

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 13.06. 2016. godine, broj 5940/5 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Dugoro no pra enje motornih i nemotornih simptoma u Parkinsonovoj bolesti”

kandidata mr dr Mirjane Petrovi , zaposlene u Klinici za neurologiju Klini kog Centra u Kragujevcu, kao lekar specijalista neurologije. Mentor je Prof. dr Elka Stefanova.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Akademik Prof dr Vladimir S. Kostić , Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Doc. dr Nataša Dragašević Mišković , Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu
3. Prof dr Nadežda ovi ković Šternić , Medicinski fakultet, Univerzitet 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 Mirjane Petrovi napisana je na 103 strane i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, metod istraživanja, rezultati, diskusija, zaklju ci i

literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 16 tabela i 5 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji, spisak skraćenica korištenih u tekstu i prilog sa skalama i testovima koji su primenjeni tokom istraživanja.

U **uvodu** su prikazana aktuelna saznanja o etiopatogenezi Parkinsonove bolesti (PB), kao drugog po učestalosti neurodegenerativnog oboljenja odmah iza Alchajmerove bolesti i najčešćeg oblika parkinsonizma; kao i aktuelna saznanja o heterogenosti kliničke slike i kliničkim formama PB u smislu potrebe shvatanja različitosti toka i progresije ovog oboljenja.

Takođe je ukazano na kliničke manifestacije bolesti kako motorne kardinalne simptome tako i na brojne nemotorne simptome koji predstavljaju značajan i sastavni deo kliničke slike PB. Iste se manifestacije mogu pojaviti kako na početku tako i tokom daljeg trajanja bolesti, a da pri tome često ostaju ne prepoznati, zanemareni i bez adekvatne terapije. Posebno je ukazano na najčešće nemotorne manifestacije u vidu poremećaja raspoloženja i ponašanja i to apatije, depresije, anksioznosti i različitog stepena kognitivnog deficita sve do nivoa demencije. Iste imaju nesumnjiv uticaj na kvalitet života i stepen onesposobljenosti pacijenata sa PB.

Imaju li u vidu progresivan tok PB predeno je da uprkos brojnim naporima shvatanja patofiziologije PB mnogi aspekti kada govorimo o toku i prognozi bolesti i dalje ostaju nerazjašnjeni. Pri čemu PB nije sama po sebi fatalna bolest ali je životni vek pacijenata skraćivan prevažno zbog komplikacija koje nastaju tokom trajanja bolesti (zagrejanje i gušenje, pneumonija, padovi i povređivanja) i posledičnim komorbiditetima i smrtnim ishodom.

Ciljevi rada su precizno definisani. Ciljevi doktorske teze i sprovedenog istraživanja podrazumevali su utvrđivanje stepena progresije motornih simptoma bolesti u petogodišnjem periodu praćenja u zavisnosti od kliničke forme bolesti i njihov značaj na stepen onesposobljenosti i kvalitet života kao i nastanak komplikacija u zavisnosti od samog toka bolesti i dugotrajne primene terapije. Takođe je utvrđivanje ispoljavanja nemotornih simptoma bolesti u petogodišnjem periodu praćenja i utvrđivanje stepena učestalosti i vrste nemotornih simptoma, njihovu detekciju u zavisnosti od godina života pacijenta, dužine trajanja bolesti, kliničke forme bolesti i primenjene terapije kao i utvrđivanje njihove korelacije sa motornim simptomima bolesti i njihov značaj kada je u pitanju stepen onesposobljenosti i kvalitet života pacijenata uz svakako utvrđivanje njihovog značaja u pogledu terapijskog rešavanja.

U poglavlju **Bolesnici i metode** navedeno je da sprovedeno istraživanje podrazumeva dugoročno praćenje kliničkog uzorka od 360 pacijenata sa dijagnozom PB postavljene na osnovu kriterijuma UK Parkinson disease Society Brain Bank Kriterija koji su ambulantno i/ili hospitalno ležali u Klinici za neurologiju KC Srbije u Beogradu i Klinici za neurologiju, KC Kragujevac u Kragujevcu u periodu od 01.01.2004. do 31.12. 2008. godine (baseline) i sa praćenjem toka bolesti, redovnim kontrolisanjem i lečenjem istih u narednom petogodišnjem intervalu i sa follow-up periodom longitudinalnog praćenja u periodu od 01.01.2009. do 31.12.2013.godine.

Detaljno je prikazana metodologija rada: 1) klinička procena PB u praćenju kliničkoj populaciji koja je podrazumevala je primenu Unifikovane skale za procenu Parkinsonove bolesti (UPDRS) uz utvrđivanje stadijuma bolesti primenom Hoehn i Yahr (HiY) Modifikovane skale koja je inkorporirana u UPDRS skor; 2) bihevioralna procena pacijenata sa PB sa primenom Hamiltonove skale za procenu anksioznosti i Hamiltonove skale za procenu depresivnosti, Marinove skale apatije, kao i Neuropsihijatrijskog upitnika; 3) kognitivna procena pacijenata sa PB sa primenjenom standardnom i proširenom formom Mini- Mental testa (MMSE) i Kliničkom skalom za procenu demencije.

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 365 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovim istraživanjem utvrđeno je progresija motornih simptoma bolesti tokom petogodišnjeg praćenja sa statistički značajnim povećanjem skora na nivou svih delova kao i ukupnom UPDRS skor; pri čemu je naročito povećanje skora upravo na nivou motornog dela ove skale (UPDRS III) ali i na nivou celokupnog skora skale.

Utvrđivanje stepena težine kliničke slike PB u ispitanjoj kohorti, odnosno utvrđivanje stadijuma bolesti obavljen je primenom Hoehn i Yahr-ove modifikovane podele Parkinsonove bolesti na stadijume sa utvrđenom bržom progresijom u prvom HiY stadijumu bolesti (posle pet godina praćenja samo je jedan pacijent ostao u ovom stadijumu bolesti) dok je progresija u

ostalim HiY stadijumima sporija. Ovakvim pra enjem u ispitanoj kohorti nakon pet godina je statisti ki zna ajno manji broj pacijenata u prvom HiY stadijumu PB, bez statisti ki zna ajne razlike u broju kada govorimo o drugom odnosno tre em HiY stadijumu, dok je statisti ki zna ajno ve i broj pacijenata nakon pet godina u etvrtom HiY stadijumu, dok iako ve i broj pacijenata u petom HiY stadijumu PB je ipak bez statisti ki zna ajne razlike.

Pra enjem nemotornih simptoma PB nakon pet godina pra enja ukazano je na apatiju i depresiju kao naj eš e poreme aje raspoloženja ija je zastupljenost približno ista, uz potom anksioznost koja je ipak prisutna kod manjeg broja pra enih pacijenata. U petogodišnjem periodu na ovakav na in je utvr ena statisti ki zna ajno manja zastupljenost apatije u odnosu na po etak ispitivanja, dok je i zastupljenost depresije i anksiznosti manja ali bez statisti ke zna ajnosti u odnosu na po etak pra enja dok je težina klini kog ispoljavanja nakon pet godina pra enja zna ajno izraženija. Neuropsihijatrijskim upitnikom koji je formiran tako da se podaci dobijaju primarno od strane negovatelja je tako e ukazano da su depresija, apatija i anksioznost naj eš i poreme aji raspoloženja u pra enoj kohorti, pri emu je na ovakav na in dobijen rezultat ukazao na anksioznost kao naj eš i poreme aj raspoloženja i to prakti no bez promene u odnosu na po etak i petogodišnji period pra enja (73,3% odnosno nakon pet godina u 73,42% ispitane kohorte). Kada su depresija odnosno apatija u pitanju koje slede po svojoj u estalosti uz manji broj pacijenata sa ovim poreme ajem nego na po etku ispitivanja pri emu je ta razlika bez statisti ke zna ajnosti u slu aju depresije, od po etnih 55,85% do 42,79% ispitane klini ke populacije, odnosno kada je apatija u pitanju od po etnih 51,57% do 29,75% ukupne pra ene populacije pacijenata sa PB što predstavlja statisti ki zna ajnu razliku. Neuropsihijatrijskim upitnikom verifikovana je i zna ajna zastupljenost poreme aja spavanja prisutna u nešto više od polovine pacijenata (120 pacijenata odnosno 54,05% nakon pet godina što svakako minimalna razlika u odnosu na po etnu zastupljenost ovih poreme aja koja je utvr ena u 50% celokupne populacije pacijenata sa PB).

Primena MMSE testa ukazala je na smanjenje u broju pacijenata bez kognitivnog deficita ali bez statisti ke zna ajnosti u razlici, a uz tako e manji broj pacijenata sa Blagim kognitivnim poreme ajem koji je tokom petogodišnjeg pra enja bez statisti ki zna ajne razlike. Primena ovog testa ukazala je na procentualno ve u zastupljenost demencije u pacijenata sa PB nakon pet godina pra enja ali bez bitne razlike u odnosu na po etak pra enja pri emu nema bitne razlike kada govorimo o blagoj odnosno umerenoj demenciji, dok je kada govorimo o teškoj demenciji

zna ajno ve i broj pacijenata nakon pet godina pra enja sa ovim stepenom kognitivnog deficita. Uz utvr enu predikciju nižeg MMSE skora (ukazuje na kognitivni deficit) sa starijom životnom dobi, nižim nivoom obrazovanja i lošijim UPDRS III skorom (ukazuje na teži stepen motorne onesposobljenosti). Primenom Klini ke skale za procenu demencije nakon petogodišnjeg pra enja 20,20% (45 pacijenata) klini ke populacije ima kognitivni deficit nivoa demencije što je statisti ki zna ajno ve i broj nego na po etku pra enja pri emu i dalje najve i deo ove grupe pacijenata ini blaga, a zna ajno manje umerena i teška forma demencije.

Smrtnost u ispitanoj populaciji pacijenata sa PB iznosi 29,17%, pri emu je utvr ena prose na starost umrlih pacijenata sa PB $75,14 \pm 7,25$ godina, dok je dužina trajanja bolesti u ovom delu ispitanke populacije $11,75 \pm 4,89$ godina.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Ve ina dosadašnjih istraživanja ukazuje na nešto ve u u stalost oboljevanja muškaraca (1.5 ve i rizik od PB je kod osoba muškog pola), i taj odnos muškaraca i žena obolelih od PB kre e se uglavnom 3:2, tako da je i u našoj pra enoj populaciji pacijenata sa PB zastupljenost muškaraca ve a i tokom celokupnog istraživanja (baseline/follow-up) je gotovo bez ikakve promene (Poewe W., 2006).

O ekivana progresija motornih simptoma sa trajanjem PB tokom petogodišnjeg pra enja je u skladu sa najve im brojem dosadašnjih istraživanja (DATATOP studija, 1989.; Luis i saradnici, 2012.). Tako e je utvr ena brža progresija bolesti tokom pet godina pra enja kod pacijenata u prvom HiY stadijumu PB koji su ovom vremenskom periodu najve im delom prema težini ispoljavanja prešli u drugi HiY stadijum bolesti i ipak sporija progresija težih HiY stadijuma PB, tako da su ovako dobijeni rezultati u skladu sa ve inom do sada objavljenih pra enja pacijenata sa PB, odnosno sa time da je više studija koje su ukazale da progresija motornih simptoma PB nije linearna tokom trajanja same bolesti i da je progresija zna ajno brža u po etnim stadijumima bolesti (HiY stadijumima 1-2) i da sa trajanjem bolesti postaje sporija (HiY stadijumi 3-5).

Pra enje nemotornih simptoma u našoj kohorti tokom pet godina ukazuje na pove anu zastupljenost ovih simptoma sa trajanjem bolesti i njihov sve ve i zna aj i negativni uticaj na funkcionalnost pacijenata i stepen njihove onesposobljenosti. Ovako dobijeni rezultati u skladu sa ve inom do sada objavljenih pra enja pacijenata sa PB, pri emu nemotorne manifestacije u

uznapredovaloj PB ne moraju da dominiraju klini kom slikom ali zajedno sa motornim simptomima i motornim komplikacijama bolesti u zna ajnoj meri dovode do onesposobljenosti i uzrokuju potrebu za stalnom negom i pomo i pacijentu. Kao i u ve ini dosadašnjih pra enja pacijenata sa PB i u našoj kohorti su naj eš i poreme aji raspoloženja apatija i depresija, kao i anksioznost (Aarsland D et al., 1999; PRIAMO studija, 2008; Ruiping X et al., 2012).

O ekivana progresija kognitivnog deficita u ispitanoj populaciji pacijenata sa pove anjem prevalence demencije nakon pet godina pra enja i naro ito pove anjem broja pacijenata sa teškom demencijom uz utvr en stepen zna ajne korelacije kognitivnog deficita sa nivoom obrazovanja, godinama života, poreme ajem raspoloženja u vidu apatije, lošijim UPDRS (III) motornim skorom. Naši rezultati su u skladu sa dosadašnjim pra enjima koja ukazuju da su pacijenti sa PB su u 6x ve em riziku za razvoj demencije u odnosu na zdravu populaciju iste životne dobi odnosno da 40-50% pacijenata sa PB ima šansu da razvije demenciju u bilo kom stadijumu bolesti, i skorija istraživanja ukazuju da se prevalenca demencije u pacijenata sa PB kre e u rasponu od 24-31% (Aarsland D et al., 2005; Burn DJ et al., 2006; Buter TC et al., 2008).

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

1. **Mirjana Petrovic**, Elka Stefanova, Ljubomir Žiropadja, Tanja Stojkovic, Vladimir S. Kostic. Neuropsychiatric symptoms in Serbian patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 367 (2016); 342-346. Article reference: JNS14619. DOI information: 10.1016/j.jns.2016.06.027.
2. Elka Stefanova, Ljubomir Ziropadja, **Mirjana Petrovic**, Tanja Stojkovic and Vladimir Kostic. Screening for Anxiety Symptoms in Parkinson Disease: A Cross- Sectional Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2013; 26 (1): 34- 40.
3. Lj. Ziropadja, E.Stefanova, **M.Petrovic**, T.Stojkovic, V.S.Kostic. Apathy and depression in Parkinson's disease: The Belgrade PD study report. *Parkinsonism and Related Disorders* 18 (2012): 339- 342.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Veliko je interesovanje i potreba za sprovođenjem istraživanja u vidu dugoročnog praćenja motornih i nemotornih simptoma u pacijenata sa PB iz razloga stvaranja uvida u brzinu i način progresije pojedinačnih kako motornih tako i nemotornih manifestacija PB kao i njihovoj međusobnoj korelaciji, a sve sa ciljem shvatanja potreba pacijenata za rešavanjem problema vezanih za ispoljavanje ovih simptoma ali i razmatranja različitih načina i uspešnosti njihovog lečenja i poboljšanja kvaliteta života pacijenata sa Parkinsonovom bolešću.

Doktorska disertacija „**Dugoročno praćenje motornih i nemotornih simptoma u Parkinsonovoj bolesti**” dr Mirjane Petrović predstavlja originalni naučni doprinos boljem shvatanju potreba pacijenata za rešavanjem problema vezanih za ispoljavanje motornih i nemotornih simptoma ali i razmatranju različitih načina i uspešnosti njihovog lečenja i poboljšanja kvaliteta života pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, jer u ispitanoj klinici kojoj populaciji pacijenata upravo analiziraju pored motornih i nemotorne manifestacije Parkinsonove bolesti u petogodišnjem periodu praćenja utvrđuju i pojedinačnu zastupljenost i progresiju simptoma bolesti, njihov uticaj na kvalitet života pacijenata i shvatanje potrebe njihovog lečenja i ga podjednako važnim kao što je i lečenje motornih tzv.kardinalnih simptoma 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 i zaključci.

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

U Beogradu, 17.06.2016.

Članovi Komisije:

Akademik Prof dr Vladimir S. Kostić

Doc. dr Nataša Dragašević Mišković

Prof. dr Nadežda Mišković Šternić

Mentor:

Prof. dr Elka Stefanova
