

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 18.04.2019. godine, broj 9700/03-AR, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Procena prediktivne uloge prezentujućih simptoma za postavljanje dijagnoze idiopatske intrakranijalne hipertenzije, tok i ishod bolesti“**

kandidata dr Aleksandre Radojičić, neurologa, zaposlene u Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije. Mentor je Prof. Dr Jasna Zidverc-Trajković, a komentor Prof. Dr Rigmor Jensen.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. Dr Dragoslav Sokić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. Dr Tatjana Pekmezović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. Dr Svetlana Simić, 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 Aleksandre Radojičić napisana je na ukupno 95 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, metode i materijal, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalaze ukupno 22 tabele i 7 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, spisak skraćenica korišćenih u tekstu i podatke o komisiji.

**Uvod** je podeljen u više delova. Prvi deo predstavlja istorijski pregled i bavi se definisanjem koncepta idiopatske intrakranijalne hipertenzije (IIH) i prisutnim terminološkim nedoumicama u literaturi. U daljem tekstu uvoda prikazani su osnovni epidemiološki podaci, potencijalni faktori rizika i pretpostavljeni patofziološki mehanizmi koji stoje u osnovi ove bolesti, a koji su bazirani na aktuelnim saznanjima o poremećaju dinamike cerebrospinalne tečnosti (CST) kod IIH. Detaljno su opisane kliničke karakteristike IIH a posebna pažnja je posvećena prezentujućim simptomima i znacima bolesti. Naredni segmenti uvoda posvećeni su dijagnostičkim procedurama i njihovim ograničenjima u dijagnostikovanju IIH; na adekvatan način dat je i kritički osvrt na aktuelne dijagnostičke kriterijume. Navedeni su mogući sekundarni uzročnici porasta intrakranijalnog pritiska (IKP) i predstavljene diferencijalno dijagnostičke dileme. Najzad, prikazani su ciljevi lečenja, aktuelni terapijski modaliteti i prognoza IIH. Imajući u vidu nisku prevalenciju IIH, u literaturi nema dovoljno podataka o toku i dugoročnom ishodu bolesti.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od sledećeg:

- a) utvrđivanja prezentujućih simptoma i znakova bolesti kod osoba kod kojih je dijagnoza IIH postavljena prema aktuelnim dijagnostičkim kriterijumima;
- b) utvrđivanja korelacije prezentujućih simptoma i znakova IIH sa rezultatima dijagnostičkih procedura: vrednostima IKP, prisustvu edema papile optičkog živca i neuroradiološkim znacima intrakranijalne hipertenzije;
- c) utvrđivanja korelacije prezentujućih simptoma i znakova IIH sa kliničkim tokom i ishodom bolesti.

U poglavlju **metode i materijal** navedeno je da istraživanje predstavlja kohortnu studiju sprovedenu u dva tercijarna centra: Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu i Danskom centru za glavobolje, bolnice Rigshospitalet u Glostrupu. Istraživanje je uključilo 286 bolesnika koji su konsekutivno upućivani od strane neurologa ili oftalmologa pod sumnjom na IIH u periodu od januara 2007. do marta 2015. godine. Istraživanje je sprovedeno u dve faze. U prvoj fazi su klinički podaci prospektivno prikupljeni od svih ispitanika sa ciljem da se opišu prezentujući simptomi i znaci IIH i proceni njihova uloga u postavljanju dijagnoze ove bolesti. U drugoj fazi je analizirana uloga simptoma i kliničkih nalaza u predviđanju toka i ishoda IIH kod ispitanika koji su praćeni od strane neurologa i oftalmologa bar godinu dana nakon postavljanja dijagnoze IIH. Detaljno su opisani studijski protokol, kriterijumi za uključenje u studiju,

kriterijumi za isključenje iz studije, grupe ispitanika i njihova dispozicija kao i sve studijske procedure. Ovo istraživanje je dobilo odobrenje za izvođenje od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. U Danskoj je odobreno od strane Etičkog komiteta Rigshospitalet bolnice u Glostrupu (protokol H-3-2011-016). Studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključanja u studiju.

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 200 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Dijagnoza IIIH je potvrđena kod 219 (76.6%) ispitanika iz inicijalne kohorte. Češće je potvrđena kod bolesnika sa većim indeksom telesne mase (BMI) ( $p=0.032$ ) i kod onih koji su upućeni od strane oftalmologa a ne neurologa (83.6% vs. 69.8%,  $p=0.029$ ). Duple slike ( $p=0.033$ ), tranzitorne vizuelne opskuracije (TVO) ( $p=0.006$ ), zujanje u ušima ( $p=0.013$ ) i bol u vratu ( $p=0.025$ ) su čeće prijavljivali ispitanici sa IIIH, a kod njih je takođe pregledom češće uočen edem papile vidnog živca i lezija VI kranijalnog živca. Multivarijantnom analizom je edem papile izdvojen kao samostalan prediktor IIIH ( $p<0.001$ ).

Rezultati istraživanja ukazuju da je glavobolja najčešći simptom IIIH, prisutna kod 90.8% pacijenata na početku bolesti. Defekti vidnog polja koji su nastali kao posledica IIIH nađeni su kod 75% pacijenata, a edem papile kod 93.3%. Pokazana je značajna korelacija između vrednosti IKP i prisustva edema papile vidnog živca, lezije VI kranijalnog živca, TVO i duplih slika. Ustanovljena je povezanost između prisustva edema papile vidnog živca i znakova povišenog IKP na MR mozga. Mlađi uzrast na početku bolesti bio je povezan sa višim vrednostima IKP, kao i kliničkom prezentacijom u vidu glavobolje, zujanja u ušima, duplih slika usled lezije VI kranijalnog živca, mučnine i povraćanja. Nađena je značajna korelacija oštećenja vida (snižena

oštrina vida, duple slike i defekt vidog polja bar na jednom oku) u vreme postavljanja dijagnoze sa BMI.

Kompletna remisija simptoma i znakova IIH je potvrđena kod 72 (39.6%) bolesnika na poslednjoj kontroli. Više vrednosti IKP i glavobolja koja je dostigla maksimalnu jačinu unutar jednog dana su univarijantnom analizom izdvojeni kao pozitivni prediktori remisije, dok su bol u vratu na početku bolesti (HR=4.959, CI 2.438-10.087,  $p<0.001$ ), kao i odsustvo fonofobije (HR=0.230, CI 0.106-0.501,  $p<0.001$ ) i teškoća sa koncentracijom (HR=0.360, CI 0.186-0.697,  $p=0.002$ ) potvrđeni kao nezavisni prediktori remisije multivarijantnom analizom.

Relapsni tok bolesti je uočen kod 34 (18.7%) pacijenata. Glavobolja kao prvi simptom bolesti, pojava fotofobije, teškoća sa koncentracijom i pamćenjem, obostrano očuvana oštrina vida u vreme postavljanja dijagnoze kao i vrednost IKP izdvojeni univarijantnom analizom su bili povezani sa relapsnim tokom bolesti, ali ni jedan od ovih prediktora nije dostigao značajnost u multivarijantnoj Cox regresionoj analizi.

Refraktorna IIH ustanovljena je kod 76 (41.7%) pacijenata na kraju praćenja. Pokazano je da su viši BMI, komorbidna depresija i empty sella znak na MR pregledu glave su pozitivno korelirali sa refraktornom bolešću, dok je negativna povezanost uočena sa konstantnom glavoboljom čeone lokalizacije i vrtoglavicom. Stariji uzrast na početku bolesti (HR=1.066, CI 1.025-1.110,  $p=0.002$ ), glavobolja koja se pogoršava na fizičku aktivnost (HR=7.525, CI 2.505-22.604,  $p<0.001$ ) i oštećenje vidnog polja koje prevazilazi proširenu slepu mrlju (HR=2.550, CI 1.166-5.581,  $p=0.019$ ) izdvojeni su kao nezavisni pozitivni prediktori refraktorne IIH, dok je stežuća glavobolja (HR=0.179, CI 0.073-0.437,  $p<0.001$ ) identifikovana kao negativan prediktor.

### **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Doktorska teza Dr. Aleksandre Radojičić bavila se ispitivanjem prezentujućih simptoma i kliničkih znakova bolesti u velikoj kohorti bolesnika sa IIH. Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa rezultatima nedavne velike prospektivne studije koja je analizirajući kliničke karakteristike obolelih pokazala da je IIH prvenstveno bolest mladih, gojaznih žena na početku četvrte decenije života (Wall i sar., 2014). Aktuelno istraživanje je utvrdilo da je najčešći prezentujući simptom IIH glavobolja, koju prijavljuje preko 90% bolesnika, posle koje slede zamagljenje vida, zujanje u ušima, TVO i mučnina. Profil glavobolja u kohorti bolesnika sa IIH odgovara ranijim opisima

drugih autora (Wall i sar., 1991; Yri i sar., 2014; Ljubisavljević i sar., 2013; Friedman i sar., 2012) a kod 3/4 obolelih je upravo glavobolja bila prvi simptom i razlog obraćanja lekaru. Rezultati studije ukazuju da bi razvoj glavobolje unutar jednog dana kao i više vrednosti izmerenog IKP mogle biti povezane sa boljom prognozom i stabilnom remisijom IIH. Povezanost visokih vrednosti IKP sa boljim ishodom glavobolje već je uočena od strane Yri i sar. što je dovelo do pretpostavke da je visok IKP znak kraćeg trajanja bolesti a samim tim i prediktor bolje prognoze (Yri i sar., 2014). Na kraju perioda praćenja oko 40% ispitanika sa IIH je i dalje patilo od hronične glavobolje što govori u prilog ranijim tvrdnjama da povišeni IKP nije jedini odgovoran za nastanak glavobolje u IIH (Yri i sar., 2014). U ovoj doktorskoj disertaciji je bol u vratu identifikovan kao nezavisan pozitivni prediktor remisije IIH. Bol u vratu i ramenu, ponekad sa radikularnim širenjem opisan je i u drugim većim serijama bolesnika sa IIH (Wall i sar., 2014; Wall i sar., 1991), ukazujući na ranu iritaciju nervnih korenova u uslovima porasta IKP. Kako predstavlja ranu manifestaciju IIH može se pretpostaviti da pojava ovog simptoma potencijalno vodi ka boljoj prognozi bolesti. Na kraju perioda praćenja, zujanje u ušima je bilo prisutno kod 17.8% pacijenata sa IIH, što čini tinitus terapijski najrezistentnijim simptomom IIH posle glavobolje. Ovom studijom nije utvrđen prediktivni značaj zujanja u ušima ni za postavljanje ispravne dijagnoze ni za ishod IIH. Ranija istraživanja dovode u čvrstu vezu povišen BMI i rizik za pojavu IIH (Kesler i sar., Daniels i sar., 2007). U saglasnosti sa podacima iz literature, 75.6% ispitanika u IIH kohorti su bili gojazni, mada je srednja vrednost BMI bila nešto niža nego u studiji sprovedenoj u Severnoj Americi (Wall i sar., 2014). Ovim istraživanjem je nađena značajna korelacija između gojaznosti i vizuelnih smetnji (duplih slika, snižene oštrine vida, deficita vidnog polja); slična povezanost je uočena i u Bruce-ovoj studiji slučajeva i kontrola (Bruce i sar., 2010). Takođe, rezultati disertacije sugerišu da je klinička prezentacija IIH delimično uslovljena i starošću obolelih. Mlađi uzrast na početku bolesti je bio udružen sa višim IKP i prisustvom svih „tipičnih“ simptoma intrakranijalne hipertenzije u vreme postavljanja dijagnoze, koji uključuju glavobolju, zujanje u ušima, duple slike usled lezije VI kranijalnog živca, mučninu i povraćanje. Prema podacima iz literature, stariji bolesnici ređe imaju glavobolju (Bruce i sar., 2010) i druge simptome, te imaju bolju prognozu vidne funkcije (Bandyopadhyay i sar., 2002) na šta upućuju i rezultati ovog istraživanja. Ipak, u ispitivanoj kohorti, stariji uzrast na početku bolesti se izdvojio kao važan pokazatelj refraktorne IIH. Imajući u vidu da se bolest kod starijih prezentuje sa manje simptoma, pretpostavljeno je da bi za rezistentnost IIH moglo da bude

odgovorno duže trajanje bolesti kod oligosimptomatskih pacijenata. Ispitivanjem vidne funkcije dobijeni su rezultati koji su u skladu sa savremenim literaturnim podacima i potvrđuju da je edem papile optičkog živca najčešći klinički znak bolesti, koji se javlja kod pacijenata sa IIH čak češće nego glavobolja (Fisayo i sar., 2016; Friedman i sar., 2013). Globalno posmatrajući, oštrina vida kod većine ispitanika sa IIH je na početku bolesti bila intaktna iako je defekt vidnog polja, najčešće na oba oka, detektovan kod 75% bolesnika što je takođe u saglasnosti sa ranijim izveštajima (Pollak i sar., 2013; Wall i sar., 2014). Ovim istraživanjem je identifikovan i jedan važan vizuelni prediktor refraktorne bolesti- oštećenje vidnog polja koje prevazilazi proširenu slepu mrlju na prvom oftalmološkom pregledu. Ovakav rezultat može da ukaže da su pacijenti sa lošijom vidnom funkcijom, moguće već u uznapredovalom stadijumu bolesti rezistentniji na standardno medikamentozno i hirurško lečenje IIH. Neuroradiološki znaci intrakranijalne hipertenzije su ovoj kohorti bolesnika sa IIH opisivani nešto ređe nego u drugim prospektivnim i retrospektivnim serijama slučajeva u kojima su abnormalnosti na MR mozga viđene čak kod 85% pacijenata sa ovom dijagnozom (Maralani i sar., Yuh i sar.). Naznačeno je da izvesne karakteristike povišenog IKP nisu sistematski opisivane u svim neuroradiološkim izveštajima, s obzirom da su neki od tih izveštaja izdati pre nego što je značaj pojedinih MR karakteristika u dijagnostici IIH uopšte bio prepoznat.

Iako prisutvo glavobolje, per se, nije pouzdan pokazatelj ishoda bolesti, dr. Radojičić je pretpostavila da migrenski fenomeni u IIH mogu imati važnu ulogu u prognozi ishoda ovog oboljenja. Ukoliko se IIH prezentovala fotofobijom, fonofobijom i glavoboljom koja se pogoršavala na fizičku aktivnost, bila je manja verovatnoća da će bolesnici iz njihove kohorte ući u remisiju bolesti. Takođe, hronični tok i refraktorna IIH je bila udružena sa glavoboljom koja se pogoršava na fizičku aktivnost, dok je ovakav ishod bio manje verovatan ukoliko je bolest počela tupom i konstantnom glavoboljom. Pogoršanje glavobolje na fizičku aktivnost kod IIH je opisivano u literaturi u korelaciji sa prisustvom alodinije (Ekizoglu i sar., 2012). Kutana alodinija predstavlja percepciju neprijatnosti ili bola izazvanog stimulusima koji nisu bolni na normalnoj koži i posledica je pojačane senzitivizacije centralnog nervnog sistema koja je precizno objašnjena kod primarnih glavobolja, posebno migrene (Burstein i sar, 2000). U studiji Ekizoglu-a i sradnika, alodinija je bila prisutna kod gotovo polovine pacijenata sa IIH, i to većinom kod onih sa migrenskim profilom glavobolje, što je dovelo do pretpostavke da IIH može da podstakne mehanizme zajedničke sa migrenom u matriksu bola. Hronifikacija glavobolje uprkos očiglednoj

normalizaciji IKP u IIH je još uvek neobjašnjen fenomen koji je dokumentovan u više različitih IIH kohorti (Friedman et al., 2002; Shah et al., 2008; Yri et al., 2014). Terapijskoj rezistentnosti pacijenata sa migrenskim fenomenima u IIH je u ovom istraživanju najviše doprinelo perzistiranje glavobolje i pored primene standardizovanih postupaka u lečenju bolesti.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

1. **Radojčić A**, Vukovic-Cvetkovic V, Pekmezovic T, Trajkovic G, Zidverc-Trajkovic J, Jensen RH. Predictive role of presenting symptoms and clinical findings in idiopathic intracranial hypertension. J Neurol Sci. 2019 Apr 15;399:89-93.

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Procena prediktivne uloge prezentujućih simptoma za postavljanje dijagnoze idiopatske intrakranijalne hipertenzije, tok i ishod bolesti“ kandidata dr. Aleksandre Radojčić, predstavlja originalni naučni doprinos definisanju značaja kliničke prezentacije u dijagnostikovanju IIH. Rezultati proistekli iz ove doktorske teze doprinose takođe boljem sagledavanju povezanosti prezentujućih simptoma i znakova IIH sa vrednostima IKP i neuroradiološkim markerima povišenog IKP, a samim tim daju doprinos i boljem razumevanju patofizioloških mehanizama koji stoje u osnovi IIH. Ispitivanjem povezanosti prezentujućih simptoma sa ishodom IIH otvara se mogućnost kategorizacije različitih podgrupa pacijenata i identifikacije faktora koji utiču na tok i prognozu ove kompleksne i retke bolesti.

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 Aleksandre Radojčić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 16.5.2019.

Članovi Komisije

Prof. dr Dragoslav Sokić

---

Prof. dr Tatjana Pekmezović

---

Prof. dr Svetlana Simić

---

Mentor:

Prof. dr Jasna Zidverc-Trajković

---

Komentor:

Prof. dr Rigmor Jensen

---