekova u Subotici i Srbiji može se vezati za mere racionalne upotrebe lekova u skladu sa zdravstvenom politikom Ministarstva zdravlja [7] i drugih relevantnih institucija - edukacija zdravstvenog kadra, smernice za prevenciju i lečenje poremećaja raspoloženja, pooštreni režim izdavanja na teret RFZO-a, inspekcijski nadzor u izdavanju lekova na Listi lekova koji se izdaju na teret sredstava RFZO-a, i druge aktivnosti. Tokom posmatranog perioda, određeni lekovi iz N grupe su eliminisani, a smanjen je i obim dijagnoza na koje se mogu propisati na teret RFZO-a. Iako su ovi propisi važili na celoj

teritoriji Srbije, treba uzeti u obzir terapijsku tradiciju, dinamiku usvajanja novih smerница za lečenje, stepen dostupnosti informacija, institucionalnu podršku, različitost stavova prema lekovima i bolestima, strukturu građana, kulturološke i druge faktore.

Oscilacije u potrošnji predstavnika ove grupe lekova prisutne su i u drugim područjima, u bližem i daljem okruženju, i uglavnom je prisutan trend rasta [20,21].

Potrošnja psihoanaleptika je u Srbiji bila najviša tokom 2012 godine (u odnosu na posmatrani četvorogodišnji period), kada je zabeležena vrednost DDD/1000 stanovnika/dan bila 31,44. U istoj godini u Subotici ovaj pokazatelj je na nivou od 12,27, što je znatno niže nego u Srbiji, iako kao i u Srbiji, u Subotici 2012. godina predstavlja godinu u kojoj je upotreba ove grupe lekova najizraženija. Neujednačenost potrošnje prema teritorijalnim jedinicama-županijama, prisutna je i u susednoj Hrvatskoj, od 17,19 u Brodsko-posavskoj, do 48,88 u Požeško-slavonskoj, iste godine [19].

Izračunata vrednost koeficijenta korelacije za serije podataka o upotrebi psihoanaleptika u Srbiji i Subotici je 0,884. Ovakva vrednost koeficijenta korelacije sugerise visoku pozitivnu korelaciju dve serije numeričkih podataka.

Kao i u slučaju psiholeptika, s obzirom na mali broj podataka, statistička značajnost rezultata ne može biti visoka, ali vizuelnom analizom grafikona 6, linearna zavisnost je uočljiva. Trend upotrebe je pozitivan i u Republici i u Subotici, s tom razlikom što je u Srbiji ovaj pozitivan trend znatno izraženiji.

Trend rasta upotrebe ove grupe lekova prisutan je i u drugim zemljama [22-25], sa različitostima prema polu, uzrastu, geografskom području i drugim faktorima.

ZAKLJUČAK

Promet i upotreba lekova iz grupe psiholeptika i psihoanaleptika sve je značajniji i pobiđuje pažnju stručne i opšte javnosti. Visoka prevalenca i incidencija depresivnih i anksioznih poremećaja i drugih poremećaja raspoloženja, zahtevaju istraživanja o uzrocima, prevenciji, detekciji, lečenju, kao i praćenje potrošnje lekova za saniranje simptoma ovih obolenja.

Uticaj demografskih faktora na nastanak ovih obolenja utvrđen je u ranijim studijama. Analizom podataka Apoteke Subotica o prometu ovih grupa lekova na recept u periodu 2009-12. godine, uvažavajući veliku informacionu ograni-

čenost podataka, može se zaključiti da trendovi kretanja potrošnje psiholeptika i psihoanaleptika na teritoriji Subotice i u Republici Srbiji imaju određenu korelaciju, ali i regionalne specifičnosti.

Trend upotrebe psiholeptika je negativan (i u Srbiji i u Subotici), ali mnogo snažniji pad upotrebe zabeležen je u Subotici nego u Srbiji. Pored toga, uočava se povećanje intenziteta upotrebe psihoanaleptika u Subotici, ali u značajno manjoj meri nego u Srbiji.

Podaci iz ove studije predstavljaju polazni osnov za dalja istraživanja, kao i evaluaciju upotrebe psiholeptika i psihoanaleptika u cilju racionalne upotrebe lekova.

CHARACTERISTICS OF PSYCHOLEPTIC AND PSYCHOANALEPTIC MEDICINE USE IN GENERAL POPULATION IN SUBOTICA FOR THE PERIOD 2009/2012

Svetlana Stojkov¹

Dušan Đurić²

Srđan Milovanović^{3,4}

Miroslav Mitrović⁵

Vesela Radonjić⁶

Summary

Introduction: Mood disorders are of great medical, social and economic importance. These diseases are considered one of the greatest public health problems, because they affect significantly the quality of life of the patients and their everyday functioning. According to research, the risk factors of these diseases include demographic factors. Regional disparities in the rate of morbidity and mortality have been observed in Serbia.

Objective: The aim of this study is the analyze of financial and quantitative parameters of use of psycholeptics and psychoanaleptics during the period 2009–2012 prescribed and recollect at a pharmacy in Subotica in comparison to the consumption of these drugs in the Republic of Serbia.

Methods: The survey was conducted in the City of Subotica, and included data on issued prescription drugs at the pharmacy Subotica, during the period 2009–2012. The methodology that was used was ATC / DDD.

Results: The trend of using psycholeptics for the reference period, expressed in DDD / 1000 inhabitants / day was negative in the Republic and in Subotica. According to the Pharmacy Subotica, the trend that was observed showed that the group consumption of drugs was uneven, which was the highest value recorded in 2009 (95.75), then it suddenly dropped (2012 / 48.32). Oscillations were present at the level of Serbia, with the proviso that after the fall of 2009 (119.77) in 2010 (77.26), the values in the coming years were to grow, and the maximum was recorded in 2012 (104.51). The correlation coefficient was 0.4947. The structure was dominated by the use of anxiolytics. Psychoanaleptics consumption in Serbia was the highest in 2012, when it was recorded that the value for DDD / 1000 inhabitants / day was 31.42, and 12.27 in Subotica. The correlation coefficient of use of psychoanaleptics in Serbia and Subotica was 0.884. The structure of the use of psychoanaleptics, antidepressants in Serbia as well as in Subotica represents a subgroup with the highest share in the intensity of use.

Conclusion: The use of psycholeptics and psychoanaleptics in Subotica and Serbia was not most directly correlated. It can be assumed that the difference was caused by the differences in the demographics, health treatments and prescribing habits, inheritance and other factors.

Keywords: psycholeptics, psychoanaleptics, DDD, ATC, consumption of drugs

Literatura

1. The World Health Report 2001. Mental Health: New understanding, new hope. Geneva: WHO, 2001.
2. WHO, World Helath Organization ICD 10 Chapter V (F) Mental and behavioral disorders, clinical descriptinos and diagnsotic guidelines. Geneva: WHO; 1992.
3. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. Lancet 2007;370:851-8.
4. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikan-gas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV di-sorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry 2005;62:617-27.
5. Mayberry LJ, Horowitz JA, Declercq E. Depression symptom prevalence and demographic risk factors among U.S. women during the first 2 years postpartum. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2007;36(6):542-9.
6. Vaingankar JA, Subramaniam M, Abdin E et al. Socio-demographic Correlates of Positive Mental Health and Differences by Depression and Anxiety in an Asian Community Sample. Ann Acad Med Singapore 2013;42(10):514-23.
7. Strategija razvoja zaštite mentalnog zdravlja. Službeni glasnik RS br.8/2007.
8. Republička stručna komisijaza izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodiči dobre kliničke prakse: Depresija; Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije, Beograd. 2012.
9. Zdravstveno-statistički godišnjak, 2009-12; Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; 2012.
10. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima Republike Srbije, Sl. glasnik RS br.30/2010, 107/2012.
11. Zakon o zdravstvenom osiguranju Republike Srbije, Sl. glasnik RS br.107/2005,109/2005-ispr., 57/2011, 110/2012- odluka US,119/2012,99/2014, 123/2014, 126/2014-US
12. Pravilnik o Listi lekova koji se propisuju i izdaju na teret obaveznog zdravstvenog osiguranja,Sl. glasnik RS, br. 123/2014,136/2014, 65/2015.
13. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; Available on: <http://www.whocc.no> ; [Accessed Sep 10, 2015]
14. Radonjić V. Promet i potrošnja lekova za humanu upotrebu u Republici Srbiji. Beograd. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Grafolik; 2009.
15. Šipetić T, Radonjić V. Promet i potrošnja lekova za humanu upotrebu u Republici Srbiji. Beograd: Agencija za lekove I medicinska sredstva Srbije; Helicom Publishing, Beograd(2010)
16. Šipetić T., Radonjić V., Promet i potrošnja lekova za humanu upotrebu u Republici Srbiji. Beograd: Agencija za lekove I medicinska sredstva Srbije; Beograd. Helicom Publishing; 2011.
17. Radonjić V. Promet i potrošnja lekova za humanu upotrebu u Republici Srbiji. Beograd. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije; 2012.
18. The statistics portal. Top therapeutic classes on the global pharmaceutical market; Available from:<http://www.statista.com/statistics/266306/top-therapeutic-classes-on-the-global-pharmaceutical-market/>; [Accessed Aug 20, 2015]
19. Draganić P, Žeželić S, Macolić Šarinić V, Kraljević A. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2007-12. Agencija za lijekove i medicinske proizvode – HALMED; 2012.
20. Vicente Sánchez MP, Macías Saint-Gerons D, de la Fuente Honrubia C, González Bermejo D, Montero Corominas D, Catalá-López F. Trends of use of anxiolytics and hypnotics in Spain from 2000 to 2011. Rev Esp Salud Pública 2013; 87(3):247-55.

21. Islam MM, Conigrave KM, Day CA, Nguyen Y, Haber PS. Twenty-year trends in benzodiazepine dispensing in the Australian population. *Intern Med J* 2014;44(1):57-64.
22. Noordam R, Aarts N, Verhamme KM, Sturkenboom MC, Stricker BH, Visser, L.E. Prescription and indication trends of antidepressant drugs in the Netherlands between 1996 and 2012: a dynamic population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(3):369-75.
23. Arias LH, Lobato CT, Ortega S, Velasco A, Carvajal A. Trends in the consumption of antidepressants in Castilla y León (Spain). Association between suicide rates and antidepressant drug consumption. *JG Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19(9):895-900.
24. Viola R, Benko R, Nagy G, Soós G. National trend of antidepressant consumption and its impact on suicide rate in Hungary. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008; 17(4):401-5.
25. Hoffmann F, Glaeske G, Bachmann CJ. Trends in antidepressant prescriptions for children and adolescents in Germany from 2005 to 2012. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23(12):1268-72.

Svetlana Stojkov
Beograd, ul. Mutapova 25
Telefon: 065 55 44 373
e-mail: svetlanastojkov22@gmail.com

LJUBAV I DEPRESIVNOST KOD IZNADPROSEČNO INTELIGENTNIH OSOBA

Marija Lazarević¹

Goran Tomin²

Zoran Milivojević³

UDK: 616.89-008.454-02:177.6

Rad je prethodno saopšten na : „Petom kongresu psihoterapeuta Srbije“ održanom u Beogradu, od 23.–25.oktobra 2015.

- 1 Dom zdravlja „Mali Zvornik“, Zvornik, Srbija
- 2 „Vazduhoplovna akademija“ Beograd, Srbija
- 3 „Psihopolis institut“ Novi Sad, Srbija

Kratak sadržaj

Uvod: Depresivni poremećaji (depresije) smatraju se jednim od najvećih zdravstvenih problema od javnog značaja zbog: visoke prevalentnosti, težine posledica, narušavanja kvaliteta života, suicidalnih ishoda, uticaja na povećanje ukupnog morbiditeta i mortaliteta.

Cilj rada: Određivanje stepena depresivnosti kod iznadprosečno inteligentnih osoba; Utvrđivanje povezanosti između stepena depresivnosti i emocionalnog statusa kod iznadprosečno inteligentnih osoba.

Metod: Ispitivanje je rađeno sa 266 ispitanika koji su članovi Mense Srbije. Prosečna starost ovih ispitanika je 35 godina. Podeljeni su u dve grupe, gde su prvu grupu činili ispitanici koji nisu u braku i emocionalnoj vezi duže od godinu dana i njih je bilo 97, od kojih je bilo 53 muškrača i 44 žene prosečne starosti 26 godina; drugu grupu ispitanika koji su u braku ili emocionalnoj vezi više od godinu dana činilo je 169 ispitanika i to 95 muškaraca i 74 žene prosečne starosti 38 godina. Za postavljanje dijagnoze korišćen je Bekov upitnik za procenu stepena depresivnosti. Urađena je elektronska forma upitnika koja je prosleđena članovima Mense Srbije na mailing listu, gde je dobijeno 266 validno popunjениh upitnika. Formulisane su istraživačke hipoteze: H_0 : Između nivoa depresivnosti i emocionalnog statusa ne postoji povezanost. H_1 : Između nivoa depresivnosti i emocionalnog statusa postoji povezanost.

Rezultati: Postavljene su istraživačke hipoteze i urađen je hi kvadrat test, gde je ispitivana značajnost razlike između dve varijable, stepena depresivnosti i emocionalnog statusa ove grupe ispitanika. Testiran je stepen depresivnosti. Istraživanjem je utvrđeno korišćenjem hi kvadrat testa da između stepena depresivnosti i emocionalnog statusa kod iznadprosečno inteligentnih žena ne postoji statistički značajna povezanost. Kod iznadprosečno inteligentnih muškaraca razlika je statistički značajna uz rizik manji od 10% te se odbacuje nulta i prihvata alternativna hipoteza.

Zaključak: Osećanje usamljenosti je jedna vrsta osećanja frustracije, zbog toga što je onemogućena subjektova želja da bude sa onima koji su mu važni. Osećanje usamljenosti se može definisati kao tuga zbog samoće. Kao takva spada u jedan od bitnih simptoma depresije, a socijalna povezanost predstavlja zaštitni faktor od ove bolesti.

Ključne reči: inteligencija, depresija, osećanje usamljenosti, emocionalni status

UVOD

Depresivni poremećaji (depresije) smatraju se jednim od najvećih zdravstvenih problema od javnog značaja zbog: visoke prevalentnosti, težine posledica, narušavanja kvaliteta života, suicidalnih ishoda, uticaja na povećanje ukupnog morbiditeta i mortaliteta.

Prema SZO, depresija je mentalni poremećaj koji je predstavljen depresivnim raspoloženjem, gubitkom interesovanja ili zadovoljstva, osećanjem krivice sa niskim samopoštovanjem, nesanicom ili gubitkom apetita, nedostatkom energije i slabom koncentracijom. Ovi problemi mogu dovesti do suštinskog poremećaja u sposobnosti pojedinca da vodi računa o svojim svakodnevnim aktivnostima [1,2,3].

SZO predviđa da će do 2020 godine, depresija biti na drugom mestu na rang listi bolesti koje izazivaju invalideitet za sve uzraste, oba pola. Danas je depresija već drugi uzrok invaliditeta u starosnoj kategoriji 15-44 godina za oba pola zajedno.

U terapiji depresije adekvatan izbor koji dovodi do povoljnog ishoda predstavlja kombinovanje farmakoterapije i psihoterapije. Psihoterapija je naročito značajna i pokazala se korismom u situacijama gde psihosocijalni stresori i psihološki faktori bitno utiču na razvoj depresivnih simptoma. Psihoterapija kao monoterapija je efikasna kod blage i umerene depresije pri čemu se koriste različite psihoterapijske tehnike koje dovode do povoljnog toka i ishoda bolesti.

Inteligencija je sposobnost snalaženja u novim situacijama ili situacijama u kojima za rešenje nije dovoljno staro iskušto; do rešenja dolazi uviđanjem bitnih odnosa i veza u dатој situaciji i konstrui-

sanjem sredstava rešenja. Ovo određenje je samo pokušaj da se iz brojnih definicija inteligencije izdvoji ono što im je zajedničko.

Tarner prikazuje različite pristupe u određivanju pojma inteligencije i autore grupiše po kriterijumu kako definišu pojam inteligencije. Po tome osnovu ona izdvaja četiri shvatanja koja inteligenciju određuju kao:

- produkt ili postignuće: testiranja, mišljenja, intelektualnih procesa;
- svojstvo intelekta koje poseduje pojedinačno: koje određuje njegov način mentalnog funkcionisanja;
- proces: koji posreduje između organizma i sredine; dispozicija;
- evaluativnu dimenziju: suđenje. [4]

Ivići saradnici ukazuju da od početka ovoga veka postoje dve osnovne linije istraživanja inteligencije:

- eksperimentalna: teorijski pristup koji pokušava da odredi šta je inteligencija, koji su procesi i oblici njenog funkcionisanja;
- psihometrijska: merenje inteligencije, proučavanje individualnih razlika i testiranje, izrada i usavršavanje mernih instrumenata. [5]

Još od Bineovog doba otvorene su dileme o inteligenciji, kao što su: jedna opšta ili više nezavisnih sposobnosti; proste (čulne, motorne) i složene (više mentalne) funkcije kao pokazatelji sposobnosti; verbalna i neverbalna priroda inteligencije; odnos između pamćenja (znanja) i inteligencije; pitanje stečenosti i urođenosti inteligencije.

I savremeni pristupi izučavanju inteligencije još uvek pokušavaju da, uz nove, razreše ove stare dileme. Najveći broj autora savremenih istraživanja inteligencije može se svrstati u psihometrijski, eksperimentalni, kognitivni, razvojni ili biološki pristup. Međutim, jedan broj autora vidi

perspektivu u kombinovanim pristupima: eksperimentalno-kognitivnom, kognitivno-razvojnom, kognitivno-informacionom pristupu.

Početkom dvadesetog veka sa pojavom prvih testova (nastanak testova inteligencije i testološkog pokreta vezuje se za ime francuskog psihologa A. Binea koji je 1905. godine na zahtev francuskog ministarstva prosvete konstruisao test za adekvatnu klasifikaciju dece koja kreću u osnovnu školu), dobijena mera inteligencije izražena IQ skorom smatrana je najvećim dostignućem psihološke nauke. Od tog početničkog entuzijazma kada se mislilo da se mentalni kvaliteti mogu meriti sa pristojnim stepenom preciznosti, relijabilnosti i validnosti pa do savremenih shvatanja protekao je ceo jedan vek ispunjen sumnjama u postojanje inteligencije, mogućnost njenog merenja i smisao podataka o IQ-u.

Iako postoji mišljenje da je razlika između tuge i depresije kvantitativna, odnosno da je depresija neka vrata neograničene tuge, danas se smatra da između tuge i depresije postoji kvalitativna razlika. Situacija gubitka i osećanja tuge mogu biti samo prvi čin u razvoju depresivnog osećanja. Upravo razlika između autonomije i zavisnosti jeste ono što deli osećanje tuge od osećanja depresije zbog gubitka voljene osobe.

Osećanje usamljenosti je jedna vrsta osećanja frustracije, zbog toga što je one-mogućena subjektova želja da bude sa onima koji su mu važni. Postoje dve vrste usamljenosti: situaciona i strukturalna usamljenost. Situacionu usamljenost osoba oseća kada se nalazi u situaciji u kojoj nisu prisutni njoj važni ljudi, s kojima bi htela da bude u društvu. Strukturalna usamljenost je osećanje osobe koja nema drugih bliskih osoba s kojima bi se osetila povezano [6,7].

Iako odrasla i zdrava ludska bića mogu preživeti bez ljubavi, ipak je u tom slučaju kvalitet života prilično nizak. Ovde pod ljubavlju ne podrazumevamo samo partnersku, već ljubav u najširem smislu: subjektno vezivanje za druge ljude, životinje, predmete, situacije, predele itd. [8]

CILJ RADA

Određivanje stepena depresivnosti kod iznadprosečno inteligentnih osoba; Utvrđivanje povezanosti između stepena depresivnosti i emocionalnog statusa kod iznadprosečno inteligentnih osoba. Ispitanici su podeljeni u dve grupe, gde su prvu grupu činili ispitanici koji nisu u braku i emocionalnoj vezi duže od godinu dana, a drugu grupu ispitanici koji jesu u braku ili emocionalnoj vezi više od godinu dana. Na osnovu proučene literature i empirijskih istraživanja imamo osnova da pretpostavimo da postoji povezanost između stepena depresivnosti intelektualno nadarenih osoba i emocionalnog statusa.

METOD

Ispitivanje je rađeno sa grupom ispitanika članova Mense Srbije. Instrument koji je korišćen je Bekov upitnik za procenu stepena depresivnosti [9]. Istraživanju je prethodilo njegovo odobrenje od strane predsedništva Mense Srbije. Nakon dobitanja odobrenja urađena je elektronska forma Bekovog upitnika koja je upućena predsedništvu, a predsedništvo je zatim istu prosledilo, sa uputstvom i osnovnim informacijama o cilju istraživanja, na mailing listu svim članovima Mense Srbije, koji su samostalno odlučivali da li će učestvovati u istraživanju. Formulisane su istraživačke hipoteze: H_0 : Između nivoa depresivnosti i emocionalnog statusa ne

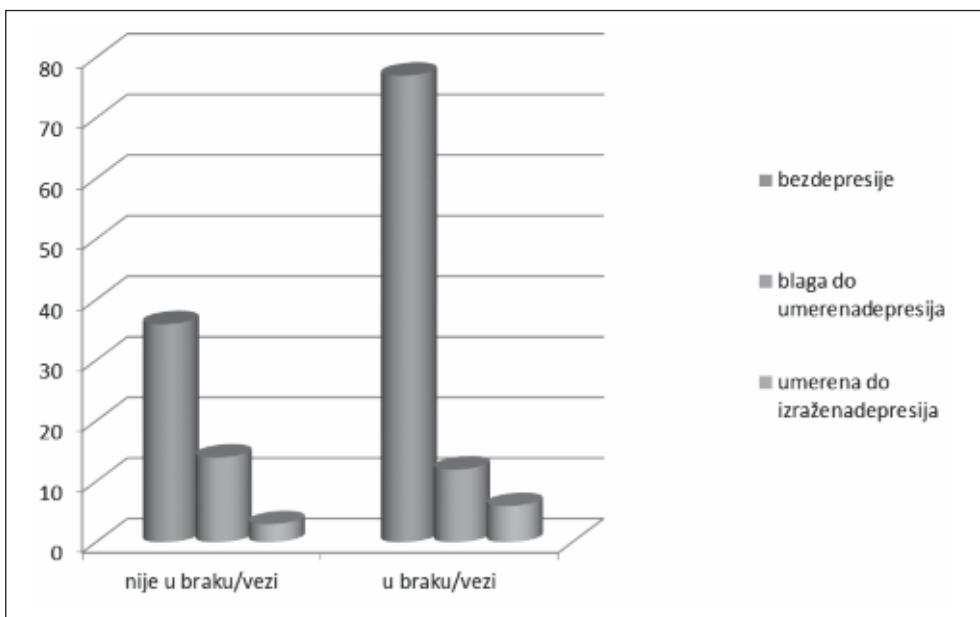
postoji povezanost. H_1 : Između nivoa depresivnosti i emocionalnog statusa postoji povezanost. Ukupno je ispitano 266 ispitanika koji su članovi Mense Srbije. Prosječna starost ovih ispitanika je 35 godina. Podeljeni su u dve grupe, gde su prva grupu činili ispitanici koji nisu u braku I emocionalnoj vezi duže od godinu dana i njih je bilo 97, od kojih je bilo 53 muškraća i 44 žene prosečne starosti 26 godina; drugu grupu ispitanika koji su u braku ili emocionalnoj vezi više od godinu dana činilo je 169 ispitanika i to 95 muškaraca i 74 žene prosečne starosti 38 godina.

Postavljene su istraživačke hipoteze i urađen je hi kvadrat test, gde je ispitivana značajnost razlike između dve varijable, stepena depresivnosti i emocionalnog statusa ove grupe ispitanika.

REZULTATI

Statističko istraživanje je sprovedeno na uzorku od 266 ispitanika članova Mense Srbije. Testiran je stepen depresivnosti. Formulisane su istraživačke hipoteze: H_0 : Između nivoa depresivnosti i emocionalnog statusa ne postoji povezanost. H_1 : Između nivoa depresivnosti i emocionalnog statusa postoji povezanost. Istraživanjem je utvrđeno da između ove dve varijable u ukupnom uzorku ispitanika kao i kod iznadprosečno inteligentnih žena ne postoji statistički značajna povezanost. Kod iznadprosečno inteligentnih muškaraca razlika je statistički značajna uz rizik manji od 10% te se odbacuje nulta i prihvata alternativna hipoteza.

Na grafikonu 1. prikazan stepen depresivnosti kod muškaraca u odnosu na emocionalni status. U istraživanju je uče-



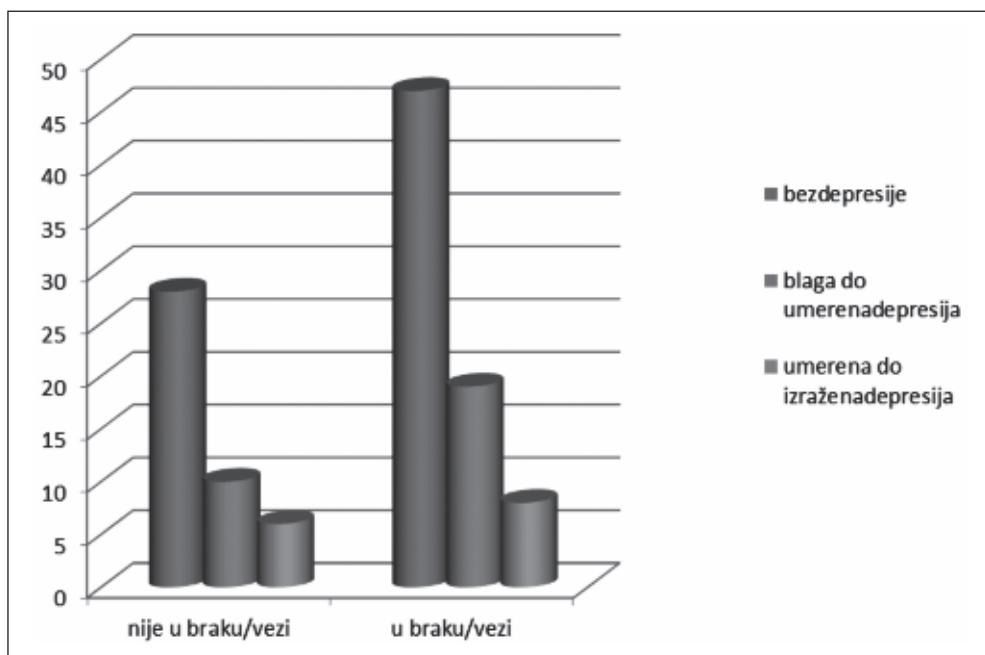
Grafikon 1: Prikaz stepena depresivnosti kod muškaraca
Graph 1. Degree of depression in men

stvovalo ukupno 148 muškaraca. Prvu grupu su činili ispitanici koji nisu u braku ili emocionalnoj vezi duže od godinu dana i njih je bilo 53 odnosno 35,81% od kojih je 67,92 % bez depresije, 26,41 % sa blagim do umerenim stepenom depresije, a 5,66 % sa umerenom do izraženom depresijom. U drugoj grupi koju su sačinjavali oni koji jesu u braku ili emocionalnoj vezi duže od godinu dana bilo je 95 ispitanika što predstavlja 64% od ukupnog broja ispitanika. 81,05 % u ovoj grupi je bez depresije, 12,63 % sa blagim do umerenim stepenom depresije, a 6,32 % je sa umerenom do izraženom depresijom.

Na grafikonu 2. prikazan je stepen depresivnosti kod žena u odnosu na emocionalni status. U istraživanju je učestvovalo ukupno 118 žena od kojih je

74 odnosno 62,71 % u braku ili emocionalnoj vezi duže od godinu dana, od kojih je 63,51 % bez depresije, 25,68 % sa blagim do umerenim stepenom depresije i 10,81 % sa umerenom do izraženom depresijom. Drugu grupu činilo je 44 odnosno 37,29 % žena koje imaju nerešen emocionalni status, od kojih je 63,64 % bez depresije, 22,73 % sa blagim do umerenim stepenom depresije i 13,64 % sa umerenim do izraženim stepenom depresije.

U tabelama 1. i 2. dat je numerički prikaz stepena depresivnosti kod iznprosečno inteligentnih muškaraca i žena. U ovim tabelama su navedeni podaci o broju ispitanika, prema polu i emocionalnom statusu, kao i procenat ispitanika u svakoj od ovih podgrupa.



Grafikon 2.Prikaz stepena depresivnosti kod žena
Graph 2. Degree of depression in women

DISKUSIJA

Osećanje usamljenosti se može definisati kao tuga zbog samoće. Kao takva spada u jedan od bitnih simptoma depresije, a socijalna povezanost predstavlja zaštitni faktor od ove bolesti. Posmatranjem rezultata ovog istraživanja u kojem se utvrđuje kako emocionalni status utiče na raspoloženje kod datih ispitanika, može se pretpostaviti da iznadprosečno inteligentne osobe, u izvesnom stepenu više ženskog pola, imaju dobro razvijene mentalne i bhevioralne strategije koje im omogućavaju da izdrže samoću i usamljenost, pa i da pronađu načine da se u samoći dobro osećaju.

U ovom istraživanju pokazalo se da emocionalni status, odnosno bračni status utiče u izvesnom stepenu, uglavnom u muškoj populaciji, na raspoloženje ispitanika. U obe grupe muških ispitanika veći je procenat onih koji nisu depresivni od onih koji jesu depresivni. Međutim, u tabeli 1. gde je numerički prikazan stepen depresivnosti kod muškaraca vidi se da je veći procenat nedepresivnih muškaraca u odnosu na depresivne kod onih koji su u braku nego kod onih koji nemaju rešen emocionalni status, što nas dovodi do zaključka da brak povoljno utiče na raspoloženje kod iznadprosečno intelligentnih muškaraca, dok je kod žena ova razlika manja što je navedeno u tabeli 2. gde je

Table 1. Demographic features of the sample (n=249)

Demographic features		Number (%)		p
		Depressed subjects	Control subjects	
Gender	Male	39 (38)	61 (42)	0.61
	Female	63 (62)	86 (58)	
Marital status	Unmarried	59 (50%)	55 (71)	0.13
	Married/partner	2 (2)	2 (1)	
	Single	12 (11)	11 (13)	
	Relict	27 (27)	39 (27)	
Age, M±SD (years)		71.6±5.3	70.4±6.1	0.11
MMSE, \bar{x} ± sd		24.7 ± 4.6	27.4 ± 3.9	<0.001

Tabela 2. Numerički prikaz stepena depresivnosti kod žena

Table 2. Numeric display for depression in women

ŽENE: <i>Women: 118</i>	bez depresije: <i>Without depression:</i>	blaga do umerena depresija: <i>Mild – moderate depression:</i>	umerena do izražena depresija: <i>Mild to severe depression:</i>
Nije u braku/vezi: <i>Single:</i> 44(37,29%)	28(63,64%)	10 (22,73%)	6 (13,64%)
U braku /vezi: <i>Married/in relationship:</i> 74(62,71%)	47 (63,51%)	19 (25,68%)	8 (10,81%)

numerički prikazan stepen depresivnosti kod iznadprosečno inteligentnih žena. Ta-kode u nekim istraživanjima došlo se do činjenice da raspoloženje utiče na brak, i to uglavnom vezano za žensku percepciju kvaliteta bračnog odnosa. U istraživanju koje je rađeno 2014. god. sa 2049 žena, starosti od 19 do 75 godina, zaključeno je da je značajan prediktor bračne (ne)stabilnosti ženina percepcija kvaliteta bračnog odnosa. Dakle, možemo zaključiti da žene u većoj meri razmišljaju, planiraju i razgovaraju sa drugima (pa i suprugom) o razvodu, kada su u manjoj meri zadovoljne sopstvenim brakom, a uz to doživljavaju da su u većoj meri neusaglašene sa bračnim partnerom po pitanju seksualnih odnosa i ispoljavanja emocija i primećuju izostanak zajedničkih aktivnosti, bliskosti i komunikacije među partnerima [10].

Možemo prepostaviti i da će kod najvećeg broja žena, nakon dobijanja deteta, rasti nezadovoljstvo bračnim odnosom, ali da će istovremeno sve manje razmatrati razvod, jer će s jedne strane pažnju s bračnog preusmeriti na roditeljski odnos, a s druge strane alternativa jednoroditeljskog porodičnog funkcionisanja se ne čini privlačnjom od nezadovoljavajućeg braka; i verovatno će o razvodu nastaviti da razmišljaju (i eventualno da ga realizuju) samo one žene koje bračni kvalitet procenjuju izuzetno lošim (za njih "nepodnoshljivim") [11].

U istraživanjima o korelaciji bračnog statusa i sreće, zadovoljstva i depresije uz pomoć nuklearne magnetne resonance došlo se do zaključka da je veće bračno zadovoljstvo u pozitivnoj korelaciji s aktivacijom u nekoliko neuronskih regija, uključujući ventralni tegmentum (odgovoran za nagradu i motivaciju); zatim orbitofrontalnog korteksa (povezan s procenom nagrade); insula anterior (povezana s empatijom); čeona vijuga (povezan sa sistemom

ogledalo), i prefrontalni korteks (povezan s afektivnim regulacijama). Veće bračno zadovoljstvo je takođe povezano sa smanjenim aktiviranjem gyrusa cinguli, područja čija je velika aktivnost povezana sa teškom depresijom. Ovi rezultati naglašavaju ključne neuronske veze koje mogu regulisati kvalitetan odnos psihičkog i fizičkog blagostanja i zdravlja [12,13,14,15].

Depresija jeste bolest savremenog doba, ali je bila prisutna u svim razdobljima istorije, u različitim civilizacijama i kulturama. Emocije danas u odnosu na razum zauzimaju pijedestal u većini referentnih okvira savremenog čoveka koji nije spreman na žrtvu i odricanje, a moderno društvo mu ne pruža mogućnost da zadovolji sve svoje želje. Zbog toga lakše pada u depresiju nego što je to bio slučaj pre kad su se subjektivna i iracionalna očekivanja stavljala u drugi plan.

Prepostavljamo da ljubav spada u osnovne ljudske potrebe. Ona funkcioniše drugačije nego ostale emocije i mnogo je intenzivnija. Zbog toga ljubav može da dovede do osećaja sreće, ali i do sasvim suprotnih veoma intenzivnih emocija: ljubomore, mržnje, zavisti, tuge, a takođe i depresije. Ljubav, sreća i depresija su veoma povezana osećanja, a najbolja prevencija protiv depresije je nesebična ljubav prema bližnjem.

ZAKLJUČAK

Ovim istraživanjem je utvrđeno korišćenjem hi kvadrat testa da između stepena depresivnosti i emocionalnog statusa kod iznadprosečno inteligentnih žena ne postoji statistički značajna povezanost. Kod iznadprosečno inteligentnih muškaraca razlika je statistički značajna uz rizik manji od 10% te se odbacuje nulta i prihvata alternativna hipoteza.

LOVE AND DEPRESSION IN HIGHLY INTELLIGENT INDIVIDUALS

Marija Lazarević¹

Goran Tomin²

Zoran Milivojević³

Summary

Introduction: Depressive disorders (depression) are considered to be one of the biggest health problems of public concern due to: large prevalence, the seriousness of its consequences, deterioration in the health-related quality of life, suicidal outcomes, the impact of the increase in the morbidity and mortality.

Objectives: Determining the degree of depression in highly intelligent individuals; Determining the relationship between the degree of depression and emotional status in highly intelligent individuals

Methods: The research was conducted among 266 respondents who were members of Serbian Mensa. The average age of the respondents was 35 years. They were divided into two groups. The first group consisted of those who were not married or who were not in a relationship longer than a year. There were 97 of them- 53 men and 44 women. Their average age was 26. The other group of respondents were married or in a relationship longer than a year. There were 169 of them- 95 men and 74 women. Their average age was 38. The Beck Depression Inventory was used to evaluate the degree of depression. The electronic form of the questionnaire was forwarded to the Serbian Mensa members. There were 266 valid completed questionnaires. The research hypothesis was formulated. H0: There was no connection between levels of depression and emotional status. H1: There was a connection between levels of depression and emotional status.

Results: The research hypothesis was set and the chi square test was made for the purpose of determining a significance of difference between the two variables, the degree of depression and emotional status of this group of respondents. The degree of depression was tested. The research of using chi-square statistic has proven that there is no statistically significant relationship between depression and emotional status in highly intelligent women. As for the highly intelligent men, there is a significant relationship at the level of 10%, therefore Null hypothesis is rejected and Alternative hypothesis is accepted.

Conclusion: The feeling of loneliness is a kind of feeling of frustration because of the impossibility of the subject's desire to be with those who are important to him. Feelings of loneliness can be defined as sadness because of loneliness. As such it falls within one of the main symptoms of depression, and social cohesion is the protection factor of this disease.

Keywords: intelligence, depression, the feeling of loneliness, emotional status

1 Medical Center "Mali Zvornik", Zvornik, Serbia

2 Aviation academy", Belgrade, Serbia

3 Psychopolis, Novi Sad, Serbia

Literatura

1. Lečić Toševski D. Depresija, Nacionalni vodič dobre kliničke prakse, Beograd Ministarstvo zdravlja Republike srbije 2012.
2. Marić J.Klinička psihijatrija,Beograd Barex 1998.p.126-9.
3. Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja: Klinički opisi i dijagnostička uputstva. Beograd. Zavod za izdavanje udžbenika;1992.p.107-4
4. Brković A.Razvojna psihologija 2011. p. 188-16
5. Ivić I, Milinković M, Rosandić R, Razvoj i merenje inteligencije,Beograd, Zavod za udžbenike 1976.
6. Milivojević Z. Emocije, Materijali za edukaciju u transakcionaloj analizi, Novi Sad, TA centar 2006.
7. Milivojević Z.Emocije,Novi Sad,Psihopolis institut 2008.p.342-2.
8. Goleman D. Emocionalna inteligencija.Beograd. Geopoetika; 1995
9. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio,TX: Psychological Corporation;1996.
10. Šakotić-Kurbalija, J., Kurbalija, D., Mihić, I. Predikcija potencijala za razvod na osnovu ženine percepcije kvaliteta bračnog odnosa. Godišnjak za psihologiju 2014; 10(13), 273-290
11. Šakotić-Kurbalija, J. Kvalitet i stabilnost bračnog odnosa u različitim fazama braka. Godišnjak Filozofskog fakulteta, Novi Sad 2013; 38 (2), 129-148.
12. O'Connor R..Undoing Depression: What Therapy Doesn't Teach You and Medication Can't Give You, Brown and Company 2010;3:235-245
13. Acevedo B, Aron A, Fisher H. Neural correlates of marital satisfaction and well-being: reward, empathy and affect. Clinical Neurology and Psychiatry 2012;9:20-31.
14. Acevedo, B., Aron, A., Fisher, H. Neural correlates of long-term intense romantic love. Social, Cognitive and Affective Neuroscience 2012 Feb;7(2):145-59.
15. Helen E. Fisher, Lucy L. Brown, Arthur A. Addiction, and Emotional Regulation Systems associated with Rejection in Love. Journal of Neurophysiology 2010;104:51-60.

Marija Lazarević
Kralja Petra I br 50/a
5300 Loznica
tel: 063-371-168;
mail:marijalazarevicsil@gmail.com

ISTORIJAT SPECIJALNE BOLNICE ZA PSIHJATRIJSKE BOLESTI „KOVIN“ U KOVINU

Željko Rodić¹

Srđan Milovanović^{2,3}

UDK: 614.2 ((091) 497.11)

Kratak sadržaj

Psihijatrijska Bolnica "Kovin" u Kovinu, osnovana 1924. godine spada u najstarije osnovane Bolnice, zavode ili azile, kako su kroz davno vreme bili nazivani, a samim tim i smatrani. U današnjoj Republici Srbiji sa pet ovakvih specijalnih bolnica, posle, Klinike za psihijatrijske bolesti "Laza K. Lazarević" i Bolnice "Gornja Toponica" kod Niša, kovinska bolnica je počela ubrzno sa radom kao trećeosnovana. Očigledno je da je postojala potreba za stacionarnim kapacitetima za smestaj, lečenje i čuvanje duševnih bolesnika tj. psihijatrijskih pacijenata u tadašnjoj Kraljevini Jugoslaviji. Aktuelnost neophodnih promena za lečenje i tretman psihijatrijskih pacijenata, u svih pet ovakvih ustanova tj. sveukupni trend koji najpre zahteva njihovu destigmatizaciju, redukciju samih ustanova kroz proces deinstitucionalizacije do ideje o njihovom koničnom ukidanju, čine da prikaz istorijata bolnice u Kovinu, doprinosi boljem sagledavanju jednog, u pravom smislu reci, istorijskog toka teorije i životne prakse u psihijatriji, čiji nezaobilazni deo čini i 90 godina postojanja Psihijatrijske bolnice u Kovinu.

Specijalna bolnica za psihijatrijske bolesti "Kovin" u Kovinu, sa svojih devedeset godina postojanja čini deo ukupnog zdravstvenog sistema zemlje i organizovanja sistema psihijatrijske zaštite najtežih psihijatrijskih pacijenata. I pored napora da se ambijent humanizuje, oronulost redukuje, čine se svi naporci da se edukacijom i primenom najsavremenijih pristupa u medicinskim i psihosociorehabilitacionim tehnikama. Na najbolji način pacijenti i sada iz udaljenih teritorija uspešno zaleče i vrate u društvenu zajednicu. Bolnica i njen stručni kadar, kroz kontinuiranu edukaciju, nastavljaju uspešno praćenje savremenog trenda i dostignuća u psihijatriji. Aktuelno to je u prvom redu potpuna implementacija Zakona o zaštiti lica sa mentalnim smetnjama i uključivanje u saradnju sa svim relevantnim učesnicima u procesu deinstitucionalizacije.

Ključne reči: specijalna, bolnica, psihijatrija, Kovin, istorijat

1. Specijalna Bolnica za Psihijatrijske Bolesti "Kovin" u Kovinu
2. Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija
3. Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

OSNIVANJE BOLNICE I PERIOD DO DRUGOG SVETSKOG RATA

Nekada je Kovin bio glavno mesto Kovinske županije, a sam grad je podignut možda već u XII veku. Kovin i kovinski kraj su nakon Prvog svetskog rata, prisajedinjenjem Vojvodine, postali deo Kraljevine Srbija, Hrvata i Slovenaca 1918. god. Tako je u Kovinu, bivšem pograničnom području, ostala novosagrađena velika vojna kasarna, građena od 1911. god., a useljena i završena 1913. god, samo jednu godinu pre završetka rata. Na taj način je izgubila značaj i osnovnu svrhu za koju je bila namenjena. Kako je bila kvalitetno građena, iako kasnije prepustena nemaru i ruiniranju, izdržala je i Zub vremena i nebrigu [1]. Od toga objekata desetak godina kasnije (1924.) nastala je Kovinska psihijatrijska bolnica. Najveći deo objekata koji se koristi za boravak pacijenata kao i drugih pomoćnih objekata iz tog su vremena i služe svrsi obavljanja osnovne delatnosti Specijalne bolnice za psihijatrijske bolesti. Nakon Drugog svetskog rata izgrađeni su i drugi kapaciteti, ali, takođe kao veliki paviljoni, arhitektonski su pratili inertnost kasarnskog jezgra bolnice. Ni tada, pa sve do danas, oni nisu prilagođeni kriterijumima uslova koji bi obezbeđivali i štitili pravo na dostajanstven boravak i tretman pacijenata. Takođe, po udaljenosti mesta boravka pacijenata koji su primani, načina i razloga admisija, osim bolesti, stalno prisutna opterećenost tretmana najčešće socijalnom problematikom, tj. uporno održavanoj praksi da se i sa veoma udaljenih područja pacijenti šalju na lečenje ali, po mnogo čemu, i na življenje u bolnici, pacijente i ustanovu prati

stigma neizlečivih duševih bolesnika i azilarnosti. Utisak je da i danas, svi napor primene uvek najnovijih pomaka i dostignuća, koje su brojne generacije obrazovanih lekara i edukovanog osoblja činili, nisu značajno izmenili ni danas ambijent ove bolnice.

Za samo osnivanje bolnice, najzасlužnija su dva lekarska imena: dr Kosta Knežević i psihijatar Dezider Julijus. Po završetku rata napušteni objekat je trebalo da bude srušen a od materijala je planirana izgradnja zgrade opštine u Smederevu. Dr Kosta Knežević, kovinski opštinski lekar, preokrenuo je ovu ideju tako što je ubedio tadašnjeg načelnika za Banat, Bačku, Srem i Baranju, dr Lazu Markovića (s čijim ocem je studirao u Pragu) da se umesto rušenja u bivšoj kasarni otvoriti Bolnica za duševne bolesti, kojih u Kraljevini nije bilo dovoljno. Referat, danas bi se reklo projekat, podrobno je sadržao pojedinosti i detalje o zgradama bivše austrougarske kasarne kao i kovinskog kraja, pa je vidljivo da ga je pisao dr Knežević, a dr Marković samo potpisao.

Ministarstvo je prihvatio inicijativu i za dva miliona dinara otkupilo zgrade od Županije Tamiško-torontalske. Oko sedam meseci trajala je potraga o pravnom nasleđu pa su zgrade uknjižene 11. marta 1924. god. Zvaničnim početkom rada bolnice označen je 16. jul 1924. god. Tog dana su pristigli prvi bolesnici, tačnije oni su prebačeni iz Duševne bolnice u Beogradu, kako je zapisano: „50 hroničnih, mirnih za rad sposobnih bolesnika (25 muških i 25 ženskih)“, nekoliko bolničara i dr Ante Marić, sekundarni lekar (stažista) beogradске bolnice.

Zatećeno stanje bilo je do te mere ruinirano da su bolesnici i osoblje kuvali

i jeli pod vedrim nebom, spavali na rashodovanim vojničkim krevetima a vrata i prozore nije imala ni kancelarija, ujedno i stan, upravnika. Kasarna je inače, imala svoje duboke bunare, svoj vodovod, a Kovin je imao struju 1913.god. i oko 7000 stanovnika. Tri meseca kasnije stanje nije bilo značajno bolje jer onih „50 bolesnika za rad sposobnih,“ nisu mogli da rasčiste prostorije od gomila đubreta [2]. Za vršioca dužnosti upravnika bolnice dolazi dr Dezider Julius, koji je posao u novosnovanoj bolnici dobio pre svega što ga niko drugi nije hteo, a sam beleži da je Marić istog dana kada je predao dužnost upravnika „radosno pobegao nazad u Beograd“. Dve godine se više bavio planiranjem i nadzorom radova nego onim što mu je struka, ali se uvek vraćao kliničkom radu - „lečenju najbednijih među bednima“ [1].

Ključni događaj u razvoju kovinske bolnice bila je, čini se, činjenica da je maja 1925. godine likvidirana sreska bolnica u Smederevskoj Palanci i da je Dr Dezider Julius nagovorio tamošnjeg direktora dr Velimira Pazarca da mu predal celokupni inventar. Kapacitet bolnice je, posle toga, do jeseni, sa 50, povećan na 375 postelja [2]. Organizaciono, bolnicu je podelio po odeljenjima, a prijem novih bolesnika poverio komisiji. Na stručnom planu, dr Julius, je uveo radnu terapiju za koju se može da je bila njegovo primarno stručno uverenje. Bio je mišljenja da rad pomaže u lečenju duševne bolesti, ali, što je značajnije, njemu je veoma bilo stalo do etičke dimenzije takvog pristupa pacijentu. Smatrao je da je to način na koji se dramatično menja stigmatizirajući arhaično-azilarni pristup, a da je pacijent-duševni bolesnik, kroz rad, izjed-

načen sa drugim ljudima i potpuno ravnnopravan, da ga to očovećuje i tako vraća njegovo ljudsko dostojanstvo [2]. Julius nije zabeležio da je to metod čiji je on bio strasni pobornik, i koji je toliko intenzivno razvio u praksi. Takođe je vidljivo da je upravo on bio najuspešnji od četvorice upravnika (od 1924. do 1928. godine), ali nije zabeležio ni da je u Kovin došao po kazni, kao i da nikad nije postavljen za stalnog, nego samo vršioca dužnosti upravnika [1].

Stigma političkog neprijatelja pratila ga je celog života i od sva četiri režima u kojima je živeo. Njegova biografija je, tako, zanimljiva kako u medicinskom tako i u publicističkom smislu. U prvoj deceniji postojanja kroz bolnicu je prošlo 16 lekara (imena su zabeležena u Spomenici o desetogodišnjici dr D. Julijusa), a od januara 1930.god. U njoj su radile i časne sestre kongregacije „Sv. Vinka“ iz Zagreba [2].

Deset godina po osnivanju bolesnici su bili smešteni u tri zgrade od kojih je svaka imala kuhinju i kupatilo i, za to doba moderan i ugodan nameštaj. U okviru bolnice postojale su apoteka, zubna i ambulanta za manje hirurške intervencije. Bolnica je imala ledaru, staklenik za gajenje cveća, perionicu, stolarsku, bravarsku, kovačku i krojačku radionicu, električnu centralu, sopstveni vodovod i kanalizaciju [2].

Na desetogodišnjicu osnivanja u bolnici je bilo nešto preko 500 bolesnika. Sve što je postigao i uradio u kovinskoj bolnici za dvanaest godina dr Dezidera Juliusa načinilo je psihijatra sa velikim profesionalnim ugledom, te je bio premešten za Upravnika bolnice u Vrapču, a odmah posle rata za upravnika klinike „Rebro“. Njegovo učešće je takođe od

velikog značaja za osnivanje Psihijatrijske bolnice na Rabu [3].

Dr Dezider Julijus sa tadašnjim timom lekara, tj. raspoloživim lekarskim kadrom, uspostavljaju novi teoretski koncept i započinju njegovu primenu, razvijajući ga veoma brzo i široko ga koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Menja se i shvatanje i pristup osoblja koji rade sa pacijentima. Ukupno, mnogobrojne procedure i veliki trud i napor za iznalaženje materijalnih sredstava za realizaciju takvog programa kroz nabavku materijala i formiranja svih radionica, rada uz majstorske delatnosti stalno zaposlenih uz najšire primjenjeni rad na bolničkom imanju na obradi zemlje i useva. Pobuđivanje kreativnih kapaciteta pacijenata i drugaćiji pristup i doživljaj njih samih menjaju psihološki ambijent koji je daleko humaniji i terapijski učinkovitiji. Bioskop sa salom i pozornicom bio je važno mesto za kulturne aktivnosti. Redovno prikazivanje filmova ali i realizacija gostujućih amaterskih predstava kao i predstava i igrokaza samih pacijenata i razmene istih sa drugim bolnicama priredbe i igranke sa učešćem samih pacijenata kao i osoblja, a često i učešćem lokalnog stanovništva, bolnicu su činili posebnim mestom. Muzikoterapija je imala, takođe, još tada puno i osmišljeno mesto primene, kako sam dr Julijus navodi bas slušanjem ozbiljne muzike. Pevački zbor je imao svoje aktivnosti i značaj. Događaji sa društvenim i sportskim igrarama stalno su bili organizovano aktivni, a šah je decenijama bio posebno uspešan na takmičenjima i susretima sportskih igara svih bolnica. Privatnom inicijativom kroz podršku "Društva za pomađanje" nabavljane su knjige za bolesničku biblioteku kao i časopisi i novine, pribor

i boje za slikanje, crtanje i skulptorski rad darovitih pacijenata kao i materijala i pribora za ženske ručne radove [1]. Sve je ovo imalo za cilj realizaciju pozitivne transformacije ambijenta koji je uspešno postignut a spominje se i označava kao "duhovno izgrađivanje bolnice". Da je cilj bio postignut u potpunosti, nalazimo u "Spomenici" rad u kojem se opisuje događaj kada posetioci pitaju lekara gde se nalaze nemirni pacijenti? Dobijaju odgovor da je takvih najmanje i da ih gotovo nema tj. da je nemir najteže bolesnih značajno smanjen. Posledica svih ovih promena je i smanjenje i značajno usporavanje procesa propadanja i osiromašenja ličnosti koje je u ranijem obrascu pukog čuvanja i pasivnog življena pominjano terminom, "zavodska blesavost" [2] u tadašnjoj psihijatriji, što odgovara kasnije i danas sve ređem hospitalizmu kod pacijenata u psihijatrijskim bolnicama. Inspirator i pokretač svih nabrojanih aktivnosti je dr Julijus koji sam kaže u svom referatu u "Spomenici": *Salus aegroti suprema lex!* (Spas bolesnika je najviši zakon!) [2], te je možda najbolje u potpunosti citirati samog dr Julijusa, da bi se na najbolji način shvatio i doživeo izuzetni entuzijazam, darovitost za psihijatriju sa najtežim psihijatrijskim bolesnicima i stručnost i istrajnost kojima je izvršen značajan pomak i preobražaj u tretmanu najtežih psihijatrijskih bolesnika i istorijske evolucije u azilarnoj psihijatriji toga vremena: "Bitno u tome celom sistemu "aktivne terapije" jeste da duševnog bolesnika ne smatramo vise za sva njegova dela neodgovornim, nego bas naprotiv tražimo i od njega da svoje bolesne ideje, svoje patološke naklonosti i nastrane običaje savlada, da se prilagodi okolini, da se pokori

zavodskoj disciplini i propisanom kućnom redu, te da sudeluje u radu. Bolesnik ima dakle da odgovara za svoje postupke (naravno ne u krivičnopravnom smislu), a kao što stariji vaspitavaju decu, tako isto i lekari i bolničarsko osoblje moraju pacijente vaspitavati na sređeno ponašanje i za socijalno koristan rad. Narančno, sav ovaj rad mora se sprovesti bez ikakvog praznog moraliziranja, bez kručih disciplinskih kazni i da bolesnik ne oseti da se ne govori s njime kao s neke visine.” [2].

Za upravnika Bolnice 1928. god. biva postavljen dr Marko Đ. Radman, inače dugogodišnji upravnik Bolnice za duševne bolesti u Toponici kod Niša. Bio je hvaljen i zapažen po dobrim organizacionim sposobnostima i vezama u Ministarstvu Narodnog zdravlja te je Bolnica u vreme njegovog upravljanja, do 1933.god., značajno opremljena a broj postelja se povećao na 545, a sagrađena je sopstvena električna centrala i izgrađena još jedna zgrada. Dr Radmana je od 1934. god. zamenio Franc Gerlović, a nekoliko nedelja je, ponovo u v.d. stanju upravnik bio dr Julius. Broj postelja se do 1936.g. povećao na oko 600.

Bolnica je do II sv. rata imala dve kapele, pravoslavnu i katoličku, a od 1934.god. i bioskop. Imala je salu s 250 mesta u kojima su izvođene amaterske predstave lokalnih pozorišta, a imala je i sportsko igralište, dve kuglane i prostorije za šah. Sledećih godina, do 1941.god. Bolnicu su vodili dr Petar Ilić i dr Davidović [2].

Treba podvući, da je sve vreme u Bolnici vođeno mnogo računa o stručnoj edukaciji lekarskog kadra i praćenju nasavremenije prakse i težnje njene primene, tako su praćeni literatura i časopisi

te je nastala bogata stručna biblioteka bolnice. Bolnica poseduje svoju laboratoriju, sticana su zvanja specijalista i objavljivani stručno-naučni radovi.

Evo imena i podataka o prvih 16 lekara bolnice (iz PISMENICE dr Julija sa):

1. Dr Ante Marić, sek. lekar,
2. Dr Dezider Julius, postavljen 14.oktobra 1924, psihijatar, primarijus
3. Dr Imre Laslo, postavljen za kontraktualnog lekara 04. novembra 1924.god., služio do 01.aprila 1929.god.
4. Dr Nikola Sučić, od 1927.god. do 01.marta 1928.god.
5. Dr Marko Đ. Radman postavljen za upravnika 1928.god. do 31.jula 1933.god., kasnije upravnik Opšte državne bolnice u Ljubljani
6. Dr Draga Matić, bila je lekar dnevničar 1928.god.
7. Dr Nikola Korzenjevski, od 1929. do 1933.god., kasnije asistent Opšte državne bolnice u Beogradu.
8. Dr Dušan M. Jevtić, postavljen 31.dec. 1929.god., sek. lekar
9. Dr Nadežda Jevtić-Mališević, postavljena 31.dec.1929.god., sek. lekar
10. Dr Petar Novaković, bio lekar dnevničar, kasnije privatni lekar u Beogradu
11. Dr Milivoj Marušić, bio lekar dnevničar, kasnije sek. lekar u banovinskoj bolnici u Šibeniku
12. Dr Miodrag Marković, bio sek. lekar,
13. Dr Desanka Simić, lekar činovnički pripravnik
14. Dr Jovan Danilović, lekar činovnički pripravnik
15. Dr Egon Zahradka, šef odeljenja

16. Dr Franc Gerlović, postavljen 1933 god. za upravnika na službi do 31. maja 1934. god., kasnije upravnik Državne bolnice za duševne bolesti Ljubljana-Studenac [2].

Veoma dobar uvid i priliku za poređenje kako je funkcionalisala psihijatrijska praksa u specijalnim bolnicama pruža nam referat „Desetogodišnja medicinska statistika Državne bolnice za duševne bolesti u Kovinu“ čiji su autori dr Dušan M. Jevtić i dr Nadežda Jevtić, iz „Spomenice o desetogodišnjici Bolnice“. Evo nekih činjenica i podataka iz tog referata. Prijem bolesnika: pri osnivanju bolnice premešteni su prvi bolesnici iz Beogradske državne bolnice za duševne bolesti, a to je nastavljeno i sledeće 1925.g. iz bolnice u Beogradu, a sledećih godina i iz bolnice u Sarajevu. Većina bolesnika je primana preko banovinskih i gradskih bolnica, a izvestan broj, preko vlasti, od kuće [1]. U prvih deset godina (1924. do 1934.) ukupni broj prijema iznosio je 1900. Prosečno u mesecu za prvih deset godina bilo je oko 17 prijema bolesnika. Za prijem u bolnicu su postojale odredbe, a tako je i otpust bolesnika vršen po određenoj proceduri i važio je za kovinsku, beogradsku i topioničku duševnu bolnicu. Bilo je potrebno podnošenje molbe, pregled od strane lekarske komisije, odobrenje Kralj. Banske uprave, poziv za preuzimanje bolesnika. Kako D. Jevtić navodi manjkavosti i neažurnost čitave procedure u praksi se svodilo na puno smetnji i konačne neefikasnosti. Često rodbina nije znala za odredbe iz procedure, a kako su često bili udaljeni, nakon posete i dogovora sa lekarima, dok se procedura sprovede nisu imali sredstava da ponovo dođu po bolesnika

(npr iz Zetske banovine) [2]. U analima će ostati zapamćen prof. dr Dušan Jevtić po svom stručnom i doprinisu približavanja psihijatrije pravnoj nauci i regulativi. Posle završenih studija radio je kao lekar i lekar specijalista u Državnoj bolnici za duševne bolesti u Kovinu, Državnoj bolnici u Sarajevu i Državnoj bolnici za duševne poremećaje u Beogradu. Od 1940. god. karijeru nastavlja na Pravnom fakultetu u Beogradu, gde je biran za prodekanu i šefa Katedre krivičnog prava, a bio je angažovan i na Filozofskom fakultetu u Beogradu. Kao lekar specijalista a zatim profesor na Pravnom i Filozofskom fakultetu autor je više udžbenika, naučnih i stručnih radova [4].



Prof. dr Dušan Jevtić

U bolnici su boravili pacijenti iz udaljenih područja teritorije tadašnje države, i to sledećih Banovina: Dravske, Savske, Vrbaske, Primorske, Drinske,

Zetske, Dunavske, Moravske, Vardarske i Uprave grada Beograda [2]. Najveći broj njih bio je iz Dunavske banovine, ali su sa iste teritorije, npr. iz Banata upućivani i u bolnicu u Jaša Tomicu, iz gornje Bačke u Suboticu (Odeljenje Gradske bolnice), iz zapadnih krajeva banovine, Baranje i Srema, u Stenjevac kod Zagreba a iz Šumadije u Beogradsku bolnicu [2].

Prema istim autorima [1], sledi pregledna statistika pacijenata koji su lečeni u Državnoj bolnici za duševne bolesti u Kovinu procentualno zastupljenim po dijagnostičkim grupama:

1. Grupa shizofrenije 49,55 %
2. Progresivna paraliza 15,61 %
3. Grupa oligofrenije 10,33 %
4. Grupa padavice 6,88 %
5. Grupa periodičnih psihoza 4,11 %
6. Staračke psihoze 3,22 %
7. Psihopatske reakcije i konstitucije 2,27 %
8. Alkoholne psihoze 2,05 %
9. Simptomatične psihoze 1,66 %
10. Encefalitis epidemika 1,55 %
11. Psihoze kod luesa cer.-sp. I tabesa 1,11 %
12. Sine morbo psihiko 0,38 %
13. Psihoze dece i mladeži 0,33 %
14. Psihoze usled traume 0,11 %
15. Nervne bolesti bez psihoza 0,11 %
16. Narkomanije 0,05 %
17. Neutvrđeno 0,05 %

Ovde vredi naznačiti delove komentara autora ovog rada [2] koji odslikavaju tadašnju opštu atmosferu, stanje i dinamiku u psihiatrijskoj instituciji toga vremena. Može se pretpostaviti kako je obavljan rad lekara i osoblja, kakve su bile kliničke slike i kakvog intenziteta u prefarmakološkoj eri tretmana ovih bo-

lesnika. Uz to nedovoljan broj kreveta, spavanje na slamaricama, grejanje ložnjem peći tzv. "bubnjara" čije je prisustvo činilo veliki rizik po pacijente i osoblje, održavanje lične higijene bez centralizovane tople vode i sl. Vidi se da je polovinu bolesnika činila grupa shizofrenih bolesnika. Na drugom mestu su paralitičari sa psihozama kod luesa i tabesa. Ovi pacijenti nisu prevođeni iz drugih bolnica i zavoda, već su isključivo primani od kuće ili manjih bolnica. Očigledno je koliki je značaj u epidemiološkom smislu i opasnost po zdravlje stanovništva imala ova bolest. Zatim, tu su i oligofreni pacijenti koji zbog svojih osobnosti, ovaj heterogeni ambijent po dijagnostičkim grupama sigurno značajno otežavali za tretman i lečenje i njih samih i drugih pacijenata. U grupi "neutvrđeno" obično su se našli pacijenti koji su bili u sústini psihopate koji su pobegli iz bolnice i nisu se vraćali. Gotovo je neverovatno – ali istinito, koliko je u ovom radu dr D. i dr N. Jevtić, impresivna analiza i konstatacija da su i tada u bolnicu upućivani pacijenti za čijim smeštajem u ovu bolnicu nije bilo medicinskih razloga. Ti razlozi su bili različiti, a išli su dotle da je bilo slučajeva prijema moribundnih pacijenata tj. pacijenata koji su primljeni da bi ubrzano umrli jer njihov dalji transport nije bio moguć. Autori su naznačili ovu problematiku i zapazili da ona zahteva posebno prilagođenu statističku obradu i u današnje vreme se ova praksa nije u potpunosti iskorenila. Ipak, ne možemo odoleti da ne citiramo autentični tekst autora koji o tome govore: "U pogledu moribundnih imamo žalosnih iskustava. Morali smo primiti u najbednijem stanju bolesnike (najčešće paralitičare) iz udaljenih banovina i kako u Kovinu nema drugih bolnica kuda bi se ovi mogli sme-

stiti, jer apsolutno nisu vise za duševnu bolnicu, a vraćati ih već je nemoguće i iz humanih razloga, to bi posebna statistika ovakvih slučajeva strogo iziskivala potrebne naredbe i objašnjenja da se ovakvi ne upućuju na umiranje u udaljenu duševnu bolnicu”[1]. Smrtnost u kovinskoj bolnici se, tih godina, kretala od 10 do 12 % na godišnjem nivou, a bolesnici su najviše umirali od plućne tuberkuloze, srčanih oboljenja i stanja iscrpljenosti [2].

Po dolasku nemačkih okupacionih snaga, tokom Drugog svetskog rata, duševni bolnici su iseljeni a bolnica je služila vojnim i civilnim bolesnicima i ranjenicima [3]. Zanimljivo je da je upravnik bolnice bio psihijatar Teo(dor) fon Smekal. Kako je on u jednom periodu bio i zapovednik celokupne nemačke vojske u Kovinu za vreme okupacije, jer je nosio najviši čin, ostao je zapamćen po ulozi koju je odigrao, zajedno sa uglednim kovinskim građaninom i vlasnikom mlina, inače nemačke nacionalnosti, u obustavljanju i spasavanju sto građana srpske nacionalnosti nastalog incidentnom pogibijom jednog nemačkog vojnika. Taj događaj, posredno vezan i za kovinsku bolnicu, postao je deo istorijske legende [3].

DR DEZIDER JULIJUS – IZ LIČNE I PROFESIONALNE BIOGRAFIJE

Dr Dezider Julius je rođen 1895.god. u Pančevu, studije medicine započeo je uoči Prvog svetskog rata u Beču, a posle rata dovršio u Budimpešti. U Pešti se oženio studenkinjom medicine koja će, potom, postati medicinska sestra da bi on neurologiju i psihijatriju specijalizirao u Slovačkoj. U Pančevu se vratio kao



Dr Dezider Julius

specijalista, ali posao nije mogao da dobije. Pratio ga je, naime, dosije koji je mađarska policija dostavila jugoslovenskim kolegama u kojima je opisan kao opasan levičar, koji se u studentskim dñima oduševljavao idejama Bele Kuna i koji je na univerzitetu agitovao za njega [3]. U Kovinu su mu rođena dva sina. Stariji, Đuka, kasnije će postati jedan od najčuvenijih jugoslovenskih novinara. Bio je dopisnik „Politike“ iz Nemačke i Južne Amerike, po sili zakona penzionisan u 52. godini života, posle čega postaje spoljнополитички urednik najvećeg meksičkog dnevnika. [3]. Mlađi sin Stevo poći će očevim stopama, specijaliziraće internu medicinu, doktoriraće u SAD, autor je knjige o sudbini svoje porodice, čija je centralna ličnost njegov otac [5]. Ono što je dr. Dezsider Julius za dvanaest godina uradio u kovinskoj bolnici je napravilo ime s velikim profesionalnim

ugledom. Godine 1936. dobija, tako, ponudu da bude upravnik bolnice u Vrapču, nedaleko od Zagreba, koja je u tom trenutku imala preko hiljadu bolesnika i pet stotina zaposlenih. Pet godina kasnije, s uspostavljanjem ustaškog režima, stiže ga stigma njegovog jevrejskog porekla. Spasao ga je hrvatski književnik Slavko Kolar, da bude poslat u novosnovanu psihijatrijsku bolnicu za decu u zabačenom selu Stančić. Do septembra 1943. dr Julius je prikupio ozbiljnu količinu medicinskog materijala za poljsku bolnicu (nekoliko zaprega) i cela porodica je otišla u partizane. Dezider je postavljen na čelo vojnog i civilnog saniteta na Baniji, njegova supruga za glavnu sestru ličke bolnice. Demobiliše se na kraju rata sa činom sanitetskog majora. Dr Julius je bio profesor psihijatrije na Medicinskom fakultetu u Zagrebu i honorani predavač na Pravnom fakultetu. Prvi je predsednik neuropsihijatrijske sekcije Zbora liječnika Hrvatske. Pored ostalih stručnih aktivnosti sa prof. Lopšićem osniva 1953. godine, časopis „Neuropsihijatrija“ [6].

Odmah posle rata postavljen je za upravnika klinike „Rebro“, ali se potom, na sopstveni zahtev, vratio u Vrapče. Nesretno je okončao život pod okolnostima pritiska koji je doživljavao, nakon partijskog sastanka koji je trajao od kasnog popodneva do dva posle ponoći, Julius je, hicem iz revolvera, u svojoj kancelariji, 24.12. 1953. god., izvršio samoubistvo [3].

NEPOSREDNI PORATNI PERIOD

Po oslobođenju, početkom oktobra 1944.god. Bolnica je imala ulogu pozadinske rezervne Vojne Bolnice NOV i Sovjetske armije. Do avgusta 1944.g. u

njoj su lečeni ranjenici i psihotraumatizovani učesnici u ratnim operacijama. Od 1945.g. do sredine 1946.g. Bolnica je adaptirana i reorganizovana u Vojno - psihohigijenski zavod. U njoj se lečilo oko 600 partizana - boraca, vojnika i starešina obolelih od ratnih psihoza i „psihoneuroza“. Bile su to najčešće razvijene kliničke slike tzv. „jurišničke bolesti“. Posle ukidanja Vojno psihohigijenskog Zavoda u Bolnicu se vraćaju njeni prvobitni bolesnici te se tako namena i aktivnost Bolnice vraća svojoj prvobitnoj nameni.

RAZVOJ BOLNICE OD 1946. GODINE DO DANAS

Naime povratkom psihijatrijskih bolesnika 11. marta 1946.god., Bolnica započinje svoj posleratni život i razvoj i kao takva u kontinuitetu traje do danas. S bolesnicima je tada došao i prvi posleratni upravnik spec. psihijatar prim. dr Savo Vučković. Ujedno, on je bio i jedini lekar u početku. Osim toga u posleratnoj oskudici i nedostatku lekarskog kadra u novoj državi, on je lečio i građane te je njegova popularnost u narodu bila velika, a i danas se mogu čuti gotovo anegdotske priče o njemu, njegovom stilu i načinu rada i upravljanja bolnicom. Kao i mnogi radnici i on je imao stan u samim bolničkim zgradama i tu ziveo sa porodicom. Na čelu Bolnice dr Savo Vučković ostaje punih dvadeset godina, stoga je nužno reći nešto o tom vremenu sa aspekta primene psihijatrijske prakse. Najvećim delom bio je to period nastavka stare prakse zasnovane na terapiji radom i radnoj terapiji. Bilo je to vreme bez primene psihofarmaka, sve do pojave hlorpromazina. Mogu se naći, ipak, počeci primene pretchodnice farmakologije i to u primeni se

dativnih antialergiskih sredstava najčešće fenergana. Terapijska doktrina teških psihiatrijskih bolesnika, pogotovo u njihovoj akutnoj fazi ili egzacerbaciji bolesti, zasnivala se na primeni elektrokonvulzivne terapije (EKT) ili hipoglikemijskih koma. Bilo je pacijenata kod kojih je rađena i psihohirurgija tj. lobotomija, ali su oni naknadno dospeli na azilarni tretman u ovu bolnicu. Sa oko 600 pacijenata i prosečno jednim prijemom u nedelju ili dve dana, malo se šta menjalo ili dinamiziralo u primeni struke. Dominantno, bio je to azilarni tretman većine pacijenata koji su boravili. Još uvek je bilo dosta pacijenata iz neshizofrenog kruga, tj sifilitičara sa neuroluesom i progresivnom paralizom, organskih psihosindroma, epileptičara, intelektualnih deficitova. Otpusti i povratak svojim kućama bivali su prava retkost. Tada više, a danas sporadično, nakon smrti u bolnici, oni su sahranjivani u poseban deo kovinskog groblja o trošku države. Ipak, dominantna radna terapija i terapija radom, blizak odnos osoblja i nekoliko porodica koje su živele u stanovaima u krugu bolnice, njihovi odnosi i mnogobrojne radne aktivnosti koje su bolesnici obavljali, upravo su mnogo više isprepletali socijalne odnose sa radnicima bolnice ili meštanima, obavljajući usluge tipa sitne kupovine i sl... takav pristup, iako ne kao svesno primjenjen doktrinarni metod, upravo se zagovara kao model tretmana u savremenim psihiatrijskim centrima za tretman u društvenoj zajednici.

Obnovljeni su i oživljeni uslovi za ovakav terapijski pristup te je u bolnici postojala stolarska, obućarska radionica i kovačka radionica kao i pleternica sa korparskim proizvodima. Bolnica je imala ponovo svoju bioskopsku salu koja je radila, a njeni posetioци su često bili i

meštani. Imala je svoj „Kutić“ sa možda prvim TV aparatom. Postojao je staklenik, a u njemu se proizvodilo cveće za uređenje kruga o černu je brinuo cvećar tj. baštovan. Uprkos napred iznetom, uslovi za smeštaj su i dalje veoma teški i potpuno neadekvatni za boravak pacijenata. Na akutnim, inače zatvorenim odeljenjima, nalazilo se i do 150 pacijenata za koje nije bilo dovoljno kreveta, koji nisu bili često ispravni, nego su se koristile slamarice, koje su se svakog jutra iznosile napolje na provetrvanje i sušenje i to u svako godišnje doba, potom opet uveče vraćale, postavljale na pod na kojima su bolesnici spavalii. Takođe nije postojalo parno grijanje već velike peći, tzv. „bubnjare“ koje su se ložile na svakom odeljenju, a zbog rizika od povređivanja i opeketina bile su ograđene metalnim šipkama. Osnovno je bilo neobrazovano tj. sa nešto nižih razreda ili sa osnovnom školom i imali su tečaj za bolničara. Hrana se spremala u staroj kuhinji od zidanih športeta na čvrsto gorivo. Bez psihofarmaka, teško je bilo kupirati česta stanja fizičke agresije koja su zahtevala fizičko sputavanje i izolaciju. Postojalo je tzv. „Sudsko nemirno“ odeljenje gde su se nalazili pacijenti kojima je izrečena mera bezbednosti zbog najtežih krivičnih dela, a obezbeđenje su 24 časa obavljali i pripadnici tadašnje „Narodne Milicije“.

Bolničko imanje sa svoja 24 hektara obradive površine, u uslovima tadašnjeg tržista hrane, značajno je doprinisalo poboljšanju kvaliteta hrane bolesnika a višak proizvoda iznosio se i na lokalnu pijacu i tako zaradivala dodatna sredstva. Najzaslužnije ime za efikasnost ove proizvodnje bilo je ime Branka Milanovića, tada upravnika bolničkog imanja.

Školovani medicinski kadar i dalje je nedostajao kako srednji tako i lekarski.

U Matičnoj knjizi službenika vođenoj od 1926. do 1964.god., za period pedesetih godina našli smo imena Marković dr Dragoslave i Marković dr Miloša, kao i Mr. Jurišić Milana, dipl. farmaceuta, nalazimo ime Vasiljević dr Jordana koji je sporazumno napustio Bolnicu 1963.god. Jovanović Mr Desanka, dipl. farmaceut, kasnije dugogodišnji šef bolničke laboratorije, zaslužna za uvođenje i primenu najsavremenijih znanja i novina upisana je 1959.god. Iste godine, 1959., upisano je značajno lekarsko ime Bolnice, dr Stevan Stojanović, koji, kao neurolog, ostavlja značajan trag u započinjanju i radu neurološkog odeljenja Bolnice koje se po tadašnjoj strategiji zdravstvene politike države otvara uz pomoć Neuropsihijatrijske klinike Medicinskog fakulteta iz Beograda uz svesrdni angažman takvog autoriteta kao što je bila prof. dr Jelena Gospavić. Početkom 60-tih g . U bolnicu dolaze tada mladi lekari početnici, začetnici i nosioci primene svih znanja iz psihijatrijske nauke i prakse, kao što su: dr Tomislav Sedmak, dr Divić Josip, dr Lazović Branko, dr Pavle Kastel, dr Anka Petković, dr Lazar Kirković, dr Milorad Icurup, dr Čedomir Hajduković, dr Nikola Janković. Uz njih tu su i Joanović dr Tamara, kasnije pneumoftiziolog kao i dipl. farmaceut, mr. Joanović Milan. U isto vreme u bolnicu dolaze školovane prve medicinske sestre. Evo samo nekih prvih imena Blagodarna Milović, Živanka Gavrilović-Tomić, Julijana Šurjanac, Nada Ranković, Dragojla Ružićić, Olga Antonijević [7]. Vremenom Bolnica se kadrovski jača i po broju medicinskog kadra i nijihove specijalnosti i subspecijalnosti, kao i uvođenja službe socijalnih radnika i školovanih radnih terapeuta.

Nije bilo potrebno da prođe puno vremena da nova saznanja u domenu

neuropsihijatrije i njihova primena budu inicirana i uvedena u rutinsku praksu upravo radom pomenutih lekarskih imena koje, možemo smatrati pionirima primene savremene psihijatrije u našoj Bolnici. Stoga smo danas posebno ponosni na njih kao začetnike preobražaja stručnoga rada u Bolnici, koja tako postaje deo ukupnih pomaka i najsavremnijih kretanja u svetskoj psihijatriji te i deo njene istorije.

Krajem 50-tih godina sagrađen je novi Paviljon, prvobitno namenjen lečenju tuberkuloznih bolesnika. U jednom krilu tog paviljona, osnovano je i počelo sa radom Neurološko odeljenje. Uvođene su dijagnostičke tehnike i procedure kao što su lumbalna punkcija, citodijagnostika likvora, Rtg dijagnostika u neurologiji, a višegodišnji spoljni saradnici su bili neurooftalmolog prof. dr Stefanović, a neuroradiologiju tj. arteriografiju su više decenija (do primene imidžing tehnika) radili prof. dr Repac i prof. dr Antunović. Takođe, u prvoj polovini 60-tih godina dr T. Sedmak počinje sa radom Alkohološkog odeljenja, koje je odmah zadobilo značajan ugled i afirmaciju širom tadašnje SFRJ. Kasnije su u Bolnici razvijena dva Alkohološka odeljenja i jedno za politoksikomanije, sa ukupno 275 kreveta. Krajem 60-tih i početkom 70-tih (1968-1974) u Bolnici se leči najveći broj opijatnih zavisnika, tada metadonskim programom, a sve do početka 90-tih godina radiće dva odeljenja za programski tretman alkoholičara. Krajem 60-tih godina napravljena su dva paviljona sa po pedeset postelja za potrebe psihogerijatrije, koja tada počinje da biva prepoznata kao nov problem u državi. Tako uz stručno vođenje prof. dr Dušana Petrovića, sa radom počinje još jedna značajna i sve aktuelnija grana psihijatrije koja u ovoj bolnici ima

dugu tradiciju. Od 1965. do 1969. godine direktor bolnice bio je dr Đorđe Bogićević.

Od 1969. do 1970. godine direktor bolnice je dr Nikola Janković, a nakon njega direktor je dr Stevan Stojanović. Oba poznati kao izvrsni neurolozi, unapređuju stručni rad i na tom polju alli to je istodobno vreme ekspanzije psihijatrije u svetu pa i kod nas a u bolnicu tada dolaze mnogobrojni lekari, mahom iz Beograda. Zaista je teško na ovom mestu nabrojati sva, kasnije veoma visoko stručno afirmisana imena mnogobrojnih lekara koji su mahom prelazili u psihijatrijsku kliniku u Beogradu, IZMZ kao i druge ustanove i postali autoriteti u pojedinim specifičnim terapijskim tehnikama [8]. Dr Đ. Bogićević je utemeljivač psihijatrije u Bolnici „dr Dragiša Mišović“, dr Mirko Pejović je postao redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu i direktor Klinike za psihijatriju Kliničkog centra Srbije (1993-2000), prof. dr Tomislav Sedmak i ugledno stručno ime Instituta za mentalno zdravlje (IMZ) u Beogradu., prim. dr Pavle Kastel takođe nastavlja uglednu stručnu karijeru u IMZ, transkulturnalnom psihijatrom se bavio dr Časlav Hadži Nikolić, a dr Cvetanović je nezaobilazno ime u tretmanu narkomanije, prim. dr Živorad Kastratović dugogodišnji šef Tima za mlade Klinike za psihijatriju KCS. Po nekim podacima za skoro trideset godina procvata psihijatrije i njene ekspanzije svuda pa i ovde, kroz ovu bolnicu po sećanjima došlo je i nakon školovanja otшло nešto preko 100 lekara specijalista. Godine 1974. bolnica je odlikovana Ordenom zasluga za narod sa zlatnim vencem. Iste, 1974., direktor bolnice je Radovan Jović, inače neurotoksiolog, koji je radio kao lekar na VMA a u bolnicu dolazi sa velikom

stručnom afirmacijom iz neurotoksiologije pošto je odbranio na tu temu doktorsku tezu u Londonu. Za četiri godine, tj. do 1979. godine, u bolnici je najzad uvedeno daljinsko grejanje sa sopstvenom toplanom, napravljena je tada najsavremenija kuhinja i izgrađeno tzv. I Rehabilitaciono odeljenje, isto je zamišljeno kao psihijatrijsko selo, imalo je četiri paviljona i kapacitet od 165 postelja. Izgrađeno je na Bolničkom imanju tj. u ataru, van naseljenog mesta. Sagrađeno, tada, po najsavremenijim principima socio-reabilitacije, radne terapije i terapijskim radom, potpuno infrastrukturno opremljeno i sa konceptom malih frakcionisanih sub-jedinica gde jednoj sobi od 4 do 6 postelja pripada čajna kuhinja, mala trpezarija i sanitarni blok. Nažalost, udaljenost, i česta praksa da se tamo prevedu stariji i opustošeniji pacijenti malih radnih tj. rehabilitacionih kapaciteta, ono nije služilo svojoj pravoj svrsi. Zub vremena, siromašenje države, sve teže održavanje tako izmeštenog kapaciteta od tzv. odeljenja „Bolničko imanje“ načinilo je prostor nemoguć za negu i lečenje bolesnika te je odeljenje preseljeno u stare preostale kapacitete zgrade u krugu bolnice. Kasnije je privremeno služio kao Centar za boravak izbeglih i raseljenih lica što ga je dodatno devastiralo. Tako je, građevinski najadekvatniji, a po aktuelnoj promociji psihijatrijskih centara za tretman u društvenoj zajednici lica sa mentalnim smetnjama, atraktivniji kapacitet, nažalost zbog toga što je potpuno van naseljenog mesta, potpuno neiskoristljiv za aktuelizaciju i primenu takvog koncepta. Dr Radovan Jović je zapamćen kao stručno ime u domenu uvođenja najsavremenje stručne prakse iz psihijatrije, velikom broju edukacija lekara i značajnom unapređenju stručnog i naučnog rada i u

tom smislu podizanja ugleda bolnice. Osim toga on je, kako bi se to danas reklo, bolnicu vodio sa visokim menadžerskim sposobnostima. Kratko vreme direktor je dr Slavoljub Bakalović, kasnije direktor psihijatrijske bolnice u Vršcu, koja nosi njegovo ime. Od 1979. god. do 2000. god. u kontinuitetu na čelu bolnice se nalazi direktor prim. dr Dušan Jagodić. Za to vreme i dalje se održava visok stručni nivo i nastavlja najsavremenija edukacija iz psihijatrijske misli i prakse. Bolnica sve do kraja 80-tih i dalje ima zavidan broj lekara, ali se odliv kadra sve vise oseća, kao i nadolazeća teška vremena 90-tih te se i uslovi za funkcionisanje bolnice sve više pogoršavaju. Vreme raspada države, ratova i znatan ekonomski pad dovode tada bolnicu u dosta teško stanje čime ona deli sudbinu istih ustanova, ali i materijalnog položaja zdravstva u celini. Broj lekara je tokom krize 90-tih bio više nego prepolovljen.

Od 2000. god. do 2003. god. rukovodilac bolnice je dr Gordana Kokora. Donacijama humanitarnih organizacija i nešto boljim materijalnim uslovima dolazi do oporavka kako u materijalnom tako i u kadrovskom i stručnom aspektu bolnice. Dr Kokora sa timom bolnice se uključuje u sve vidove saradnje kako na planu materijalnog oporavka donacijama, tako i edukacije i privlačenja novih kadrova i uključenja u najsavremeniji trend tretmana psihijatrijskih bolesnika u centrima za mentalno zdravlje u društvenoj zajednici, te takvu ideju promoviše u samoj ustanovi i van nje. Nažalost pokušaji da se u Kovinu ili Pančevu otvori Centar, ostali su neuspešni tj. bez razumevanja te i podrške lokalnih samouprava.

Dr Neven Žikić je direktor od 2003. god. do 2005. godine. Naglasak njegovog

rada bio je na oživljavanju poljoprivrednog dobra na bolničkom imanju te stvaranja dodatnih prihoda. Nažalost u novim vremenima sa nedovoljnom i zastareлом mehanizacijom izostaje željeni efekat kojim bi se nedovoljna sredstva za infrastrukturno rešavanje problema uspešno rešavali. Obnovljen je rad Kapele u bolnici, a donacijskim sredstvima otvoreno odeljenje sa 25 postelja i obnovljeni delovi dotrajale dijagnostičke tehnike, 2005. godine otvara se i počinje sa radom Dnevna bolnica, sa kapacitetom od 25 pacijenata. U 2005. god. vršilac dužnosti direktora je dr Slobodan Dostanić. Od 2005. god. do 2009. god. direktor je dr sci. Milan Milić, psihijatar lekar koji je započeo karijeru u bolnici „Dr Laza Lazarević“. Nastavlja se i dinamizira stručno-naučni rad i obavljaju kliničke studije, uvodi se na svim odeljenjima i službama elektronska evidencija opremanjem kompjuterskim softverom i programima koji olakšavaju svakodnevni rad. Dr Milić pokazuje veliki entuzijazam i na planu struke, uvodi standardizovane operativne procedure u skladu sa sve većim zamerkama i stavovima CPT-a i nevladinog sektora, Zaštitnika građana. Uspeva da rekonstruiše glavni dalekotoplovod i da obnovi dosta medicinske opreme (EEG, kolor Doppler, ultrazvuk, opremanje poluintenzivne jedinice na neurologiji sa monitoringom i određene količine kreveta i drugog nameštaja za pacijente i osoblje). Uspeva da izazove pozornost javnosti ali i aktuelnog ministra zdravlja te tako nastaje arhitektonski i građevinski projekat Nove Bolnice Kovin od 4.500m², vrednosti 3 miliona eura. Iako je prošao odobrenje za realizaciju na Pokrajinskem fondu za kapitalna ulaganja, isti nije realizovan zbog nedostatka sredstava.

Od 2010.godine direktor je dr Željko Rodić, neuropsihijatar. U tom periodu do danas nastavlja se sa kadrovskim poboljšanjem, prijemom mlađih lekara, nastavlja se kontinuirana medicinska edukacija kadrova svih profila i rehabilituju nekada redovno rađene procedure uz osavremenjavanje u individualnom pristupu dijagnostičkom i terapijskom tretmanu svakog pacijenta. Zbog veoma teškog stanja na akutnom ženskom odeljenju sa rizicima za katastrofične i po život pacijenata opasne incidente, uređuje se preostali prostor stare zgrade, i sopstvenim sredstvima prilagođava lečenju. Traju problemi sa kvarovima koji često ugrožavaju osnovno funkcionisanje bolnice. Sva obraćanja

osnivaču, Ministarstvu zdravlja ili RFZO - u ostaju na odgovorima da pored izraza razumevanja jednostavno nema sredstava u budžetu da se građevinsko - tehnička oronulost bolnice bitnije popravi. Sama bolnica sa nešto svojih sopstvenih sredstava čini sve što može da reši najnužnije probleme. Naša nada i napor da istrajemo na poboljšanju i humanizaciji uslova lečenja kao i na kontinuiranom istraživanju praćenja i praktikovanja najnovijih znanja i veština neće posustati, te će, verujemo ishodovati, jednog dana, velikim preobražajem naše Bolnice u kojoj će i uslovi i način lečenja biti u skladu sa najboljom praksom i uspehom u lečenju najtežih psihijatrijskih poremećaja.



HISTORY OF SPECIAL HOSPITAL FOR PSYCHIATRIC DISORDERS "KOVIN" KOVIN

Željko Rodić¹

Srđan Milovanović^{2,3}

Short summary

Psychiatric hospital "Kovin" Kovin was founded in 1924 and present one of the oldest established institution among hospitals and asylums, as they were called and considered in the past. Actually, in Republic Serbia, we have five special psychiatric hospitals, and after Clinic for Psychiatric "Dr Laza Lazarevic" and Special Hospital "Gornja Toponica" near Nis, Special Hospital for Psychiatric Disorder "Kovin" started to work, as third founded. It is obvious that there was a need of inpatient facilities for accommodation, treatment and custody of mentally ill in the Kingdom of Yugoslavia.

Actuality of necessary changes in the management and treatment of psychiatric patients and their overall trend of destigmatization is reflected in the reduction capacity of psychiatric institutions through the process of deinstitutionalization. The ultimate aim of this trend is final abolition of large capacity of psychiatric hospitals. Under this circumstances, the 90 years existence of Kovin hospital contributes to better understanding of one important historical process of theory and practice in the psychiatry environment. Special Hospital for Psychiatric Disorder "Kovin" in Kovin, last 90 years of its existence presents part of Country healthcare system and substantially participates in the management of the most difficult psychiatric patients in Serbia. Decrepitude institutions partially reduces the human effort to approach and use of the most modern approaches to the treatment of persons with mental disabilities successfully heal and return to the community. Through continuing education institution and professional staff continues to follow the latest trends and developments in psychiatry. First of all it is full implementation The Law on the Protection of Persons with Mental Illness, inclusion and cooperation with all relevant participants in the process of deinstitutionalization.

Key words: special, hospital, psychiatry, Kovin, history

- 1 Special hospital for psychiatric diseases "Kovin", Kovin, Serbia
- 2 School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia,
- 3 Clinic for Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

Literatura

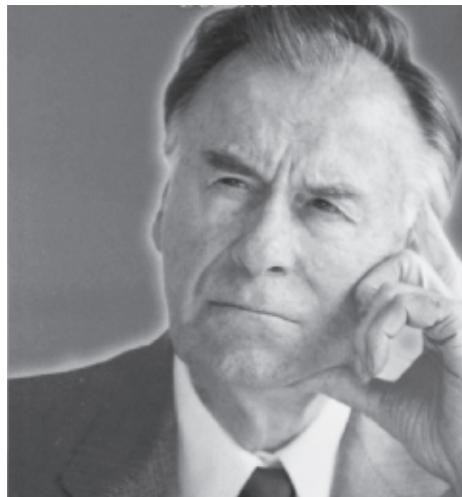
1. Spomenica o desetogodišnjici Državne bolnice za duševne bolesti U Kovinu 1924 – 1934, Uprave bolnice, Kovin 1934
2. Miletić S. Kovinski kraj između dva svetska rata, Kovin, LO Press, 2000.
3. Polić S. Vodič kroz kovinski kraj. Kovin, LO Press 2006.
4. Milovanović S. Dušan Jevtić. Srpski biografski rečnik, Novi Sad, 2009, 339-40
5. Julius S. Ni crven ni mrtav. Duriuex, Zagreb, 2005.
6. Psihijatrijska bolnica Vrapče 1879-1979, Psihijatrijska bolnica Vrapče, Zagreb, 1979.
7. Bolnička arhiva. Matična knjiga službenika od 1926 do 1964.g.
8. 50 godina neuropsihijatrijske Bolnice u Kovinu, Zbornik radova, Dokumenta, Galenika, Beograd, 1975

Srđan Milovanović
Klinika za psihijatriju
Klinički centar Srbije,
Pasterova 2, 11000 Beograd, Srbija
dr.srle011@gmail.com

IN MEMORIAM

Akad. prof. dr Dušan Kosović

1926 - 2015.



Dušan Kosović rođen je 1926. godine u Gornjim Trepčima kod Nikšića. Osnovnu školu završio je u rodnom mestu, a gimnaziju u Nikšiću. diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1954. godine, gde je i specijalizirao neuropsihijatriju. U opštoj bolnici u Podgorici je osnovao je Neuropsihijatrijsko odeljenje i njime rukovodio od 1960 do 1965., godine kada odlazi u Montreal, u Kanadu, na McGill univerzitet, a dve godine kasnije nastanio se u Sjedinjenim Državama. Po dolasku u SAD, gde je završio specijalizaciju na Institutu za psihoanalizu u Njujorku, radio je u Metodističkoj bolnici Belvju, istovremeno predavao na Njujorškom univerzitetu i na Američkom institutu za psihoanalizu "Karen Hornaj". Bio je direktor Psihijatrije u njujorškoj Linkoln bolnici i profesor na državnom Njujorškom univerzitetu (SUNY). Za vreme dok je obavljao funkciju direktora

Psihijatrije u Metodističkoj bolnici u Njujorku, radio je i kao profesor na Medicinskom fakultetu "Albert Ajnstajn" i na Univerzitetu Long Ajland u Njujorku. Za dopisnog člana Crnogorske akademije nauke i umjetnosti (CANU) izabran je 19.11. 1993. Konstruktivno se bavio stručnom publicistikom, objavio je knjige "Dode mi da poludim" u Beogradu i u Torontu "Stress in the Vortex of Global Anomie" (Stres u vrtlogu globalne anomije). Poslije "Odabranih djela" iz 2011. (Tragovi, Stres, Psihoanaliza Karen Hornaj, Zapisi i Na obali nade), objavio je ispojedni i meditativni spis "Tako sam govorio", 2013. godine. Prof. Kosović je bio član je internacionalnog uredivačkog odbora *Engrama* od samog osnivanja 1979. godine.

Dr Kosović je psihijatar koji je prošao jedinstven put, od prvog psihijatra Crne Gore koji je obilazio ambulante pri radnim

organizacijama do privatne ordinacije u Njujorku, sa punom čekaonicom, diplomama po zidovima, gde se nije čuo engleski, nego "naški", čuli su se dijalekti iz svih krajeva bivše Jugoslavije. Iskustvo boravka u njoj imali smo kao specijalizant psihijatrije i kao student medicine, a pored dr Kosovića, menjali su se likovi pacijenata, više ili manje nesretne i sretne sudbine naših emigranata, razni problemi življenja iskazivali su se na onom američkom izobličenju našeg jezika. Poslije završenog radnog vremena dr Kosovića - šetnje, večera, paralelno se odvijaju i isprepliću priče, noćni Njujork sa svojom magijom, Crna Gora, Nikšić... Jednom je kolega Amerikanac pitao dr Kosovića - kako to da nije Jevrejin, psihijatar a ima privatnu ordinaciju u centru Njujorka? Imao je nešto u sebi što je bilo bez presedana ali uvijeno u tako domaće obično, nije to jedina od suprotnosti koje je u sebi uspio pomiriti. Ujedinio je u sebi psihijatra koji prepisuje ljekove, psihanalitičara sa pronicljivom opaskom i narodnog ljekara. Narodni ljekar koji koliko obilazi seoske ambulante i bori se protiv predrasuda i neznanja toliko lijeći stvarne bolesti. Naši su ljudi u tuđini valjda i vapili za takvim arhetipom iscjelitelja koji je ublažavao njihovu depresiju iskorijenjenosti. Obilježen ranim gubitkom oca u crnogorskom bratoubilačkom ratu, nije dozvolio da zaluta u ostršćenost i osvetoljubivi diskurs. Traumu je zamrznuo i tek kasnije kroz ličnu psihanalizu i analizu snova proradio i oslobođio bolne emocije koje su ga pritiscale. Potom je sanjao kako je na zajedničkom slavlju sa ocem što je protumazio kao pobjedu života nad tragicnim gubitkom i besmisлом, te oslobođenje za dalji rast i izgradnju sopstvenog identiteta. Svoj uži interes usmjerava na psihanalizu, ne slučajno, na ogrank Karen Hornaj (*Karen Hornay*) koji više pažnje poklanja uticaju kulture i društva od biološke predeterminisanosti. Dr Kosović je jedini sa naših prostora koji je završio potpunu edukaciju na tom prestižnom In-

stitutu. Premda je „Institut za psihanalizu Karen Hornaj“ odabrao svoj samostalni put usled mimoilaženja sa tada rigidnim frodijanskim stavovima zbog priznavanja važnosti društvenih faktora na razvoj ličnosti i psihopatologiju te pitanja prava ljudi koji nisu završili medicinu da praktikuju psihanalizu. Dr Kosović je postao zaštitno ime i najveći poznavalac djela i života Karen Hornaj na ovim prostorima što je sublimirao u knjizi "Optimistička psihanaliza" je značajno pa možda i najcelovitije delo na našem jeziku koje se bavi istorijskim razvojem psihanalitičke misli koju odlikuje jasnoća bez obzira bremenitost podacima i uvidima. Ondašnja savremenost stavova koje kroz djelo Hornajeve Kosović problematizuje odnosi se na shvatanje ženske seksualnosti, odnosa prema trudnoći, patrijahata, kastracionog kompleksa, drugaćijeg čitanja Edipovog kompleksa, Kuvadamuške postpartalne krize, strahu od žene, problemima monogamnog idealja, nepovjerenja među polovima i mnoge druge važne i osjetljive teme.

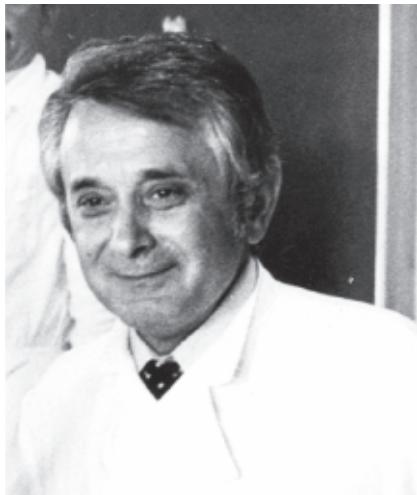
Odlikovao ga je neizostavni i spontani humor, više od svega se radovao dobrom vicu i anegdoti a nije prestao da se iznenaduje i pored bavljenja iracionalnim „domaćim ludilom“. Indijski psihanalitičar Salman Ahtar je na svom i iskustvu svojih pacijenata formulisao je jedan specifičan modus bivstvovanja emigranata koji je nazvao „some day“-„jednog dana“ koji predstavlja život, koji je zapravo odlaganje života za onaj dan kada će se iseljenik vratiti svom domu i tada i tamo započeti taj stvarni život. Kosović nije bio nostalgičan, tvrdio je da svaki put kada bi se vratio, shvatio, da je nostalgija zlato naspram stvarnosti u domovini. Poslednji put kada ga je neko kurtuazno upitao – „Koliko ovoga puta ostajete u zemlji?“ odgovorio sa šeretskim osmijehom-„zanavijek“. Preminuo je u Herceg Novom, gde je i sahranjen.

Srđa Zlopaša i Srđan Milovanović

IN MEMORIAM

Prof. dr Josif Vesel

1927 - 2015.



Josif Vesel rođen je 27.12. 1927. u Novom Sadu, gde je završio osnovnu školu. Od 1941. do aprila 1944. je učio zanat. Kraj Drugog svetskog rata je dočekao u logoru Terezinštat. Od uže porodice preživeli su rat samo on i starija sestra. Gimnaziju je pohađao u Novom Sadu do 1946. a završio je 1948. u Beogradu. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1956. Specijalizaciju iz neuropsihijatrije obavio na Neuropsihijatrijskoj klinici u Beogradu. Specijalistički ispit je položio 1961. godine. Ceo radni vek proveo je na sadašnjoj Klinici za psihijatriju Kliničkog centra Srbije (1957-1993.). Tokom 1959-1969. radio je kao spoljni saradnik Instituta za alkoholizam u Beogradu gde se usavršavao u oblasti grupne psihoterapije.

Školske 1966-67. godine boravio je na šestomesečnom usavršavanju u Francuskoj (Bolnica "Sv. Ana", u Parizu, gde se usavršavao u oblasti kliničke psihijatrije kod prof. Deleja (Delay), a na Klinici *Pitie* usavršavao se u oblasti neurofiziologije (EEG i eho EEG) kod prof. Fišgolda (Fischgold). Za asistenta na predmetu Neuropsihijatrija izabran je 1962., za docenta 1971., za vanrednog profesora 1978, a za redovnog 1985. Doktorsku disertaciju odbranio je 1977. pod nazivom *Mogućnost ambulantnog lečenja alkoholičara sa posebnim osvrtom na grupnu psihoterapiju* na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Pored matičnog fakulteta predavao je psihijatriju na Medicinskom fakultetu u Kragujevcu, medicinsku psihologiju na Pravnom fakultetu u Beogradu, na Višoj

medicinskoj školi u Beogradu, Prištini, Banja Luci, na Farmaceutskom fakultetu u Beogradu, a grupnu psihoterapiju na Fakultetu organizacionih nauka u Beogradu. Pri kraju radnog veka bio je načelnik Centra za forenzičku psihijatriju. Autor je udžbenika *Medicinska psihologija sa opštom psihopatologijom* (sedam izdanja, prvo izdanje 1976, deveto 1990.), *Specijalna nega mentalnih bolesnika u hospitalnim uslovima* sa D. Đorđevićem (1981), *Pravna medicina* sa A. Ramljakom (Banja Luka), *Pravna medicina* sa M. Lukićem i S. Pejakovićem u izdanju Pravnog fakulteta u Beogradu (1981). Iz publicistike prof. Vesela se izdvajaju sledeća poglavlja: *Alkoholizam i ljubavni život čoveka u knjizi Alkoholizam i društvo* (1961), *Dokazivanje droga u organizmu*, zatim *Prinudno lečenje narkomana*, *Rehabilitacija narkomana* u knjizi *Čovek i droga* (Despotović i sar., 1971), sa Stojanović J., i Striković J. objavio je knjigu *Antinomije života – o samoubistvu* (1985). U udžbeniku *Osnovi neuroendokrinologije* (urednik Đurić S., 1985) autor je sa M. Jašović-Gašić poglavlja *Psihosomatika i endokrinologija*. U udžbeniku *Psihijatrija* (urednica Slavka Morić Petrović, 1987, 1991) autor je nekoliko poglavlja: *Istorijski razvoj psihijatrije*, *Psihijatrija i kultura*, *Psihosomatika*, *Alkoholizam*, *Narkomanija i Samoubistvo*, sa prof. dr Kaličaninom i dr Lečić Toševski koautor je poglavlja *The misuse of medicine and psychiatry in the satanization of the Serbian people* u objavljenom u *The Stresses of War* (1993).

U domaćim časopisima i zbornicima radova sa stručnih manifestacija objavio je 150 stručno-naučnih radova, u inostranim časopisima 5 radova i u domaćim zbornicima abstrakata objavio je 24 rada. Među radovima se ističe *Analiza romana Maria Puzoa Kum sa aspekta transkulturne psihijatrije*, objavljena u Medi-

cinskim istraživanjima supl 2, 1975. Bio je mentor 19 doktorskih disertacija, 11 magisterskih teza i 7 subspecijalističkih teza.

Bio je član redakcije *Engrama* od osnivanja časopisa, bio je glavni urednik lista Srpskog lekarskog društva *Lekar*, glavni urednik časopisa *Alkoholizam*, urednik časopisa *Medicinski glasnik*, član redakcija časopisa *Srpski arhiv*.

Inicijator je osnivanja sekcije SLD-a za Prevenciju samoubistva (1979) i njen prvi predsednik. Bio je član predsedništva Udruženja za prevenciju samoubistva SFRJ, takođe počasni član Sekcije za prevenciju samoubistva lekarskog društva Slovenije. Bio je potpredsednik Sekcije za psihijatriju SLD, kao i počasni član Udruženja zdravstvenih radnika Srbije. Svojim pregalaštvom je doprineo da OOOUR Klinika za psihijatriju "Vladimir F. Vujić" i postane Centar za prevenciju samoubistva i ustanova koja pruža pomoć osobama u krizi. Promovisao je psihijatriju, kako kroz stručni rad tako i kroz analizu životnih zbivanja u istoriografskom, kulturnom i antropološkom kontekstu. Inspirisan psihijatrijskom nozologijom, svoje stručno i personalno umeće je delio sa kolegama, lekarima na specijalizaciji i studentima. Bogatstvo literarnog znanja koje je posedovao kao bibliofil je uspešno koristio i u psihijatrijskoj praksi. Antipsihijatrijske stavove koji su se u jednom periodu pojavljivali je rasčlanjivao i argumentovano pobijao. Dobitnik je Plakete povodom 50-godišnjice Medicinskog fakulteta u Beogradu, Diplome Saveza lekarskih društava Jugoslavije, Zahvalnice SLD-a. Prof. Vesel je bio inspiracija generacijama budućih psihijatara i jedan od vodećih stručnjaka naše zemlje u svom domenu.

Srđan Milovanović

UPUTSTVO AUTORIMA

ENGRAMI su časopis za kliničku psihijatriju, psihologiju i granične discipline. ENGRAMI se izdaju kroz 4 sveske godišnje. Časopis objavljuje: originalne radove, saopštenja, prikaze bolesnika, preglede iz literature, radove iz istorije medicine, radove za praksu, izveštaje s kongresa i stručnih sastanaka, stručne vesti, prikaze knjiga i dopise za rubrike Sećanje, In memoriam i Promemoria, kao i komentare i pisma Uredništvu u vezi s objavljenim radovima.

Prispeli rukopis Uređivački odbor šalje recenzima radi stručne procene (period recenzije 4-8 nedelja). Ukoliko recenzenti predlože izmene ili dopune, kopija recenzije se dostavlja autoru s molbom da unese tražene izmene u tekst rada ili da argumentovano obrazloži svoje neslaganje s primedbama recenzenta, najkasnije u periodu od dve nedelje. Konačnu odluku o prihvatanju rada za štampu donosi glavni i odgovorni urednik.

Za objavljene radove se ne isplaćuje honorar, a autorska prava se prenose na izdavača. Rukopisi i prilozi se ne vraćaju. Za reprodukciju ili ponovno objavljivanje nekog segmenta rada publikovanog u ENGRAMIMA neophodna je saglasnost izdavača.

Radovi se štampaju na srpskom ili engleskom jeziku, sa naslovnom stranom i kratkim sadržajem na oba jezika.

DOBRA NAUČNA PRAKSA

Podnošenje rukopisa podrazumeva: da rukopis nije objavljen ranije (osim u obliku apstrakta ili kao deo objavljenog predavanja ili teze); da nije u razmatranju za objavljivanje u drugom časopisu; da je autor(i) u potpunosti odgovoran za naučni sadržaj rada; da je objavljivanje odobreno od strane svih koautora, ako ih ima, kao i od strane nadležnih organa ustanove u okviru koje je istraživanje sprovedeno.

Kao uslov za razmatranje za objavljivanja, potrebna je registracija kliničkih ispitivanja u javnom registru kliničkih studija za odredjena istraživanja koja svojim dizajnom to zahtevaju. Kliničko ispitivanje je definisano od strane Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa (u skladu sa definicijom Svetske zdravstvene organizacije) kao i bilo koji istraživački projekat koji dodeljuje, učesniku ili grupi učesnika, jednu ili više intervjencija u cilju procene zdravstvenog ishoda. Za više informacija posetite <http://clinicaltrials.gov/>

Neophodno je da originalni radovi, predati za publikaciju, koji uključuju humanu populaciju, sadrže, u okviru sekcije Materijal i metode, izjavu da je studija odobrena od strane odgovarajućeg etičkog komiteta i time izvedena u skladu sa Helsinski komplikacijom iz 1995. Takodje je neophodno jasno navesti da su svi ispitanici uključeni u istraživanje dali svoj informisani pristanak pre uključenja u studiju. Detalje koji bi mogli prekršiti pravilo o anonimnosti subjekata neophodno je izbeći.

Eksperimenti koji uključuju životinje takodje moraju biti sporveni u skladu sa lokalnim važećim etičkim odredbama o pravima životinja i sadržati izjavu da su prilikom istraživanja ispoštovani principi laboratorijske nege životinja (NIH publikacija broj 86-23, revidirana 1985).

Urednici zadržavaju pravo da odbiju rukopise koji nisu u skladu sa gore navedenim uslovima. Autor će biti odgovoran za lažne izjave ili neispunjavanja gore navedenih zahteva.

OPŠTA UPUTSTVA

Tekst rada kucati u programu za obradu teksta Word, latinicom, sa dvostrukim proredom, isključivo fontom *Times New Roman* i veličinom slova 12 tačaka (12 pt). Sve marge podesiti na 25 mm, veličinu stranice na format A4, a tekst kucati sa levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči (hifenacije). Ne koristiti tabulatore i uzastopne prazne karaktere (spejsove) radi poravnjanja teksta, već alatke za kontrolu poravnanja na lenjiru i Toolbars. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font *Symbol*.

Rukopis rada dostaviti elektronski na adresu uredništva: engrami1979@gmail.com.

U slučaju poštanske dostave rukopis rada dostaviti odštampan jednostrano na beloj hartiji formata A4 u tri primerka. Stranice numerisati redom u okviru donje marge, počev od naslovne strane. Podaci o korisćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u uglastim zagradama – npr. [1, 2], i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu.

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće:

- naslov rada bez skraćenica;
- puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima;

- zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade i mesto, i to redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora;

- ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv sastanka, mesto i vreme održavanja;

- na dnu stranice navesti ime i prezime, kontakt-adresu, broj telefona, faksa i e-mail adresu jednog od autora radi korespondencije.

Autorstvo. Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na:

- bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata,
- planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja,
- u završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

Autori treba da prilože opis doprinosa u rukopisu za svakog koautora pojedinačno. Finansiranje, sakupljanje podataka ili generalno nadgledanje istraživačke grupe sami po sebi ne mogu opravdati autorstvo. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak.

Kratak sadržaj. Uz originalni rad, saopštenje, prikaz bolesnika, pregled iz literature, rad iz istorije medicine i rad za praksu, na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima do 300 reči.

Za originale radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: uvod, cilj rada, metod rada, rezultati, zaključak. Svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči Uvod, Cilj rada, Metod rada, Rezultati, Zaključak. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti.

Ključne reči. Ispod kratkog sadržaja navesti ključne reči (od tri do šest). U izboru ključnih reči koristiti *Medical Subject Headings – MeSH* (<http://gateway.nlm.nih.gov>).

Prevod na engleski jezik (za radove pisane na srpskom jeziku). Na posebnoj stranici otkucati naslov rada na engleskom jeziku, puna imena i prezimena autora, nazive ustanova na engleskom jeziku i mesto.

Na sledećoj stranici priložiti kratak sadržaj na engleskom jeziku (*Abstract*) sa ključnim rečima (*Key words*), i to za radove u kojima je obavezan kratak sadržaj na srpskom jeziku, koji treba da ima 200-300 reči.

Za originalne radove apstrakt na engleskom treba da ima sledeću strukturu: *Introduction, Objective, Method, Results, Conclusion*. Svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči.

Za prikaze bolesnika apstrakt na engleskom treba da sadrži sledeće: *Introduction, Case outline,*

Conclusion. Svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči.

Prevesti nazive tabela, grafikona, slika, shema, celokupni srpski tekst u njima i legendu.

Struktura rada. Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano.

Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: uvod, cilj rada, metod rada, rezultati, diskusija, zaključak, literatura.

Prikaz bolesnika čine: uvod, prikaz bolesnika, diskusija, zaključak, literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti, naročito u ilustracijama.

Pregled iz literature čine: uvod, odgovarajući podnaslovi, zaključak, literatura. Pregledne radeve iz literature mogu objavljivati samo autori koji navedu najmanje pet autocitata (reference u kojima su ili autori ili koautori rada).

Tekst rukopisa. Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmove iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme za koje postoji odgovarajuće ime u našem jeziku zamenu tim nazivom.

Za nazine lekova koristiti prevashodno generička imena.

Skraćenice. Koristiti samo kada je neophodno, i to za veoma dugačke nazine hemijskih jedinjenja, odnosno nazine koji su kao skraćenice već prepoznatljivi (standardne skraćenice, kao npr. DNK). Za svaku skraćenicu pun termin treba navesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u kratkom sadržaju, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

Obim rukopisa. Celokupni rukopis rada – koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpis za njih i legenda (tabele, fotografije, grafikoni, sheme, crteži), naslovna strana i kratak sadržaj na engleskom jeziku – mora iznositи za originalni rad, saopštenje i pregled iz literature do 5.000 reči, za prikaz bolesnika do 2.000 reči, za rad iz istorije medicine do 3.000 reči, za rad za praksu do 1.500 reči; radovi za ostale rubrike moraju imati do 1.000 reči.

Tabele. Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku. Tabele raditi isključivo u programu Word, kroz meni *Table-Insert-Table*, uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele. Desnim klikom na mišu – pomoću opcija *Merge Cells* i *Split Cells* – spašati, odnosno deliti ćelije. U jednu tabelu, u okviru iste ćelije, uneti i tekst na srpskom i tekst na engleskom jeziku – nikako ne praviti dve tabele sa dva jezika! Koristiti font Times New Roman, veličina slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja teksta.

Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele na srpskom i engleskom jeziku.

Fotografije. Fotografije se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa na-

zivom na srpskom i engleskom jeziku. Primaju se originalne fotografije (crno-bele ili u boji) ili fotografije drugih autora koje se prenose u originalu ili izmenjenoj verziji i za koje je neophodno dostaviti potvrdu autora da postoji dozvola za objavljivanje. Fotografije snimljene digitalnim fotoaparatom dostaviti na CD i odštampane na papiru, vodeći računa o kvalitetu (oštirini) i veličini digitalnog zapisa. Poželjno je da rezolucija bude najmanje 150 dpi, format fotografije 10x15 cm, a format zapisa *.JPG. Ukoliko autori nisu u mogućnosti da dostave originalne fotografije, treba ih skenirati kao Grayscale sa rezolucijom 300 dpi, u originalnoj veličini i snimiti na CD.

Grafikoni. Grafikoni treba da budu urađeni i dostavljeni u programu Excel, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po čelijama. Iste grafikone linkovati i u Word-ov dokument, gde se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku. Svi podaci na grafikonu kucaju se u fontu Times New Roman, na srpskom i engleskom jeziku.

Korišćene skraćenice na grafikonu treba objasnitи u legendi ispod grafikona na srpskom i engleskom jeziku.
Scheme (crtеžи). Sheme raditi u programu Corel Draw ili Adobe Illustrator (programi za rad sa vektorima, krivama). Svi podaci na shemi kucaju se u fontu Times New Roman, na srpskom i engleskom jeziku, veličina slova 10 pt.

Korišćene skraćenice na shemi treba objasnitи u legendi ispod sheme na srpskom i engleskom jeziku.

Svakу shemu oštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka za rad koji se predaje).

Zahvalnica. Navesti sve one koji su doprineli stvaranju rada a ne ispunjavaju merila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i drugo, treba takođe da bude navedena.

Izjava o konfliktu interesa. Neophodno je nавести potencijalni konflikt interesa ukoliko on postoji u slučaju bilo koga od autora rada. Ukoliko nema konflikta interesa, to je takodje potrebno naglasiti.

Literatura. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu iz literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50.

Reference se citiraju prema tzv. vankuverskim pravilima (Vankuverski stil), koja su zasnovana na formatima koja koriste National Library of Medicine i Index Medicus. Naslove časopisa skraćivati takođe prema načinu koji koristi Index Medicus (ne stavljati tačke posle skraćenica!). Za radove koji imaju do šest autora nавести sve autore. Za radove koji imaju više od šest autora nавести prva tri i et al. Stranice se citiraju tako što se navede početna stranica, a krajnja bez cifre ili cifara koje se ponavljaju (npr. od 322. do 355. stranice navodi se: 322-55).

Molimo autore da se prilikom navođenja literaturе pridržavaju pomenutog standarda, jer je to vrlo bitan faktor za indeksiranje prilikom klasifikacije naučnih časopisa.

Primeri:

1. Članak u časopisu:

Roth S, Newman E, Pelcovitz D, Van der Kolk, Mandel F. Complex PTSD in victims exposed to sexual and physical abuse: results from the DSM-IV field trial for posttraumatic stress disorder. *J Traum Stress* 1997; 10:539-55.

2. Poglavlje u knjizi:

Ochberg FM. Posttraumatic therapy. In: Wilson JP, Raphael B, editors. *International Handbook of Traumatic Stress Syndromes*. New York: Plenum Press; 1993. p.773-83.

3. Knjiga:

Maris RW, Berman AL, Silverman MM, editors. *Comprehensive Textbook of Suicidology*. New York, London. The Guilford Press; 2000.

4. Elektronski dokument dostupan na Internetu:

Irfan A. *Protocols for predictable aesthetic dental restorations* [Internet]. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2006 [cited 2009 May 21]. Available from: <http://cccls2.vcc.ca:2048/login?url=http://www.netLibrary.com/urlapi.asp?action=summary>

Za način navođenja ostalih varijeteta članaka, knjiga, monografija, drugih vrsta objavljenog i neobjavljenog materijala i elektronskog materijala pogledati posebno izdanie Srpskog arhiva iz 2002. godine pod nazivom *Jednoobrazni zahtevi za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima*, Srpski Arh Celok Lek 2002; 130(7-8):293-300.

Propratno pismo. Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži:

- izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavlјivanje u nekom drugom časopisu, i
- izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva.

Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reproducovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavlјivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

Slanje rukopisa. Rukopis rada i svi prilozi uz rad dostavljaju se u tri primerka, zajedno sa diskom (CD) na koje je snimljen identičan tekst koji je i na papiru. Rad se šalje preporučenom posiljkom na adresu: Institut za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Uredništvo časopisa ENGRAMI, ul. Pasterova 2, 11000 Beograd.

Spisak reczenzenta za 2015. godinu

**Zahvaljujemo se recenzentima na uloženom trudu
i vremenu i dobromernim recenzijama kojima
su doprineli boljem kvalitetu radova.**

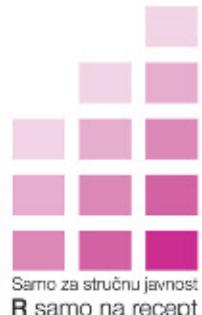
Barišić Jasmina	Mihajlović Goran
Batinic Borjanka	Nastasic Petar
Divac Jovanovic Mirjana	Pavlović Dragan
Duišin Dragana	Starčević Vladan
Đukić Dejanović Slavica	Špirić Željko
Đurić Dušan	Švrakić Dragan
Ivković Maja	Trajanović Nikola
Janković Nada	Vićentić Sreten
Janjić Vladimir	Vuković Olivera
Jovanović Aleksandar	Vučinić Latas Dušanka
Kostić Dunjić Bojana	Zlopaša Srđa
Latas Milan	Žikić Olivera
Milovanović Srđan	

Uredništvo „Engrama“

Film tablete

25 mg, 100 mg, 200 mg

ATC kod: N05AH04



Samo za stručnu javnost
R samo na recept

Naziv leka	INN	Farmaceutski oblik	Pakovanje i jačina leka	JKL	RFZO status na isti lekova	Učešće pacijenta
Kvetiapin PharmaS	kvetiapin	film tableta	60 x 25 mg 60 x 100 mg 60 x 200 mg	1070859 1070858 1070857	A 1	55%

PharmaS Srbija osnovana je krajem 2010. godine i bavi se proizvodnjom i distribucijom generičkih lekova na recept (Rx segment) i bezreceptnih proizvoda (Consumer Healthcare segment koji obuhvata OTC lekove, dodatke ishrani i medicinske proizvode). Našu paletu čini više od 30 registrovanih lekova na recept i to uglavnom iz kardiovaskularnog, urološkog, gastroenterološkog područja, a novina su i lekovi za lečenje osteoporoze i reumatoloških bolesti. Poslovanje u okviru CHC (Consumer Health Care) segmenta započeto je 2014. godine. U 2016. godini očekuje se proširenje paleti proizvoda u svim segmentima.

Proizvodni pogon Zrenjanin počeo je sa radom krajem 2012. PharmaS Srbija danas ima više od 60 zaposlenih, od čega su većina visoko obrazovani stručnjaci s dugogodišnjim iskustvom rada u farmaceutskoj industriji.