

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 23.03.2021. godine, broj 9700/13-IST, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Prospektivna studija napredovanja Parkinsonove bolesti u ranom motornom stadijumu“**

kandidata dr Ive Stanković Tutuš, zaposlene u Klinici neurologiju Kliničkog centra Srbije.  
Mentor je Akademik prof. dr Vladimir Kostić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Elka Stefanova, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Marina Svetel, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Marija Žarkov, 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 Ive Stanković Tutuš napisana je na ukupno 138 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 28 tabela i 16 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, priloge, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su definisane kliničke i neuropatološke osnove Parkinsonove bolesti (PB). Prikazano je kako se postavlja dijagnoza PB pomoću aktuelnih dijagnostičkih kriterijuma i kako se definiše rana faza PB. Heterogenost kliničkog ispoljavanja PB i klinički podtipovi su posebno razmatrani. Detaljno su, u posebnim sekcijama, opisani brojni motorni simptomi i

poremećaji hoda kao i niz nemotornih simptoma. Među nemotornim simptomima obrađeni su 1) kognitivni poremećaji, uključujući subjektivni kognitivni poremećaj, blagi kognitivni poremećaj i demenciju, 2) psihijatrijski poremećaji, uključujući depresiju, anksioznost, apatiju, halucinacije i poremećaj kontrole impulsa, 3) poremećaji spavanja, uključujući nesanicu, prekomernu dnevnu pospanost i poremećaj spavanja u REM fazi, 4) poremećaji autonomnog nervnog sistema i 5) kvalitet života pacijenata u ranoj fazi PB. Razmatrana je i uloga neuroradioloških biomarkera u ranoj fazi PB.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja učestalosti, težine, međusobne povezanosti kao i brzine i prediktora napredovanja niza motornih i nemotornih simptoma u ranoj PB. Ispitivanje uticaja dopaminergičke terapije, procena kvaliteta života i ispitivanje strukturnih i funkcionalnih abnormalnosti moždanog parenhima metodama nekonvencionalne strukturne i fMR u mirovanju su takođe navedeni kao ciljevi rada.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o kombinaciji studije preseka i prospektivne opservacione studije. U studiju preseka su bili uključeni pacijenti u najranijem motornom stadijumu PB (stadijum hemiparkinsonizma, Hoehn i Yahr stadijum 1) i kontrolna grupa zdravih ispitanika kao i, za određene domene, kontrolna grupa pacijenata sa PB u uznapređovaloj fazi. U prospektivnu studiju su bili uključeni pacijenti u ranoj fazi PB koji su praćeni u godišnjim intervalima tokom tri odnosno pet godina, zavisno od ispitivanog domena. Istraživanje je sprovedeno u Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije. Detaljno su opisani kriterijumi za uključenje u studiju, kriterijumi za isključenje iz studije, kao i ekstenzivna baterija kliničkih, neuropsiholoških i psihijatrijskih testova koja je korišćena za evaluaciju ispitanika. Pored kliničkih skala, korišćene su i metode nekonvencionalne strukturne i funkcionalne MR za ispitivanje moždanih oštećenja i GAITRite elektronska traka za kvantifikaciju poremećaja hoda. Istraživanje je odobreno je od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi ispitanici su dali pisani informisani pristanak pre uključjenja u studiju. Sadržaj i funkcija i način skorovanja korišćenih upitnika su detaljno opisani.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka iz 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 275 referenci.

## **B) Provera originalnosti doktorske disertacije**

Za proveru originalnosti doktorske disertacije korišćen je program iThenticate i utvrđeno je podudaranje teksta od 9% (*similarity index*). Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, tzv. opštih mesta i podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata istraživanja kandidata koji su proistekli iz ove doktorske disertacije što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

## **C) Kratak opis postignutih rezultata**

Rezultati ovog sveobuhvatnog prospektivnog istraživanja kliničkih i neuroradioloških karakteristika pacijenata sa PB praćenih od najranijeg motornog stadijuma hemiparkinsonizma u godišnjim intervalima tokom tri ili pet godina ukazuju da su pored motornih i nemotorni simptomi veoma česti u ovoj fazi bolesti i da značajno utiču na kvalitet života.

Tremor ruke je bio prvi simptom bolesti kod najvećeg broja pacijenata. Analizom napredovanja motornih manifestacija tokom prve tri godine praćenja pokazana je sklonost ka smanjenju učestalosti tremor dominantne, a povećanju učestalosti nedeterminisane i motorne forme koju karakterišu posturalna nestabilnost i poremećaji hoda, i da je depresivost bila prediktor ove fenotipske konverzije. Blage motorne komplikacije, najpre u formi fluktuacija motornog odgovora, bile su prisutne već u ovoj fazi bolesti.

Poremećaji hoda, dominantno u formi skraćanja dužine koraka uz očuvanu simetriju, su bili prisutni pre uvođenja dopaminergičke terapije kod nelečenih pacijenata. Pokazano je da produženo vreme zamaha u ovoj grupi pacijenata verovatno predstavlja predznak posturalne asimetrije u ranoj motornoj fazi bolesti.

Blagi kognitivni poremećaj sa zahvatanjem više kognitivnih domena bio je relativno čest nalaz u inicijalnom motornom stadijumu PB, a pokazana je i progresija kognitivnih poremećaja u više domena tokom praćenja. Klaster analizom definisani blagi difuzni fenotip koji karakterišu teži motorni i urinarni simptomi je pokazao bržu progresiju kognitivnih

poremećaja u odnosu na predominantno motorni fenotip. Kognitivni poremećaji su bili povezani sa većom učestalošću depresivnosti, anksioznosti i poremećaja spavanja.

Psihijatrijski simptomi su bili česti, a prisustvo apatije, nesanice i prekomerne dnevne pospanosti je bilo prediktivno za odvajanje ispitanika u grupu obolelih od PB u odnosu na zdrave ispitanike u trenutku uključivanja u istraživanje. Tokom praćenja opservirana je progresija depresivnosti, apatije, halucinacija i poremećaja spavanja, dok se simptomi anksioznosti nisu pogoršavali. Učestalost i kompleksnost različitih formi poremećaja kontrole impulsa su se takođe povećavale tokom prvih pet godina praćenja, a identifikovani su i specifični faktori rizika za svaki podtip ovog poremećaja što ukazuje na njegovu heterogenost.

Poremećaji autonomnog nervnog sistema su se manifestovali blagim simptomima u ranoj fazi PB. Disautonomija je bila česta kod pacijenata u trenutku uključivanja u istraživanje, a njena težina i učestalost su napredovali vremenom, a najviše unutar prve dve godine praćenja. Različito napredovanje motornih i autonomnih simptoma, kao i povezanost između simptoma disautonomije i različitih nemotornih, dominantno psihijatrijskih simptoma ukazuje na klasterovanje nemotornih simptoma u ranoj fazi PB.

Kvalitet života pacijenata u ranom motornom stadijumu PB bio je lošiji u odnosu na zdrave ispitanike iste starosti, a bolji u odnosu na pacijente u uznapredovaloj fazi PB. Nemotorni simptomi, najviše depresija i anksioznost, su u odnosu na motorne simptome više doprinosili lošijem kvalitetu života.

Pokazane su funkcionalne promene u kortiko-strijato-talamičkim mrežama kod nelečenih pacijenata sa hemiparkinsonizmom. Ove funkcionalne abnormalnosti su prethodile kliničkom ispoljavanju motornih simptoma na suprotnoj strani tela i bile su promenljive pod dejstvom levodope.

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

Prikazani rezultati pružaju uvid u kliničke karakteristike rane faze PB, međusobne odnose, stepen i način napredovanja motornih i nemotornih simptoma, prediktore pojave ili pogoršanja određenih simptoma i njihov uticaj na kvalitet života. Razmatran je i uticaj dopaminergičkih lekova na kliničko ispoljavanje rane faze PB. Rezultati ispitivanja funkcionalnosti mreža uključenih u poremećaje pokreta kod pacijenata u stadijumu hemiparkinsonizma ukazuju na abnormalnosti koje prethode pojavi motornih simptoma i koje se mogu modifikovati pod uticajem levodope.

Određene teme ovog istraživanja su prvi put obrađene, a ostalim temama se uglavnom bavio mali broj prethodnih studija i postoji malo podataka u literaturi. Na primer, karakteristike hoda su retko ispitivane kod novodijagnostikovanih pacijenata sa PB, dok prospektivna istraživanja hoda pomoću alata za kvantifikaciju poremećaja hoda ne postoje. Istraživanja koja su se bavila definisanjem kliničkih prediktora pojave frizinga su brojna, ali ovo je jedino istraživanje koje predlaže i laboratorijske parametre u trenutku uključivanja u studiji koji mogu biti prediktori pojave frizinga nakon pet godina. Prospektivna analiza autonomne disfunkcije korišćenjem validiranog upitnika predstavlja prvo takvo istraživanje u ranoj motornoj fazi PB. Klinički prediktori pojave različitih formi poremećaja kontrole impulsa koji sugerišu heterogenost ovog poremećaja su prvi put na sistematičan način analizirani u ovom istraživanju.

Pažljiv odabir pacijenata uključenih u istraživanje u fazi hemiparkinsonizma sa trajanjem simptoma kraćim od dve godine koji su bili grupno upareni sa kontrolnom grupom zdravih ispitanika predstavlja glavnu snagu ovog istraživanja. Deo pacijenata je u trenutku uključivanja u istraživanje bio bez terapije što je omogućilo ispitivanje uticaja dopaminergičkih lekova. Značajan doprinos predstavlja longitudinalna, vrlo detaljna klinička, neuropsihološka i psihijatrijska obrada relativno velikog broja pacijenata u ranoj fazi PB. Specifične prednosti ovog istraživanja su: 1) korišćenje formalnih kriterijuma za blagi kognitivni poremećaj nivoa II radne grupe Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete koji zahtevaju dva neuropsihološka testa za procenu svakog kognitivnog domena, 2) korišćenje formalnih dijagnostičkih kriterijuma za svaki podtip poremećaja kontrole impulsa i 3) korišćenje korelacione analize bazirane na semenu kao optimalne statističke metode za otkrivanje funkcionalne povezanosti čak i malih regiona smeštenih u dubokoj sivoj masi.

U ograničenja ovog istraživanja ubrajaju se: 1) problem selekcije neuropsiholoških testova, 2) korišćenje skrining instrumenata za procenu psihijatrijskih simptoma umesto postavljanja dijagnoze na osnovu DSM klasifikacije, 3) korišćenje upitnika za skrining poremećaja spavanja u REM fazi umesto polisomnografije koja predstavlja standard postavljanja dijagnoze, 4) korišćenje upitnika za procenu simptoma disautonomije bez testiranja u autonomnoj laboratoriji i 5) selekcija regiona semena od interesa u analizi funkcionalne povezanosti koja može uticati na rezultate.

Deo dobijenih rezultata ovog istraživanja je konfirmatoran sa nalazima drugih longitudinalnih opservacionih studija koje su uključivale novodijagnostikovane pacijente sa

PB ili pacijente u ranom stadijumu PB, među kojima se prema svom značaju izdvaja multicentrična PPMI studija (Fereshtehnejad et al., 2015, Monje et al., 2021, Den Van Heuvel et al., 2021, Banks et al., 2019, Simuni et al., 2018), ali i druga istraživanja sprovedena u jednom centru (Muller et al., 2011, Morgante et al., 2012, Khoo et al., 2013, Weintraub et al., 2013, Anang et al., 2014, De La Riva et al., 2014, Duncan et al., 2014, Pfeiffer et al., 2014, Tholfsen et al., 2015, Santangelo et al., 2015, Simuni et al., 2015, Weintraub et al., 2015, Pablo Fernandez et al., 2017, Merola et al., 2018). Ova istraživanja su pokazala da se rana PB, pored klasičnih motornih znakova, karakteriše i nizom nemotornih simptoma, koji su tradicionalno opisivani u uznapređaloj fazi PB. Kognitivni problemi, depresija, anksioznost, poremećaji spavanja, hiposmija, poremećaji mokrenja, opstipacija i ortostatska hipotenzija su među najčešćim nemotornim simptomima rane faze PB i utiču na lošiji kvalitet života.

Prethodna istraživanja učestalosti i karakteristika kognitivnog poremećaja u ranoj fazi PB pokazuju da oko 30% pacijenata ispunjava kriterijume za blagi kognitivni poremećaj, a da većina ima oštećenje više kognitivnih domena (Pfeiffer et al., 2014). Depresija, apatija i anksioznost su karakteristični za ranu fazu PB, dok su halucinacije i poremećaj kontrole impulsa retko deo kliničke slike (Morgante et al., 2012, Weintraub et al., 2013, Weintraub et al., 2015). Simptomi oštećenja autonomnog nervnog sistema se javljaju dominantno u vidu urinarnih i gastrointestinalnih problema i blagog su intenziteta (Muller et al., 2011). Uticaj dopaminergičke terapije na razvoj nemotornih simptoma u ranoj fazi bolesti je ograničen. Dopaminski agonisti utiču na pojavu poremećaja kontrole impulsa, a u manjoj meri na pojavu halucinacija, ortostatske hipotenzije i prekomerne dnevne pospanosti (Morgante et al., 2012, Weintraub et al., 2013, De La Riva et al., 2014).

Malobrojne prospektivne studije napredovanja rane PB pokazuju heterogene rezultate. Na primer, blago pogoršanje kognitivnih funkcija, identifikovano pomoću skrining instrumenata, pokazano je u prve dve godine od postavljanja dijagnoze PB u jednom istraživanju (Morgante et al., 2012), dok je drugo istraživanje pokazalo da je demencija bila prisutna kod trećine inicijalno kognitivno neoštećenih pacijenata unutar 4.5 godine od početka bolesti (Anang et al., 2014). Apatija na inicijalnom ispitivanju bila je značajan prediktor lošijeg kognitivnog funkcionisanja (Santangelo et al., 2015), a tokom vremena su se njena učestalost i težina pogoršavale (De La Riva et al., 2014). Pokazna je varijabilna evolucija depresivnosti u ranoj fazi PB, kao i prisustvo halucinacija kod nekih pacijenata unutar prve dve godine od početka PB (Morgante et al., 2012). U prethodnim istraživanjima je učestalost

poremećaja kontrole impulsa bila je relativno stabilna unutar prve dve godine od dijagnoze PB (De La Riva et al., 2014). Težina simptoma disautonomije je progredirala za 20% u godišnjim intervalima (Merola et al., 2018), a pokazano je i povećanje učestalosti prekomerne dnevne pospanosti tokom prvih pet godina trajanja bolesti (Tholfsen et al., 2015).

Postoji nekoliko istraživanja u kojima su korišćene volumetrija i funkcionalne MR u mirovanju u ranoj fazi PB. Pokazana su mikrostrukturalna oštećenja frontalne i parijetalne bele mase, diskonekcija u nivou mezolimbičko-strijatalnih neuronskih krugova i modulacija ovih mreža pod uticajem dopaminergičke terapije (Gattellaro et al., 2009, Luo et al., 2014).

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

Stanković I, Petrović I, Pekmezović T, Marković V, Stojković T, Dragašević-Mišković N, Svetel M, Kostić V. Longitudinal assessment of autonomic dysfunction in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;66:74-79.

Stanković I, Stefanova E, Tomić A, Lukić MJ, Stojković T, Marković V, Stojmenović GM, Kresojević N, Svetel M, Kostić V. Psychiatric symptoms in the initial motor stage of Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2016;28(3):205-10.

Agosta F, Caso F, Stanković I, Inuggi A, Petrović I, Svetel M, Kostić VS, Filippi M. Cortico-striatal-thalamic network functional connectivity in hemiparkinsonism. *Neurobiol Aging.* 2014;35(11):2592-602.

Stefanova E, Žiropadja L, Stojković T, Stanković I, Tomić A, Ječmenica-Lukić M, Petrović I, Kostić V. Mild Cognitive Impairment in early Parkinson's disease using the Movement Disorder Society Task Force Criteria: cross-sectional study in Hoehn and Yahr stage 1. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2015;40(3-4):199-209.

Grajić M, Stanković I, Radovanović S, Kostić V. Gait in drug naïve patients with de novo Parkinson's disease-altered but symmetric. *Neurol Res.* 2015;37(8):712-6.

Marković V, Stanković I, Petrović I, Stojković T, Dragašević-Mišković N, Radovanović S, Svetel M, Stefanova E, Kostić V. Dynamics of impulsive-compulsive behaviors in early Parkinson's disease: a prospective study. *J Neurol.* 2020;267(4):1127-1136.

Filippi M, Basaia S, Sarasso E, Stojković T, Stanković I, Fontana A, Tomić A, Piramide N, Stefanova E, Marković V, Kostić VS, Agosta F. Longitudinal brain connectivity changes and

clinical evolution in Parkinson's disease. Mol Psychiatry. 2020 May 14. doi: 10.1038/s41380-020-0770-0. Online ahead of print.

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

Doktorska disertacija „Prospektivna studija napredovanja Parkinsonove bolesti u ranom motornom stadijumu“ dr Ive Stanković Tutuš predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju rane faze PB. Samo je nekoliko istraživačkih grupa u svetu prospektivno pratilo pacijente sa PB u najranijem motornom stadijumu bolesti i zbog toga rezultati ove disertacije predstavljaju značajan doprinos međunarodnoj literaturi, što potvrđuje i 7 radova publikovanih u časopisima međunarodnog značaja, među kojima je kandidat prvi autor dva rada. Takođe, značaj ovog istraživanja je i u tome što je prema temi i obimu ovo istraživanje prvo takve vrste u Srbiji. Značajno je naglasiti i da rezultati ove doktorske disertacije predstavljaju deo prospektivne studije koja se sprovodi na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije i dobru osnovu za buduća istraživanja u ovoj oblasti.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. U uvodu su jasno definisani elementi koji su bili predmet rada. Ciljevi su jasno navedeni, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je aktuelna. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani, temeljno diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

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

U Beogradu, 19.04.2021.

Članovi Komisije:

Prof. dr Elka Stefanova

---

Mentor:

Akademik prof. dr Vladimir Kostić

---



Prof. dr Marina Svetel

---

Prof. dr Marija Žarkov

---