

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16-AT, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Morfološko-kliničke korelacije u različitim formama distonije“**

kandidata dr Aleksandre Tomić, zaposlene u Klinici za neurologiju Kliničkog 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 Nataša Dragašević Mišković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Duško Kozić, 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 Tomić napisana je na ukupno 211 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključak i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 27 tabela, 28 slike i 3 grafikona, od čega su rezultati prikazani kroz 18 tabela, 16 slika i 3 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisana distonija, kao i njene osnovne epidemiološke, kliničke i patofiziološke karakteristike. Na pregledan način su dati detalji koji se odnose na razvoj koncepta distonije, zatim izmene u klasifikaciji, kao i genetskoj nomenklaturi. Posebna pažnja je pridana patofiziološkim mehanizmima kako „organske“, tako i funkcionalne (psihogene) distonije (FunkD). Najzad, dat je pregled primene multimodalnog pristupa korišćenju

magnente rezonance (MR) u različitim formama distonije. sa posebnim osvrtom na ulogu koju može imati u rasvetljavanju pozadine pojedinih kliničkih karakteristika ovog boljenja

**Ciljevi rada** su precizno definisani i podeljeni u 5 celina. Ciljevi rada bili su sledeći:

a) Ispitivanje fenotipskih karakteristika u različitim formama distonije b) Ispitivanje profila ličnosti i psihijatrijskih karakteristika kod bolesnika sa funkcionalnom i „organskom“ distonijom; c) Ispitivanje morfoloških i funkcionalnih promena u fokalnim distonijama; d) Ispitivanje morfoloških promena u genetskim formama distonije; e) Ispitivanja morfoloških i funkcionalnih promena u funkcionalnoj distoniji.

U poglavlju **bolesnici i metode** jasno su definisani kriterijumi odabira bolesnika. Navedeno je da je najveći deo istraživanja imao karakteristike studije preseka, dok je ispitivanje fenotipa funkcionalne distonije imalo karakteristike prospektivne studije. Za prikupljanje podataka o sociodemografskim i fenotipskim karakteristikama bolesnika sa različitim formama distonije, korišćen je unapred dizajniran semistrukturisan upitnik. U istraživanju je korišćena opsežna baterija testova i upitnika za procenu težine motornih simptoma i bihevioralnog bihevioralnog statusa bolesnika. U delu istraživanja koji se odnosio na morfološke i funkcionalne promene mozga kod obolelih od različith formi distonije korišćene su najsavremenije tehnike analize MR mozga, ispitivan je integritet sive i bele mase, kao i funkcionalna konektivnost u mirovanju korišćenjem slobodnog pristupa kod obolelih od fokalne distonije, dok je kod obolelih od FunkD posebno analizirana konektivnost afektivno-kognitivne mreže zasnovana na principu “semena” od interesa.

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 460 reference

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

Ispitano je ukupno 205 bolesnika obolela od različitih formi distonije (fokalne, genetski determinisane i funkcionalne distonije).

Ispitivanje fenotipske ekspresije fokalnih, genetskih i funkcionalnih distonija, ukazuje na postojanje uobičajenih fenotipskih obrazaca u okviru "organskih" distonija koji su u skladu sa dosadašnjim literaturnim saznanjima, dok je u okviru FunkD identifikovano postojanje dva nova fenotipa bolesti: fiksna (FiksFunkD) i mobilna funkcionalna distonija (MobFunkD). Fenotip FiksFunkD karakteriše početak simptoma u sredini tridesetih godina života, izražen bol, rani fiksni, abnormalni položaj koji uglavnom zahvata ekstremitete, često udružen sa CPRS, sa progresivnom deterioracijom simptoma. Fenotip MobFunkD karakterišu statičke ili akcione intermitentne mišićne kontrakcije koje uzrokuju abnormalne položaje i pokrete, uglavnom, ali ne isključivo, sa kranijalnom i cervikalnom distribucijom, uz relapsno-remitentan klinički tok i kasniji početak bolesti

Ispitivanje profila ličnosti i psihijatrijskih poremećaja u FunkD i organskim („primarnim“) distonijama (PrimD) ukazuje na postojanje kvantitativno i kvalitativno različitog obrasca psihijatrijskog ispoljavanja u domenima psihijatrijskih komorbiditeta, psihološkog stresa sa disocijativnim korelatima, kao i crta ličnosti. Gotovo polovina bolesnika sa FunkD je lečena psihijatrijski pre pojave distoničnih simptoma, što je bilo značajno češće u odnosu na bolesnike sa PrimD. Najčešći psihijatrijski komorbiditet kod bolesnika sa FunkD bio depresivni poremećaj, dok su se neka psihijatrijska oboljenja ekskluzivno javljala u ovoj grupi, uz veću učestalost precipitirajućeg stresa.

Pokazano je da oboleli od dve forme fokalnih distonija – distonije specifične za zadatak (DSZ) i distonije nespecifične za zadatak (DNSZ) imaju različit obrazac strukturno-funkcionalnih MR karakteristika. Kod bolesnika sa DNSZ su opisane fokalne kortikalne promene (istanjenje desnog donjeg frontalnog girusa) i smanjeno funkcionalno povezivanje u mirovanju unutar leve frontoparijetalne moždane mreže. U grupi DSZ definisano je široko rasprostranjeno oštećenje arhitektonike bele mase koje zahvata važne motorne i nemotorne puteve, dok je oštećenje BM u grupi DNSZ prezentovano manjim fokalnim i desnostranim promenama.

Nalazi merenja debljine korteksa i difuzionog tenzorskog (DT) MR su kod bolesnika sa simptomatskom formom genetskih distonija (DYT-S - DYT1, DYT6, DYT25) ukazali na istanjenje primarnog motornog korteksa uz difuzna mikrostrukturalna oštećenja motornog/frontalnog sistema, dok je kod asimptomatskih nosilaca DYT mutacija (DYT-A) pokazano oštećenje samo u desnoj koroni radijati. Zatim, kod bolesnika sa dopa-responsivnom distonijom (DRD) opisana je fokalna atrofija sive mase u desnom primarnom

motornom regionu, povećanje volumena putamena obostrano, kao i izmene puteva BM sa dominantno desnostranom afekcijom glavnih motornih puteva (primarni i premotorni regioni), zajedno sa BM koja pripada temporalnom i orbitofrontalnom korteksu.

Pokazan je različit obrazac strukturnih i funkcionalnih promena u mozgu u dve klinički razdvojene forme FunkD – FiksFunkD i MobFunkD. Kod bolesnika sa MobFunkD u poređenju sa bolesnicima sa FiksFunkD opisano je kortikalno istanjenje u frontalnim, parijetalnim i cingulatnim regionima. Bolesnici sa MobFunkD su u poređenju sa zdravim kontrolama prezentovali atrofiju bazalnih ganglija i talamusa. Kod bolesnika sa FiksFunkD pronađeno je teško oštećenje arhitektonike puteva BM (kognitivni, emocionalni i motorni putevi). Analiza funkcionalnog povezivanja zasnovana na „semenima“ od interesa ukazuje da je motorna prezentacija u grupi FiksFunkD vođena široko rasprostranjenom diskonekcijom između ključnih regiona “psihijatrijske” mreže i različitih viših kognitivnih, emocionalnih, senzornih i regiona motorne kontrole. Takođe, nalazi specifični za FiksFunkD su prezentovani izmenama povezivanja dorzalog anteriornog cingulatnog korteksa i suplementarne motorne aree, dok u grupi MobFunkD dominantno poremećeno povezivanje mediodorzalnog jedra talamusa.

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

Na samom početku ove analize neophodno je naglasiti da sprovedeno istraživanje predstavlja jednu od najvećih, monocentričnih studija koja je obuhvatila različite forme distonije (prvu u Srbiji, najveću u istočnoj Evropi) sagledavajući veliki broj kliničkih i morfoloških parametara.

Analiza fenotipa FunkD sugerise da postoje dva kliničke podgrupe, sa „mobilnom“ podgrupom, koja predstavlja za sada klinički nedovoljno prepoznat fenotip FunkD. Naglašena je neophodnost pažljivog ispitivanja znakova neslaganja i nekonzistentnosti u cilju rane identifikacije ovih pacijenata. Kliničke karakteristike u grupi FiksFunkD su slične originalnom opisu Schrag-ove i saradnika (Schrag et al. 2004), dok karakteristike MobFunkD grupe više podsećaju na „organske“ distonije (Lang 1995), uz sličnosti sa nedavno definisanim fenotipovima FunkD koja zahvata lice (Fasano et al. 2012) i funkcionalne nevoljne pokrete (FnevP) kod starijih (Batla et al. 2013).

Nalazi ispitivanja psihijatrijske osnove funkcionalne distonije ukazuju na kvantitativno i kvalitativno različit obrazac psihijatrijskog ispoljavanja kod pacijenata sa FunkD u odnosu na PrimD, u sva tri ispitivana domena: psihijatrijskih komorbiditeta, psihološkog stresa sa disocijativnim korelatima i crta ličnosti. Za razliku od drugih studija koje analiziraju celu grupu FnevP ili funkcionalnih neuroloških poremećaja (FNP) (Kamble et al. 2016; Kranick et al. 2011; Feinstein et al. 2001; Şar et al. 2004) naše istraživanje je jedno od retkih koje se bavi psihijatrijskim komorbiditetima samo u FunkD (Schrag et al. 2004; Ibrahim et al. 2009), a jedino koje je ispitivalo profil ličnosti kod ovih bolesnika. Za razliku od drugih studija (van der Hoeven et al. 2015), naši pacijenti sa FunkD i dalje imaju visoku učestalost precipitirajućih psiholoških stresora, ukazujući, barem delimično, na ulogu psihološkog faktora u patogenezi FunkD.

U daljem istraživanju koje je podrazumevalo primenu multimodalnog MR pristupa pokazano je da oboleli sa različitim karakteristikama distonije, tj. oboleli od DSZ i DNSZ imaju različit model strukturnih i funkcionalnih izmena i da u osnovi fokalnih simptoma leži kompleksan regulatorni sistem koji obuhvata široku sensorimotornu i kognitivnu mrežu. Za razliku od naših rezultata, Ramdhani i saradnici (Ramdhani et al. 2014) su kod bolesnika sa DSZ u poređenju sa DNSZ opisuju difuzne promene kortikalne zapremine u regionima koji kontrolišu različite nivoe sensorimotornog procesinga, a koje su praćene široko rasprostranjenim abnormalnostima BM, dok je u grupi DNSZ atrofija sive mase bila je fokalna, ali ograničena na levi cerebelum. Analiza topologije, kao i globalnih i lokalnih karakteristika funkcionalnih mreža u dva tipa izolovane, fokalne distonije – DSZ i DNSZ, ukazuje da obe grupe bolesnika u poređenju sa zdravim kontrolama imaju izmenjenu arhitektoniku mreža koju karakterišu slom mreže bazalne ganglije-cerebelum, gubitak ključnog čvora u premotornom korteksu, značajano redukovana konektivnost unutar sensorimotornih i frontoparijetalnih regiona (Battistella et al. 2017).

U analizi simptomatske i asimptomatske forme genetske distonije izdvojile su se dve glavne opservacije. Prvo, nisu zabeležene razlike u debljini korteksa između DYT-S i DYT-A subjekata. Jedino je kod bolesnika sa DYT-S pronađeno kortikalno istanjenje levog precentralnog girusa u poređenju sa zdravim kontrolama. Takođe, nije bilo razlike u volumnima BG između grupa. Iako su poremećaji cerebello-talamo-kortikalnih puteva uključeni u obe, sporadične i hereditarne forme izolovanih distonija (Carbon et al. 2010; Vo et al. 2015), koliko znamo, ovo je prva studija debljine korteksa kod genetski determinisanih formi izolovane distonije. Prethodne VBM, kao i DTI studije, su pokazale različite, često

konfliktne rezultate, što je posebno bilo naglašeno kod hereditarnih formi (Ramdhani & Simonyan 2014).

Iako se DRD tradicionalno smatra za ekskluzivno neurohemijsko oboljenje (Nygaard et al. 1990), mi smo pokazali značajne morfološke promene u desnom primarnom motornom korteksu, sa zahvatanjem glavnih puteva BM desno, korpusa kalozuma i putamena sugerišući kompleksan poremećaj organizacije moždanih mreža, ali i patofiziologiju koja je daleko iznad jednostavnog dopaminergičkog deficita. U distoniji su strukturni poremećaji često opisivani u bazalnim ganglijama, talamusu, cerebelumu, korteksu, posebno sensorimotornom i premotornim regionima (Lehéricy et al. 2013; Neychev et al. 2011). Izmene u strukturnim neurovizuelizacionim metodama su obično tumačene kao plastične promene usled abnormalnog motornog outputa i senzornog inputa iz distoničnih položaja ili repetitivnih pokreta (Lehéricy et al. 2013).

Ovo je prvi opis specifičnog, kortiko-supkortikalnog strukturnog modela za klinički različite forme FunkD. Pronašli smo da FiksFunkD, neurološki teža i kompleksnija forma FunkD, terapijski rezistentna, sa veoma lošom prognozom, predstavlja model globalnog diskonektiviteta, sa masivnim oštećenjem BM, ali bez kortikalnih ili supkortikalnih promena SM. Sa druge strane, MobFunkD pokazuju morfološke promene struktura SM koje su uključene u patofiziologiju konverzivnih poremećaja, tj. regiona značajnih za sensorimotornu obradu, emocionalnu i kognitivnu kontrolu. Zbog toga, MobFunkD podsećaju na druge FnevP/FNP, kako klinički tako i morfološki (Perez et al. 2015).

Pokazali smo različit obrazac funkcionalnih izmena u specifičnoj kognitivno-afektivnoj mreži koja bi mogla biti značajna za definisanje motornog fenotipa FunkD. Najznačajniji nalaz je da grupa FiksFunkD ima izmene povezivanja u širokoj mreži između izabranih regiona od interesa i sensorimotornih, emocionalnih i kognitivnih regiona, sa najznačajnijim i grupno specifičnim promenama u povezivanju dorzalnog anteriornog cingulatnog korteksa, desne temporoparijetalne spojnice i ventromedijalnog prefrontalnog korteksa. Brojne promene cingulatne aktivnosti su opisane u prethodnim studijama sa FNP (Voon et al. 2010; Cojan et al. 2009; Bryant & Das 2012). Desna temporoparijetalna spojnica je uključena u različite kognitivne procese višeg nivoa, kao što je svesnost o motornoj nameri i agensnost (Voon et al. 2010). Pretpostavlja se da je uloga ventromedijalnog prefrontalnog korteksa u FNP zasnovana na abnormalnim informacijama sa personalnim značajem, a koje su kodirane u ovom regionu tako da mogu menjati aktivnost sensorimotornih krugova (Vuilleumier 2014; Aybek & Vuilleumier 2016).

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

1. Petrović IN, **Tomić A**, Vončina MM, Pešić D, Kostić VS. Characteristics of two distinct clinical phenotypes of functional (psychogenic) dystonia: follow-up study. *J Neurol*. 2018 Jan;265(1):82-88. doi: 10.1007/s00415-017-8667-9
2. **Tomić A**, Petrović I, Pešić D, Vončina MM, Svetel M, Mišković ND, Potrebić A, Toševski DL, Kostić VS. Is there a specific psychiatric background or personality profile in functional dystonia? *J Psychosom Res*. 2017 Jun;97:58-62. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.04.004..
3. **Aleksandra Tomić**, Federica Agosta, Elisabetta Sarasso, Igor Petrovic, Silvia Basaia, Danilo Pesic, Milutin Kostic, Andrea Fontana, Vladimir Kostic, Massimo Filippi,"Are there two different forms of functional dystonia? A multimodal brain structural MRI study". *Mol Psy* (prihvaćeno za publikovanje)

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

Doktorska disertacija „Morfološko-kliničke korelacije u različitim formama distonije“ dr Aleksandre Tomić, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju ove heterogene grupe poremećaja.

U ovom istraživanju je predstavljena velika grupa različitih formi distonije, sa posebnim akcentom na fenotiskoj prezentaciji i specifičnostima morfološkog i patofiziološkog supstrata. Posebno je značajno kliničko rasvetljavanje funkcionalne distonije, oboljenja koje je dugi niz godina bilo „ni na čijoj zemlji“, između neurologije i psihijatrije. Prvi put su definisani različiti fenotipovi funkcionalne distonije, uz pružanje novih informacija o psihijatrijskoj osnovi ovog oboljenja. U daljem istraživanju su prikazani rezultati dobijeni primenom najsavremenijih metoda multimodalnog neuroimidžinga čime je pružen uvid u mikrostrukturne i funkcionalne poremećaje koji mogu ležati u osnovi razvoja ovakvih kliničkih manifestacija.. Analizirani morfološko-funkcionalni korelati različitih kliničkih fenomena distonije (specifičnost za zadatak, kliničko ispoljavanje genetskih mutacija sa malom penetrantnošću, fenotipska heterogenost funkcionalnih distonija) delom predstavljaju pionirske korake u ispitivanju njihove patofiziologije, a metodološki sveobuhvatan pristup izdvaja ovaj rad od sličnih studija sprovedenih u drugim svetskim centrima.

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

U Beogradu, 18.06.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Marina Svetel

---

Mentor:

Akademik Vladimir Kostić

---

Prof. dr Nataša Dragašević Mišković

---

Prof. Dr Duško Kozić

---