

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.07.2018. godine, broj 5940/17, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Kliničke, genetske i morfološke karakteristike bolesnika sa demencijom ranog početka“

kandidata dr Gorane Mandić-Stojmenović, zaposlene na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije. Mentor je Prof Dr Elka Stefanova.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Akademik Prof Dr Vladimir S.Kostić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Ivana Novaković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Marija Semnic, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Gorane Mandić-Stojmenović napisana je na ukupno 209 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključak i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 36 tabela, 18 slika, 15 shema i 18 grafikona, od čega su rezultati prikazani kroz 29 tabela, 6 slika, 8 shema i 17 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je napravljen osvrt na važnost u postavljanju pravovremene i adekvatne dijagnoze, kao i probleme u diferencijalnoj dijagnozi demencije sa ranim početkom (DRP). Detaljno su navedeni najnoviji dijagnostički kriterijumi za dve najčešće degenerativne DRP koje su i predmet ispitivanja ove disertacije, Alzheimerovu bolest (AB) i Frontotemporalnu demenciju (FTD). Prikazana su i najnovija saznanja o heterogenosti kliničke slike, genetskoj

osnovi, dijagnostičkim biomarkerima, kao i dopunskoj dijagnostici u diferenciranju (sa posebnim osvrtom na primenu multimodalnog pristupa u korišćenju magnetne rezonance (MR)) spektra AB i FTD.

Ciljevi rada su precizno definisani. U prvom delu ispitivana je heterogenost kliničkog, kognitivnog i neuropsihijatrijskog ispoljavanja spektra AB i FTD ranog početka (ABrp) i (FTDrp). U drugom delu ispitivan je genetski profil (izoforme apolipoproteina E (APOE) i mutacije u odgovarajućim genima) i obrazac nasleđivanja, dok je u trećem delu vršeno ispitivanje morfoloških specifičnosti mozga multimodalnim metodama MR u spektru ABrp i FTDrp.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da je istraživanje podeljeno u dve celine i jednim delom predstavlja studiju slučajeva i kontrola, a drugim delom studiju preseka. Istraživanje je urađeno na 207 konsekutivnih ispitanika koji su ispunili uključujuće kriterijume za postavljanje dijagnoze bolesti iz spektra AB i FTD ranog početka (ABrp i FTDrp redom). Pokazano je da je za prikupljanje podataka o sociodemografskim i kliničkim karakteristikama bolesnika sa DRP, korišćen unapred dizajniran semistrukturisan upitnik. U istraživanju je korišćena opsežna baterija testova i upitnika za procenu kognitivnog i bihevioralnog statusa bolesnika. Bolesnicima je posle pismenog pristanka uziman uzorak krvi za molekularno-genetske analize: ispitivanje profila APOE, kao i postojanje mutacija u genima za amiloidni prekursorski protein (APP), presenilin 1 (PSEN1), progranulin (GRN), tau protein (MAPT), chromosome 9 open reading frame 72 (C9ORF72), a u određenim slučajevima i za valosin-containing protein (VCP) i angiogenin (ANG). Kod ispitanika sa amnestičkom formom ABrp, bihevioralnom formom FTD (FTDbv) i u kontrolnoj grupi zdravih pregled mozga je obavljen na MR aparatu jačine 1,5 T. Na snimcima je analizirana debljina korteksa, mikrostrukture promene bele mase i aksonalnih puteva mozga pomoću difuzionog tenzorskog imidžinga (DTI) kao i promene u funkcionalnoj povezanosti (FP) delova mozga na „sekvencama bazičnog stanja mirovanja“ (resting) sekvencama.

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

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 394 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U prvom delu istraživanja prikazane su demografske i kliničke karakteristike spektra ABrp i FTDrp. Ispitanici spektra ABrp su imali značajno manja dostignuća na testovima verbalnog i vizuelnog epizodičkog pamćenja, vizuoprostornih i egzekutivnih funkcija, dok su bolesnici iz spektra FTDrp ispoljavali teži stepen bihejvioralnih poremećaja uz veću učestalost predominantno frontalnih simptoma- apatije, dezinhibicije, aberantnog motornog ponašanja, izmena na planu ishrane. U ABrp spektru pokazana je korelacija između težine bihejvioralnih simptoma i stadijuma demencije, dok je povezanost ovih varijabli izostala u FTDrp ispitanika. Parkinsonizam, motorne stereotipije, ataksija i disfagija su bili značajno češći u spektru FTDrp, dok je jedino u ovih ispitanika verifikovana bolest motornog neurona, klinička slika progresivne supranuklearne paralize i distonija. Amnestička prezentacija bila je najčešća forma spektra ABrp, dok se čak trećina ovih bolesnika prezentovala atipično- posteriornom kortikalnom atrofijom, potom frontalnom varijantom i jezičkom formom AB. Bolesnici sa FTDrp su najčešće ispunjavali kriterijume za FTDbv, posle čega je sledila nefluentna varijanta primarno-pogresivne afazije (nfvPPA), FTD sindromi preklapanja (FTD-BMN, FTD-PSP, FTD-kortikobazalni sindrom (FTD-KBS)) i semantička varijanta PPA (PPAsv). U drugom delu istraživanja prikazane su genetske karakteristike i obrazac nasleđivanja u ispitivanih grupa bolesnika. Familijarnu formu bolesti imala je trećina bolesnika sa ABrp i FTDrp, dok je autozomno dominantan (AD) obrazac nasleđivanja postojao u 4.7% i 7.7% probanada sa ABrp i FTDrp redom. Genske mutacije su dokazane u 4 bolesnika sa ABrp (3.1% svih ABrp): 2 bolesnika su imala mutacije u genu za PSEN1 (mutacija Tyr159Cys u egzonu 5 do sada nije objavljena), a 2 bolesnika u genu za APP. Nijedan bolesnik sa ABrp nije bio nosilac mutacija u MAPT, GRN i C9ORF72 genima. Navedene mutacije su identifikovane u 7.3% ABrp ispitanika sa familijarnom ABrp (trećina ABrp bolesnika sa AD obrascem nasleđivanja) i 1.2% ispitanika bez obolelih srodnika. U poređenju sa ispitanicima ABrp bez mutacije, bolesnici sa genetskom formom ABrp su imali značajno raniji početak bolesti uz veću učestalost mioklonusa i epilepsije, i svi su se prezentovali amnestičkom formom AB. Genske mutacije dokazane su u 10.3% bolesnika sa FTDrp. Najčešća je bila heksanukleotina ekspanzija u C9ORF72 (6.4% FTDrp bolesnika) posle čega su sa istom učestalošću sledile mutacije u GRN, VCP i ANG genima (1,3% FTDrp bolesnika za svaki navedeni gen). Nijedan ispitanik bolesnik nije bio nosilac mutacije u genu za MAPT. Navedene mutacije su identifikovane u 25% ispitanika sa familijarnom FTDrp (polovina FTDrp bolesnika sa AD obrascem) i 3.7% ispitanika sa sporadičnom FTDrp. Najveći broj bolesnika

sa genetskom formom bolesti očekivano se prezentovao FTDbv, potom FTD-BMN sindromom preklapanja, dok je jedan bolesnik ispunio kriterijume za PNFA. Nijedan slučaj svPPA, FTD-PSP, FTD-KBS nije bio genetski posredovan. U poređenju sa ispitanicima bez mutacije, značajno veći broj bolesnika sa genetskom formom FTDrp je imao pozitivnu porodičnu anamnezu za demenciju, a izdvojila se i značajno veća zastupljenost BMN u genetskoj FTDrp. Pokazana je značajna razlika u distribuciji APOE genotipova u spektru ABrp i FTDrp: učestalost APOE ϵ 2 i APOE ϵ 3 alela bila je značajno veća u grupi bolesnika sa FTDrp, dok je APOE ϵ 4 alel bio značajno češći u grupi spektra ABrp. Profil svih APOE ϵ alela se nije razlikovao u kontrolnoj grupi i FTDrp. U grupi bolesnika sa amnestičkom formom ABrp bilo je značajno više nosilaca APOE ϵ 4 alela (ϵ 4+, 47%) u poređenju sa bolesnicima koji su se prezentovali neamnestičkim simptomima (ϵ 4+ 26%). Nosioci ϵ 4 alela u grupi bolesnika sa ABrp su bili značajno stariji na početku bolesti (58.00 ± 4.51) u odnosu na ϵ 4- ispitanike (55.81 ± 4.88), a rezultat se nije promenio i kada su iz analize isključeni nosioci APP i PSEN mutacija. U trećem delu istraživanja urađena je multiparametarska MR analiza u diferencijalnoj dijagnozi ABam i FTDbv. U poređenju sa zdravim ispitanicima, obe grupe bolesnika su pokazale sličan obrazac moždanih oštećenja uključujući prednje i zadnje regione mozga. Direktnim poređenjem dve grupe bolesnika ukazano je na sindrom-specifične MR obrasce moždanog oštećenja: u odnosu na FTDbv, ABam bolesnici su imali značajnu kortikalnu atrofiju parijetalnih i okcipitalnih režnjeva zajedno sa smanjenom FP parijeto-okcipitalnog korteksa u okviru „default mode“ mreže; sa druge strane, u poređenju sa ABam, u FTDbv bolesnika je registrovana značajnija atrofija orbitofrontalnog korteksa i temporalnog pola, kao i proširen obrazac mikrostrukturnih oštećenja BM. Random forest analizom pokazano je da su debljina korteksa levog donjeg parijetalnog girusa (preciznost 0.78, specifičnost 0.76, senzitivnost 0.83), kao i integritet BM desnog uncinatnog fascikulusa (preciznost 0.81, specifičnost 0.96, senzitivnost 0.43) bili najbolji prediktori kliničke dijagnoze. Kombinacija mera debljine korteksa i DT MRI mera omogućila je razlikovanje ABam i FTDbv sa specifičnošću od 0.76 i senzitivnošću od 0.96

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Aktuelna studija potvrdila je da se bolesnici sa ABrp karakterišu predominantno kognitivnim ispadima u multiplim domenima, za razliku od značajno većeg stepena i učestalosti većine bihevioralnih poremećaja u FTDrp. Navedene neuropsihološke i bihevioralne razlike odražavaju specifičan obrazac neurodegenerativnih promena u ispitivanim demencijama ranog početka koji je i pokazan u većem broju neurovizuelizacionih

ispitivanja. Naime, u studijama koje su poredile razlike između ABrp i AB kasnog početka (Kaiser et al. 2012), kao i ABrp i FTDbv (Du et al. 2007, Rabinovici et al. 2007) ukazano je na značajniji stepen atrofije, hipometabolizma i hipoperfuzije u parijetalnim kortikalnim regionima bolesnika sa ABrp što korelira sa dominantnim ispadima u domenu „prizivanja“ upamćenog materijala u okviru epizodičkog pamćenja, vizuoprostornih, i egzekutivnih funkcija (parijetalne projekcije u frontalne režnjeve) (Gottlieb 2007). Istovremeno, u odnosu na ABrp, u bolesnika sa FTDbv pokazana je veća atrofija prednjih temporalnih kortikalnih regiona i prednjeg cingluma uz izraženije i difuznije oštećenje integriteta BM frontalnih i temporalnih regiona (Du et al. 2007, Rabinovici et al. 2007, Zhang et al. 2009). Ovakvi nalazi idu u prilog aktueloj, kao i rezultatima drugih studija o većem stepenu i učestalosti bihevioralnih poremećaja u FTDbv bolesnika u poređenju sa ABrp (Levy et al. 1996, Lu et al. 2014). Slično prethodnim izveštajima, i podaci ove studije ukazuju na specifičan obrazac neuropsihijatrijskih poremećaja u FTD u odnosu na AB (Levy et al. 1996, Barber et al. 1995, Kazui et al. 2016). Naime, pokazano je da su apatija, dezinhibicija, hiperoralnost i aberantno motorno ponašanje najčešći bihevioralni poremećaji u ispitanika sa FTDrp, pri čemu značajno češći uz veće skorove neuropsihijatrijskog upitnika (NPI) za svaki navedeni poddomen u odnosu na AB. Nekoliko vizuelizacionih studija u degenerativnim demencijama ukazalo je na značajnu povezanost apatije, dezinhibicije i aberantnog motornog ponašanja sa atrofijom i hipometabolizmom medijalnog frontalnog korteksa (dominantno prednji cingulum) (Rosen et al. 2005, Sarazin et al. 2003) zbog čega ovu grupu neuropsihijatrijskih poremećaja u literaturi nazivaju „frontalnim“ simptomima. Učestalost i težina „frontalnih“ simptoma su se pored toga izdvojili u aktuelnoj studiji i kao dragoceni u razlikovanju FTDbv i PPA, kao što je pokazano i u prethodnim izveštajima (Banks S et al. 2008). Studije ukazuju da su depresija i anksioznost poremećaji koji dominiraju ranom fazom PPA, dok se potom sa progresijom neurodegeneracije u okolne kortikalne i subkortikalne regione (dominantno frontalni režanj), bihevioralni poremećaji u PPA obogaćuju (Banks et al. 2008, Whitwell et al. 2004). U skladu sa navedenim nalazima objašnjena je slična učestalost ostalih bihevioralnih simptoma u grupama FTDbv i PPA, kao što su agitacija, iritabilnost, euforija i poremećaji spavanja. Promene na planu raspoloženja (depresija, anksioznost) ne mogu biti od pomoći u distinkciji AB i FTD, kao i FTDbv i PPA (Levy et al. 1996, Barber et al. 1995, Banks et al. 2008), kako je bilo i u aktuelnom istraživanju. U skladu sa rezultatima skorašnje studije (Draper et al. 2016), pokazano je da je vreme od prvog kontakta sa lekarom do dijagnoze demencije, kao i vreme do postavljanja dijagnoze tipa demencije bilo značajno duže u bolesnika FTDrp spektra u poređenju sa ABrp. Takođe, vremenski period od prvog

lekarskog kontakta do dijagnoze demencije FTDRp je bio značajno kraći ukoliko je prvi kontaktirani specijalista bio neurolog u odnosu na lekare opšte prakse i psihijatre, što nije pokazano u našem spektru ABrp. Vremenski period do postavljanja dijagnoze neamnestičke ABrp je bio duži u odnosu na amnestičku ABrp. Ovakvi nalazi ukazuju da postavljanje pravovremene i adekvatne dijagnoze FTDRp, kao i atipičnih formi ABrp i dalje predstavlja značajan izazov (Rossor et al. 2010), posebno među specijalistima koji nisu neurolozi. Rezultati istraživanja u protekle dve decenije ukazuju na činjenicu da čak 22-64% ABrp može imati atipičnu ili neamnestičku prezentaciju na početku bolesti (Mendez 2012a, Mendez et al. 2012b, Koedam et al. 2010) što je u saglasnosti sa aktuelnom studijom u kojoj se trećina ABrp bolesnika prezentovala atipično- posteriornom kortikalnom atrofijom, potom frontalnom varijantom i jezičkom formom AB. Ovaj nalaz je posebno značajan u svetlu saznanja da se svega oko 6-12% svih slučajeva ABkp (Koedam et al. 2010, Mendez et al. 2012b) prezentuje neamnestičkim simptomima. Ovakvi nalazi objašnjavaju se rezultatima neurovizuelizacionih studija da bolesnici sa amnestičkom ABrp imaju izraženiju atrofiju hipokampalnih struktura (kao u klasičnoj ABkp), za razliku od neamnestičke prezentacije ABrp gde proces degeneracije predominantno zahvata ne-hipokampalne, posteriorne regione neokorteksa (parijetookcipitalno) (Koedam et al. 2010, Mendez et al. 2012b). U aktuelnoj studiji, kao i u drugim (Knopman et al. 2011, Hogan et al. 2016), najčešća forma FTD bila je bihevioralna varijanta (FTDbv), posle čega je sledila nfvPPA, sindromi preklapanja i svPPA. Pozitivnu porodičnu anamnezu (barem jednog srodnika u prvom kolenu obolelog od demencije) imalo je 31,8% bolesnika sa ABrp i 30,8% bolesnika sa FTDRp što je u saglasnosti sa rezultatima skorašnjih studija sa konsektivnim uključivanjem bolesnika sa ABrp i FTDRp (Jarmolowicz et al. 2014, Blauwendraat C et al. 2017), dok su Rohrer i autori (Rohrer et al. 2009) takođe koristeći Goldman skor pokazali nešto veću učestalost obolelih srodnika u FTDRp (40,1%). Obrazac nasleđivanja je varirao od autozomno-dominantnog (AD) nasleđivanja do postojanja samo jednog obolelog srodnika. U aktuelnoj kohorti, AD obrazac nasleđivanja utvrđen je samo u 4,7% i 7,7% familija ispitanika sa ABrp i FTDRp, redom. Ovakav nalaz ide u prilog rezultatima drugih studija u kojima je pokazano da se većina degenerativnih DRP ne nasleđuje po AD obrascu, odnosno da se ovaj način nasleđivanja sreće u svega 10-15% slučajeva (Jarmolowicz et al. 2014, Rohrer et al. 2009, Bekris et al. 2010, Wingo et al. 2012, Goldman et al. 2005). Dokazane genske mutacije imalo je 3.1% ukupne populacije ABrp, odnosno 10.3% populacije FTDRp. Od ukupnog broja bolesnika sa AD obrascem nasleđivanja, 33,3% bolesnika sa ABrp, odnosno 50% bolesnika sa FTDRp bili su nosioci genskih mutacija. Dobijeni rezultati su vrlo slični nalazima skorašnje longitudinalne

studije koja je uključila konsektivne bolesnike sa ABrp i FTDrp (Jarmolowicz et al. 2014). Naime, u ovoj studiji 1,6% ukupne populacije ABrp i 7,3% populacije sa FTDrp imalo je neku od genskih mutacija, odnosno 11,8% ABrp i 54,5% FTDrp slučajeva sa AD obrascem nasleđivanja bilo je objašnjeno mutacijama ispitanih gena. U drugim studijama, procenat patogenih mutacija u osnovi AD ABrp varira od 11.8 do 71% (Lleo et al. 2002, Wallon et al. 2012, Janssen et al. 2003). U većini studija, a u skladu sa rezultatima aktuelne studije, pokazano je da se oko 40-50% AD naslednih FTDrp može objasniti mutacijom nekog od poznatih gena (Pan et al. 2013, Warren et al. 2013). Dakle, pokazano je da se većina slučajeva ABrp i FTDrp ne nasleđuje na AD način, a poznate genske mutacije mogu objasniti samo deo AD naslednih degenerativnih DRP. Genske mutacije su dokazane u 4 bolesnika sa ABrp (3.1% svih ABrp): 2 bolesnika su imala mutacije u genu za PSEN1 (Campion D et al. 1999, Lleó A et al. 2002), s tim što mutacija Tyr159Cys u egzonu 5 do sada nije objavljena, a 2 bolesnika mutacije u genu za APP (Kumar-Singh K et al. 2000, Murrell JR et 2000, Wallon D et al. 2012). Nijedan bolesnik sa ABrp nije bio nosilac mutacija u MAPT, GRN i C9ORF72 genima, što je u skladu sa podacima iz literature (Rocchi et al. 2003). Pored toga što je genetsku AB karakterisalo značajno raniji početak bolesti i predominantno amnestička prezentacija bolesti, što je pokazano i u ranijim studijama (Ryan et al. 2016, Shea et al. 2015, u aktuelnoj studiji ukazano je i na veću mioklonusa i epilepsije što je čest nalaz i u istraživanjima drugih grupa (Ryan et al. 2016, Joshi et al. 2012, Ryan et al. 2010). U aktuelnoj kohorti bolesnika sa FTDrp dokazano je postojanje patogenih mutacija u 8 bolesnika (10.3% svih bolesnika sa FTDrp: 7.7% su bili nosioci mutacija u genima najčešće povezanim sa FTD-GRN, C9ORF72, a 2.6% je imalo retke genske uzroke FTD- VCP i ANG). U pet bolesnika sa genetskom formom FTD postavljena je dijagnoza FTDbv (četiri bolesnika sa C9ORF72 heksanukleotidnom ekspanzijom, jedan bolesnik sa VPC mutacijom), dva bolesnika su imala sindrom preklapanja FTDbv-BMN (jedan bolesnik sa C9ORF72 heksanukleotidnom ekspanzijom i jedan sa ANG mutacijom), dok je jedan bolesnik ispunio kriterijume za PNFA (GRN mutacija). Nalazi su u saglasnosti sa rezultatima drugih grupa (Blauwendraat C et al. 2017, Jarmolowich et al. 2014, Rohrer et al. 2009). Učestalosti patološke C9ORF72 ekspanzije (6.4% svih FTDrp), kao i GRN mutacije (1.3% svih FTDrp) bile su u saglasnosti sa frekvencama u evropskim populacijama FTD, 6-12% za C9ORF72 i 1-15% za GRN (Blauwendraat et al. 2018, Majounie et al. 2012, Byrne et al. 2012, Rohrer et al. 2009, Goldman et al. 2005, Gijselinck et al. 2008). U aktuelnoj kohorti ispitanih bolesnika sa FTDrp nije identifikovan nijedan nosilac MAPT mutacije. Učestalost MAPT mutacija varira u različitim evropskim populacijama: od 0% u švedskoj i finskoj (Fabre et al. 2001, Kaivorinne

et al. 2008), preko 9% u engleskoj (Rohrer et al. 2009) do 17.8 % u holandskoj kohorti FTD bolesnika (Rizzu et al. 1999). Nalazi aktuelne studije dodatno ukazuju na značajne razlike u učestalosti MAPT mutacija u zavisnosti od ispitivane evropske populacije što treba uzeti u obzir u planiranju epidemioloških, opservacionih kao i studija koji se bave potencijalnom terapijom FTD. U aktuelnoj studiji iako je u AB registrovan širok obrazac kognitivnih poremećaja, parijetalni režanj se izdvojio kao region koji je najviše zahvaćen u odnosu na FTDbv. Rezultati prethodnih studija u ispitivanju atrofije korteksa i mikrostrukturnih lezija BM (Canu et al. 2013, Frisoni et al. 2007), amiloidnih depozita i hipometabolizma glukoze (Ossenkoppele et al. 2012) takođe ukazuju na značajnu zahvaćenost parijetalnih regiona u ABrp. Ovaj region je uključen u kontrolu nekoliko kognitivnih domena, uključujući komponentu „prizivanja“ upamćenog materijala u okviru epizodičkog pamćenja, vizuoprostorne, kao i egzekutivne funkcije (parijetalne projekcije u frontalne režnjeve) (Gottlieb 2007). Sa druge strane, atrofija desnog temporalnog pola koja je bila izraženija u FTDbv bolesnika, dobro reflektuje značajnije bihevioralne izmene u poređenju sa AB. Zaista, iz literature je poznato da je degeneracija desnog temporalnog pola povezana sa izmenama ličnosti, socijalno neadekvatnim ponašanjem, gubitkom empatije kao i kompulsivnim unošenjem hrane (Gorno-Tempini et al. 2004b). Nekoliko studija u kojima je vršeno poređenje obrazaca atrofije sive mase između bolesnika sa AB i FTDbv pokazalo je značajnije oštećenje prekuneusa i lateralnog parijetalnog korteksa u AB, odnosno temporalnog pola i prednjeg cinguluma u FTDbv (Du et al. 2007, Rabinovici et al. 2007). Step en atrofije medijalnih temporalnih lobusa (MTL) nije bio od pomoći u razlikovanju dva navedena klinička sindroma, s obzirom da je atrofija ovog regiona pokazana u obe grupe bolesnika u poređenju sa zdravim ispitanicima. Ovakav nalaz podržava prethodne zaključke da je mera atrofije MTL dobar marker u razlikovanju AB od zdravih starih osoba (Dubois et al. 2014, McKhann et al. 2011), ali je manje efikasna u diferencijaciji AB i FTDbv (de Souza et al. 2013). U skladu sa zaključcima prethodnih studija (Moller et al. 2015, Kuceyeski et al. 2012) i u aktuelnom istraživanju oštećenje frontalnih puteva BM bila je najpreciznija mera u razlikovanju FTDbv i AB. Opsežnije zahvatanje BM u FTDbv u poređenju sa AB registrovano je i u više neuroimidžing studija (Lu et al. 2014, Moller et al. 2015, Mahoney et al. 2014, Zhang et al. 2009), a u skladu sa nalazima aktuelnog istraživanja bili su i rezultati značajnijih mikrostrukturnih oštećenja BM u FTDbv bolesnika i to u regionima u kojima se proces mijelinizacije najkasnije završava (zaključno sa frontalnim režnjevima).

Smanjena FP parijetalnog korteksa u okviru DMN mreže registrovana je u grupi bolesnika sa ABrp u odnosu na zdrave ispitanike i FTDbv, što je bilo u saglasnosti sa ranijim nalazima u klasičnoj AB kasnog početka (ABkp) (Zhou et al. 2010). Ovakav rezultat ukazuje da, nezavisno od godina starosti na početku bolesti, smanjena FP u parijetalnim regionima ostaje karakterističan nalaz za AB. Potom, neočekivano, u bolesnika sa FTDbv nije pokazana smanjena FP u anteriornim regionima "salience" mreže (Zhou et al. 2010, Filippi et al. 2013). Navedena diskrepanca najverovatnije nije uzrokovana kliničkim karakteristikama odgovarajućih kohorti bolesnika (slučajevi FTDbv u svim studijama su bili sličnih karakteristika), već bi mogla biti posledica aparata MR različite jačine (u našoj studiji snimanje je vršeno na MR aparatu jačine 1,5 T, dok je u drugim studijama (Zhou et al. 2010, Filippi et al. 2013) korišćen MR aparat od 3 T).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Mandić-Stojmenović G, Stefanova E, Dobrić V, Novaković I, Stojković T, Jesić A, Kostić V. Screening for C9orf72 Expansion Mutation in Serbian Patients with Early-Onset Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;40(5-6):358-65. doi: 10.1159/000438748. Epub 2015 Sep 25.
2. Canu E, Agosta F, Mandić-Stojmenović G, Stojković T, Stefanova E, Inuggi A, Imperiale F, Copetti M, Kostić VS, Filippi M. Multiparametric MRI to distinguish early onset Alzheimer's disease and behavioural variant of frontotemporal dementia. *Neuroimage Clin*. 2017;15:428-438. doi: 10.1016/j.nicl.2017.05.018. eCollection 2017.
3. Mandić-Stojmenović G, Kostić V, Stefanova E. The Clinical Spectrum of Frontotemporal Dementia. *MedPodml* 2018;69(2):9-15. doi:10.5937/mp69-16325

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Kliničke, genetske i morfološke karakteristike bolesnika sa demencijom ranog početka“ dr Gorane Mandić-Stojmenović predstavlja originalni naučni doprinos u predstavljanju palete kliničkih, genetskih i morfoloških karakteristika dve najčešće degenerativne demencije sa ranim početkom (DRP). Ujedno, ovo je prva studija koja je u našoj populaciji ispitala bolesnike sa DRP. Glavna snaga ove studije leži upravo u ispitivanju konsekvativnih bolesnika koji su pod sumnjom na DRP upućivani u Centar za poremećaje pamćenja Klinike za neurologiju čime je obuhvaćen veliki broj bolesnika

različitog stadijuma i karakteristika bolesti, od kojih je najveći broj praćen duži niz godina što je omogućilo redovne evaluacije, a samim tim i povećalo preciznost postavljenih dijagnoza. Takođe, ovi bolesnici su upućivani bez obzira na potencijalni uzrok demencije, čime je smanjena pristrasnost uključivanja samo DRP sa genetskom predispozicijom. Jedan od važnih doprinosa ove studije se zapravo zasniva na mogućnosti boljeg kliničkog razlikovanja, a samim tim preciznijeg i ranijeg dijagnostikovanja dve najčešće degenerativne forme DRP što je značajno u svetlu mogućnosti etiopatogenetskog lečenja. Potom, dat je uvid u genetske karakteristike naše populacije sa DRP- najčešće i retke genetske uzroke kao i profil APOE genotipa u ABrp i FTDrp. Morfološka ispitivanja koja su korišćena u ovoj studiji, predstavljaju jednu vrstu potencijalnih „in vivo“ biomarkera u razlikovanju ABrp i FTDrp koji bi mogli biti od koristi u ranom postavljanju dijagnoze ABrp i FTDrp, praćenju progresije bolesti i proceni efikasnosti terapijskih tretmana.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Gorane Mandić-Stojmenović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 27.09.2018.

Članovi Komisije:

Akademik Vladimir Kostić

Prof. Dr Ivana Novaković

Prof. Dr Marija Semnic

Mentor:

Prof. dr Elka Stefanova
