

NAU NOM VE U MEDICINSKG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 04.07.2017. godine, broj 5940/11, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Klini ko-morfološki korelati poreme aja kontrole impulsa u Parkinsonovoj bolesti“**

kandidata dr Vladane Markovi , zaposleneu Klinici za neurologiju Klini kog centra Srbije. Mentor je Akademik Vladimir Kostić .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Marina Svetel, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. Dr Elka Stefanova, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Duško Kozi , profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

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 doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr Vladane Markovi napisana je na ukupno 144strane i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključak i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 24 tabele, 20 slika i 4 grafikona, od ega su rezultati prikazani kroz 20 tabela, 12 slika i 4 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisana Parkinsonova bolest kao i njene osnovne epidemiološke, klini ke i patohistološke karakteristike kao i terapijske mogu nosti, a zatim specifi nosti poreme aja kontrole impulsa koji se vi aju u ovoj populaciji pacijenata. Na pregledan na in su dati detalji koji se odnose na postoje e probleme u definiciji i klasifikaciji, zatim klini ke karakteristike i terapijski pristup, a posebna pažnja je pridana patofiziološkim mehanizmima u osnovi ovih poreme aja. Najzad, dat je pregled primene multimodalnog pristupa koriš enju magnente

rezonance (MR) u Parkinsonovoj bolesti, sa posebnim osvrtom na ulogu koju može imati u rasvetljavanju pozadine pojedinih nemotornih fenomena koji su integralni deo ovog oboljenja

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja uestalosti poremećaja kontrole impulsa me u obolelima od Parkinsonove bolesti kao i osnovnih demografskih i kliničkih karakteristika koje ga prate. U daljem istraživanju ispitani su MR korelati poremećaja kontrole impulsa u Parkinsonovoj bolesti, sa posebnim osvrtom na najčešću manifestaciju, punding.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o istraživanju sprovedenom u dve faze, pri čemu je prvi deo podrazumevao studiju preseka u kojoj je ispitana uestalost poremećaja kontrole impulsa u našoj populaciji obolelih od Parkinsonove bolesti koji su detaljno klinički ispitani, uz dati pregled korišćenih kliničkih instrumenata i skala. Drugoj fazi istraživanja se pristupilo po principu studije slučajeva i kontrola gde se u tri dela detaljno ispitalo, koristeći najsavremenije tehnike analize MR mozga, integritet sive i bele mase kao i funkcionalnu konektivnost u mirovanju koristeći slobodan pristup kod obolelih od Parkinsonove bolesti koji su razvili poremećaj kontrole impulsa u poremećaju sa onima koji nisu i sa zdravim kontrolama, a zatim i zasebno kod pacijenata koji su razvili punding, gde je posebno analizirana funkcionalna konektivnost habenule i amigdale u mirovanju zasnovano na korišćenju pristupa „semenima“ od interesa i na kraju je ispitan mikrostrukturni integritet bele mase kod pacijenata sa pundingom koristeći i traktografiju.

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 276 referenci.

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

Ispitano je ukupno 320 pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti, i kod 72 (22,5%) ispitana pacijenata je utvrđeno postojanje jednog ili više poremećaja kontrole impulsa (PKI), pri čemu je 56 (17,5 %) pacijenata imalo izolovani PKI dok je 16 (5%) pacijenata imalo multiple PKI. Najzastupljeniji bio punding, kod 11,6% ispitanika, dok je najređe bilo kompulsivno kupovanje, kod 1,3% ispitanika. PB-PKI + pacijenti su bili češće muškog pola,

ranijeg po etka bolesti, dužeg trajanja bolesti i duže su bili na antiparkinsonskoj terapiji, koja je bila i u višim dnevnim dozama. Tako e, PB-PKI + pacijenti su imali teže simptome depresije, anksioznosti i impulsivnosti. Kao nezavisni faktori povezani sa dijagnozom PKI prema multivarijatom logisti kom regresionom modelu izdvojili su se muški pol, raniji po etak bolesti i viši skor na Bekovoj skali depresije.

Pokazano je da su oboleli od PB koji su razvili PKI kao grupa imali istanjenje u frontalnom lobusu (gornji frontalni i precentralni girusi obostrano), desnog istmusa cinguluma i levog donjeg temporalnog girusa u pore enju sa zdravim kontrolama, a u pore enju sakontrolnim PB pacijentima, istanjenje levog gornjeg frontalnog i precentralnog girusa. Kada su u pitanju putevi bele mase, PB-PKI + pacijenti su pokazali mikrostrukturna ošte enja oba fasciculusa uncinatusa i levog parahipokampalnog trakta, zatim desnog pedunkulopontinog trakta i genu corpora callosa u pore enju sa PB-PKI – pacijentima i sa zdravim kontrolama. Kada je u pitanju funkcionalna konektivnost, kod PD-PKI + pacijenata postojala je pozitivna korelacija izme u leve frontoparijetalne i vizuelne mreže koja je bila pozitivno modulirana dužinom trajanja; zatim pozitivna korelacija izme u leve frontoparijetalne i senzomotorne mreže koja je bila negativno modulirana UPDRS-III skorom; kao i, najzad, pozitivna korelacija izme u vizuelne mreže i osnovne mreže, a koja je bila negativno modulirana skorom na Hamiltonovoj skali depresije.

Ispitivanje integriteta sive mase i funkcionalne konektivnosti u mirovanju zasnovane na principu „semena“ od interesa, a koriste i habenule i amigdale obostrano kao semena je dalo slede e rezultate. U pore enju sa kontrolama, oboleli od PB koji su imali punding su pokazali istanjenje korteksa levo frontalno i desno temporalno kao i u regionu desnog pars orbitalis donjeg frontalnog girusa kako u pore enju sa zdravim kontrolama tako i u pore enju sa PB-PKI – pacijentima. Tako e, pacijenti sa pundingom su imali hiperkonektivnost habenula i amigdala obostrano na supkortikalnom nivou, dominantno sa strukturama dorzalnog strijatuma, dok je postojala hipokenktivnost sa kontrolnim regionima frontalnog i parijetalnog korteksa.

U pore enju sa zdravim kontrolama i sa pacijentima bez PKI, pacijenti sa pundingom su pokazail mikrostrukturno ošte enje levog pedunkulopontinog trakta i genu corpora callosa, dok je najve a sposobnost u diskriminisanju obolelih od PB sa pundingom od onih bez poreme aja kontrole impulsa postignuta pomo u radijalne difuzivnosti genu corpora callosa.

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

Ova studija je za sada jedina studija sprovedena u istoj Evropi a koja se bavila procenom uestalosti PKI kod obolelih od PB, kao i demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata povezanih sa njihovom pojavom. Uestalost i distribucija PKI, kao i nezavisni prediktori povezani sa njihovom dijagnozom su u skladu sa studijama sprovedenim u zapadnoj Evropi i SAD, uz nešto ređu pojavu patološkog kockanja i kompulsivnog kupovanja, a češće i punding (Probst C. et al 2014, Weintraub D, et al. 2010, Voon V. et al. 2011.). Međutim pratećim psihijatrijskim manifestacijama izdvojili su se depresija, anksioznost i impulsivnost, što je takođe u skladu sa literaturnim podacima. (Voon V. et al 2011, Weintraub D et al. 2015, Joutsa J. et al. 2012, Jaakkola E. et al 2014)

U daljem istraživanju koje je podrazumevalo primenu multimodalnog MR pristupa pokazano je da oboleli od PB sa PKI imaju teže psihijatrijske i bihevioralne simptome i veće oštećenje frontalnih i mezolimbičkih regiona od pacijenata bez PKI. Dosadašnje studije koje su se bavile ispitivanjem sive mase kod pacijenata sa PB i PKI su dale nekonzistentne nalaze. Smanjena debljina korteksa frontostrijatnih regiona je objavljivana kao glavna karakteristika koja razlikuje obolele od PB koji su razvili neki od IKP i one koji nisu. (Cesara A. et al 2014) Međutim, istovremeno je pokazano i da postoji veći volumen amigdala kao i da postoji pozitivna povezanost između težine IKP i volumena srednjeg frontalnog girusa i parijetalnih regiona. (Biundo R. et al 2015.) Dodatno, dve studije su pokazale povećanu debljinu korteksa mezolimbičkih regiona. (Tessitore A et al. 2016, Pellicano C et al. 2015.) Samo jedna studija bavila se integritetom mikrostrukture bele mase, a pokazano je da postoji oštećenje genu corpus callosi, desnog zadnjeg kraka capsulae internaе, desnog posteriornog cingulum i desna talamička radijacija kod PB pacijenata koji su imali neki od PKI u poređenju sa onima bez PKI. (Yoo HB et al. 2015). Nedavno je objavljena i studija koja je ispitivala funkcionalnu konektivnost u mirovanju korteksa i pristup po principu regiona od interesa koja je ukazala da pacijenti sa IKP imaju diskonekciju između levog prednjeg putamena i levog donjeg temporalnog i prednjeg cingulatnog regiona. (Carriere N et al. 2015.)

Do sada se samo jedna studija bavila MR supstratom pundinga u PB i pokazala je istanjenje prefrontalnog i orbitofrontalnog korteksa kod pacijenata sa pudingom (Yoo HS et al. 2015). U ovoj studiji prikazano je kao specifično oštećenje desnog pars orbitalis donjeg frontalnog

girusa što se smatra za region odgovoran za inhibiciju neželjenog ponašanja. (Aron AR et al. 2014.) Do sada nije objavljena ni jedna studija koja je ispitivala funkcionalnu konektivnost ili integritet bele mase kod pacijenata sa pundingom. Po zna aju se posebno istu u nalazi vezani za izmenjenu funkciju habenula u pundingu. Ove strukture su posebno odgovorne za zaustavljanje ponašanja koje ne dovodi do nagrade kao što je slu aj u repetitivnoj prirodi pundinga i funkcionišu u okviru sistema anti-nagrade koji odnedavno privla i pažnju istraživa a (Volkow et al. 2015, Elman et al. 2016.) Tako e, u toku su ispitivanja terapijskih mogu nosti duboke moždane stimulacije habenula u drugim poreme ajima, te bolje razumevanje njenog zna aja u pundingu može biti zna ajno i u terapiji ovih bolesnika u budu nosti. (Dupre DA et al. 2015)

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

Markovic V, Agosta F, Canu E, Inuggi A, Petrovic I, Stankovic I, Imperiale F, Stojkovic T, Kostic VS, Filippi M. Role of habenula and amygdala dysfunction in Parkinson disease patients with punding. *Neurology*. 2017;88(23):2207-2215.

#### **E) Zaključak (obrazloženje nau nog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Klini ko-morfološki korelati poreme aja kontrole impulsa u Parkinsonovoj bolesti“ dr Vladane Markovi , kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni nau ni doprinos u razumevanju ove heterogene grupe poreme aja koja se vi a u Parkinsonovoj bolesti, a koja je prepoznata i privla i pažnju stručne i nau ne javnosti tek u poslednjoj deceniji. Prvi put je procenjena uestalost poreme aja kod naših bolesnika, kao i njihove demografske i klini ke specifi nosti u pore enju sa pacijentima koji ne razvijaju ovakve manifestacije ime e biti omogu eno njihovo efikasnije i pravovremenije prepoznavanje i dijagnostikovanje. U daljem istraživanju su prikazani rezultati dobijeni primenom najsavremenijih metoda multimodalnog neuroimidžinga ime je pružen uvid u mikrostrukturne i funkcionalne poreme aje koji mogu ležati u osnovi razvoja ovakvih klini kih manifestacija ime se otvara i prozor ka boljem razumevanju njihove kompleksne patofiziološke osnove ne samo kada se javljaju u okviru Parkinsonove bolesti, ve i u opštoj populaciji. Metodološki sveobuhvatan pristup u sagledavanju poreme aja kontrole impulsa izdvaja ovaj rad od sli nih studija sprovedenih u drugim svetskim centrima. Po prvi put je ispitan zna aj disfunkcije habenule kod obolelih od Parkinsonove bolesti za razvoj pundinga i time su otvorene mogu nosti za dalja istraživanja koja bi nas približila boljim terapijskim opcijama.

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, imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veće u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Vladane Marković i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 04.09.2017.

Članovi Komisije:

Mentor:

Prof. dr Marina Svetel

Akademik Vladimir Kostić

---

---

Prof. dr Elka Stefanova

---

Prof. Dr Duško Kozić

---