

**NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 25.12.2014. godine, broj 4600/12, imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uloga transkranijalne parenhimske sonografije i difuzione magnetske rezonance u otkrivanju strukturnih lezija rafe sistema moždanog stabla kod bolesnika sa Parkinsonovom boleš u i depresijom“

kandidata mr sc. med. dr Milije Mijajlovi a, zaposlenog na Klinici za neurologiju Klini kog centra Srbije, klini kog asistenta na Katedri za neurologiju Medicinskog fakultetu u Beogradu. Mentor doktorske disertacije je Akademik Prof. dr Vladimir S. Kostić .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Nadežda ovi kovi Šterni , redovni profesor na Katedri za neurologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Elka Stefanova, vanredni profesor na Katedri za neurologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Gordana Oci , redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, u penziji

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Milije Mijajlović a napisana je na 133 strane zaključno sa literaturom (prilozi sadrže 10 strana) i podeljena je na sledeće poglavlja: uvod, hipoteza i ciljevi istraživanja, potencijalni naučni doprinos, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci, literatura i prilozi. U disertaciji se nalazi ukupno 7 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o Komisiji.

U **uvodu** koji sadrži 43 strane je dat detaljan pregled osnovnih podataka iz literature o Parkinsonovoj bolesti, njenim kliničkim (motornim i nemotornim) i genetskim karakteristikama, kao i najnovijim kriterijumima za postavljanje dijagnoze. Dat je i detaljan pregled naučnih činjenica o karakteristikama depresije u Parkinsonovoj bolesti i dijagnostičkih protokola za dijagnostikovanje depresije. Ovaj deo doktorske disertacije sadrži pregledan prikaz neurodegenerativne osnove depresije u Parkinsonovoj bolesti sa iscrpnim prikazom hronološkog sleda neurodegeneracije. Sa posebnom pažnjom je dat pregled najnovijih podataka o transkranijalnoj parenhimske sonografiji, njenoj primeni u dijagnostici i diferencijalnoj dijagnostici depresije i Parkinsonove bolesti kao i metodološki detalji ove savremene ultrazvučne metode sa posebnim osvrtom na detekciju markera depresije vezane za Parkinsonovu bolest. Posebno je detaljno prikazan deo uvoda koji se odnosi na osnovne metodološke karakteristike difuzione magnetne resonance, tumačenje rezultata i mogući nasti primene metode u detektovanju strukturnih moždanih lezija, sa posebnim osvrtom na mogući nasti detekcije mikrostrukturnih lezija rafe sistema. Ova je posebna pažnja na pregled literature koja opisuje ulogu bazalnog limbičnog sistema u pojavi depresije u Parkinsonovoj bolesti, kao i uporedni prikaz nalaza neuroimaging studija koje su se bavile ispitivanjem patomorfološke osnove depresije u Parkinsonovoj bolesti. Poslednji deo uvoda daje detaljan prikaz metodoloških osnova difuzione traktografije, kao i neurotransmitske osnove Parkinsonove bolesti sa posebnim osvrtom na profil poremećaja neurotransmisije u depresiji udruženoj sa Parkinsonovom bolešću.

Hipoteza i ciljevi rada su precizno definisani. Hipoteza doktorske disertacije se sastoji u ispitivanju strukturnih lezija jedara rafe moždanog stabla u depresiji udruženoj sa Parkinsonovom bolešću. Ciljevi istraživanja podrazumevaju utvrđivanje stepena ehogenosti rafe sistema moždanog stabla primenom transkranijalne parenhimske sonografije, utvrđivanje

i poredjenje vrednosti srednjeg difuzionog koeficijenta i frakcionalne anizotropije rafe sistema moždanog stabla primenom difuzione magnetne rezonance, utvrđivanje povezanosti srednjeg difuzionog koeficijenta i frakcionalne anizotropije i stepena ehogenosti rafe u cilju razjašnjavanja patomorfološke osnove smanjene ehogenosti rafe sistema moždanog stabla kao i ispitivanje profila neurotransmiterskog oštećenja u depresiji udruženoj sa Parkinsonovom bolešću, primenom metode traktografije. Jasno je naveden potencijalni naučni doprinos doktorske disertacije, odnosno dobijenih rezultata.

U poglavlju **Materijal i metode** na 13 strana navedeno je da su pacijenti regrutovani na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu i Klinici za neurologiju Univerziteta u Tübingenu, Nemačka, a studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Precizno su navedeni detalji selekcije ispitanika kao i kriterijumi uključivanja i isključivanja. Detaljno je opisana metodologija ispitivanja koja podrazumeva sledeće instrumente merenja: demografske podatke, transkranijalnu parenhimsku sonografiju i procenu ehogenosti rafe, difuzionu magnetsku rezonancu sa detaljima merenja difuzionog koeficijenta i frakcionalne anizotropije. Posebno su detaljno dati metodološki parametri pozicioniranja regiona od interesa u specifičnim segmentima sive i bele moždane mase metodom difuzionog tenzor neuroimidžinga, kao i iscrpan opis metodoloških karakteristika difuzione traktografije sa detaljnim opisom na mapiranju specifičnih puteva (traktova) bele moždane mase. U poslednjem segmentu ovog poglavlja dati su precizni podaci o primenjenim statističkim metodama.

U poglavlju **Rezultati** koje sadrži 53 strane, detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati. Ovo poglavlje sadrži precizan pregled dobijenih rezultata predstavljen u pet odvojenih i tematski organizovanih celina: demografski podaci, nalazi transkranijalne parenhimske sonografije, rezultati difuzione magnetske rezonance uključujući i rezultate difuzione traktografije i binarne logističke prediktivne analize. Ovo poglavlje sadrži 53 tabele i 4 figure.

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.

Korišena **literatura** sadrži spisak od 144 savremene, odgovarajuće i adekvatno citirane reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Relativno mali broj radova je ispitivao strukturne lezije moždanog parenhima (struktura sive i bele moždane mase) kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i depresijom, a posebno je malo podataka o strukturnim oštećenjima jedara rafe.

Ovo istraživanje je utvrdilo postojanje značajne veće uestalosti pojave patološke ehogenosti rafe primenom transkranijalne parenhimske sonografije kod pacijenata sa depresijom udruženom sa Parkinsonovom bolešću. Otkriveno je i značajno veća uestalost hiperehogenosti substancije nigre u Parkinsonovoj bolesti sa i bez depresije. Detektovana je takođe visoko statistički značajna veća uestalost dilatacije komorskog sistema kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i udruženom depresijom u poređenju sa onima bez depresije i zdravim ispitanicima. Utvrđeno je značajna korelacija depresije (aktuelne ili u anamnezi) i stadijuma depresije u Parkinsonovoj bolesti sa patološkom ehogenošću rafe utvrđenom transkranijalnom ehosonografijom. Registrovane su primenom difuzione magnetske rezonance statistički značajno više vrednosti srednjeg difuzionog koeficijenta kao i statistički značajno niže vrednosti frakcionalne anizotropije u svim regionima od interesa pozicioniranim u projekciji rafe, što potvrđuje mikrostrukturne lezije jedara rafe (bazalnog limbičkog sistema) u depresiji u Parkinsonovoj bolesti. Primenom difuzione magnetske rezonance utvrđeno je i postojanje strukturnih lezija u određenih regionima sive i bele moždane mase (supstancija nigra, orbitofrontalna bela masa desno, temporalna i parijetalna bela masa levo i zadnji cinguladni snopovi obostrano) kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i komorbidnom depresijom. Takođe je utvrđeno da pacijenti koji imaju Parkinsonovu bolest i depresiju imaju daleko ekstenzivnije strukturne promene u

širokim regionima sive, a posebno bele moždane mase u pore enju kako sa pacijentima sa Parkinsonovom boleš u bez depresije, tako i sa zdravim ispitanicima, te da su ove promene najzarežije kod pacijenata koji imaju patološku ehogenost rafe. Metodom difuzione traktografije potvrđene su na osnovu povišenih vrednosti srednjeg difuzionog koeficijenta i/ili sniženih vrednosti frakcionalne anizotropije, strukturne promene u odre enim traktovima bele moždane mase (gornjem logitudinalnom fascikulusu, uncinatusu, korpus kalozumu, fornixu, cingulatnim petljama) kod pacijenata sa Parkinsonovom boleš u sa i bez depresije, što su ove promene bile daleko izraženije kod pacijenata koji su imali i depresiju. Ovo istraživanje je pokazalo da su najbolji prediktori pojave depresije u Parkinsonovoj bolesti, odnosno patološke ehogenosti rafe, dilatacija komorskog sistema kao odraz globalne moždane atrofije i izmenjeni markeri difuzione magnetske rezonance (povišene vrednosti difuzionog koeficijenta i/ili snižene vrednosti frakcionalne anizotropije) u specifi nim moždanim regionima.

Navedeni podaci mogu biti od velikog kliničkog značaja u smislu rane detekcije pacijenata sa Parkinsonovom boleš u koji su u riziku za razvoj depresije, te pravovremena primena odgovarajuće terapije na osnovu traktografijom utvrđenog specifičnog i individualnog neurotransmiterskog poremećaja.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Relativno mali broj radova je ispitivao strukturne lezije moždanog parenhima (struktura sive i bele moždane mase) kod pacijenata sa Parkinsonovom boleš u i depresijom. Još je manje podataka u literaturi o mikrostrukturnim promenama rafe jedara moždanog stabla u ovoj populaciji. Poslednjih godina, nekoliko studija koje su koristile transkranijalnu parenhimsku sonografiju pokazalo je da kod pacijenata sa depresijom u Parkinsonovoj bolesti postoje jasne promene ehogenosti rafe (Becker i sar., Walter i sar.), što je u saglasnosti i sa rezultatima ove disertacije. Osnova za pojavu patološke ehogenosti rafe nije prema dostupnoj literaturi bila u potpunosti razjašnjena. Pretpostavljeno je da promene u akustičkoj impedanci, koje se primenom TCS detektuju kao hipoehogeni signal rafe, mogu biti posledica mikrostrukturnih promena i prekida vlakana i traktova ovog regiona. (Becker i sar., Berg i

sar.). Sa druge strane postoje i studije koje ne pokazuju jasne strukturne promene rafe jedara kod depresivnih pacijenata (Steele i sar.). Rezultati ove disertacije pokazuju jasne strukturne promene rafe sistema koje se ogledaju povećanjem difuzionog koeficijenta i smanjenjem frakcionalne anizotropije na difuzionoj magnetskoj rezonanci kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću u sa i bez depresije. Daleko ekstenzivnije promene su detektovane kod pacijenata koji su već razvili depresiju, a ove strukturne promene koreliraju sa težinom depresije. Do sada nisu objavljene studije koje pokazuju korelaciju stepena strukturnih oštećenja rafe sistema i rizika za pojavu i težinu depresije u Parkinsonovoj bolesti. Broj ispitanih pacijenata je u poređenju sa dostupnim komparabilnim podacima u literaturi među najvećim (Hoeppner i sar, Berg i sar, Steele i sar.) što rezultate ove disertacije čini posebno važnim. Poseban segment doktorske disertacije čini detekcija strukturnih lezija u različitim regionima sive i bele moždane mase primenom sofisticiranim metoda difuzione magnetne rezonance. U ovoj disertaciji, kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i depresijom i sniženom ehogenošću u rafe su registrovane strukturne promene u orbitofrontalnoj beloj masi desno, temporalnoj i parijetalnoj beloj masi levo, kao i u posteriornim cingulatnim snopovima obostrano što je delimično u skladu sa malobrojnim komparabilnim podacima iz literature (Matsui i sar.) koji pokazuju strukturne promene u cingulatnim regionima obostrano. Broj ispitivanih moždanih regiona od interesa je u ovoj disertaciji daleko veći u poređenju sa dostupnim sličnim studijama iz literature (Tayler i sar, Alexopoulos i sar, Matsui i sar.). Nalazi ove studije su pokazali da u osnovi depresije u Parkinsonovoj bolesti leže abnormalnosti bele moždane mase odnosno prekid fronto-subkortikalnih krugova, sa promenama samo u specifičnim regionima sive mase, što je u skladu sa rezultatima iz literature (Feldmann i sar.). Poseban doprinos ove disertacije je u ispitivanju strukturnih promena u različitim snopovima bele moždane mase primenom metode difuzione traktografije kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i depresijom. Broj ispitanih traktova bele mase je među najvećim prema sličnim studijama iz literature (Bae i sar, Nobuhara i sar, Kostic i sar.), a rezultati disertacije pokazuju najekstenzivnije promene kod pacijenata koji već imaju simptome depresije i onih koji imaju hipohogene promene rafe i to u širokim projekcijama rafe jedara prema različitim regionima mozga.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Kostić VS, Mijajlović M, Smajlović D, Lukić MJ, Tomić A, Svetel M. Transcranial brain sonography findings in two main variants of progressive supranuclear palsy. Eur J Neurol. 2013; 20(3):552-7.
2. Mijajlović MD. Transcranial sonography in depression. Int Rev Neurobiol. 2010; 90: 259-272.
3. Mijajlović MD. Transcranial sonography in psychiatric diseases. Perspectives in Medicine 2012; 1-12:357-361.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija: „**Uloga transkranijalne parenhimske sonografije i difuzione magnetske rezonance u otkrivanju strukturnih lezija rafe sistema moždanog stabla kod bolesnika sa Parkinsonovom bolešću u i depresijom**“

dr. Milica Mijajlović predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju patomorfoloških i neurotransmiterskih mehanizama koji učestvuju u patogenezi depresije u Parkinsonovoj bolesti. Ovim istraživanjem rasvetljeni su neki mehanizmi strukturnih lezija rafe jedara moždanog stabla uopšte kao i specifičnosti istih u depresiji udruženoj sa Parkinsonovom bolešću. Poseban doprinos rasvetljavanju strukturnih lezija mozga kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću u i depresijom dat je identifikacijom specifičnih moždanih regiona uključenih u nastanak depresije u Parkinsonovoj bolesti, mapiranju traktova bele moždane materije strukturne lezije čine patomorfološku osnovu pojave depresije u ovoj bolesti kao i markiranju potencijalnih neurotransmitera koji su odgovorni za pojavu afektivnih promena u Parkinsonovoj bolesti. Pružene su jasne smernice za dalje istraživanje. Rezultati ove doktorske disertacije pored dijagnostičkog imaju i potencijalno važan terapijski doprinos dajući osnovu za identifikaciju individualizovanog specifičnog neurotransmiterskog poremećaja i primenu adekvatne, efektivne terapije depresije u Parkinsonovoj bolesti.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima savremenog naučnog istraživanja, ima odličnu konstrukciju, pregledna je, obrađuje vrlo aktuelnu temu, pisana je naučno jasnim jezikom. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila izuzetno savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući i klinički primenljivi zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, Komisija predlaže Naučnom veće u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Milije Mijajlovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 13.03.2015.

Članovi Komisije:

Mentor:

Prof. dr Nadežda Mijajlović Šterni

Prof. dr Vladimir S. Kostić

Prof. dr Elka Stefanova

Prof. dr Gordana Očić
