

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.03.2017. godine, broj 5940/09, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Korelacija nozologije i savremenih neurovizuelizacionih nalaza kod migrenske aure u interiktalnoj fazi“

kandidata dr Igora Petrušića. Mentor je Prof. dr Ružica Makisimović. Komentori su doc. dr Jasna Zidverc-Trajković i doc. Marko Daković, Fakultet za fizičku hemiju.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Jasna Jančić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. N. Sar. dr Katarina Kačar, naučni saradnik, Specijalna bolnica za prevenciju i lečenje cerebrovaskularnih bolesti "Sveti Sava"
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 Igora Petrušića napisana je na ukupno 108 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 24 tabele, dva grafikona i 14 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta je to migrena sa aurom, koji tipovi aure postoje i kakve simptome imaju osobe koje imaju migrenu sa aurom. Navedena je detaljna klasifikacija migrene prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja. Na adekvatan način su u potpunosti opisani patofiziološki mehanizmi koji dovode do pojave migrenske aure i glavobolje, kao i neurovizuelizacione metode koje se koriste za proučavanje migrene sa aurom. Takođe je

prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja o korišćenju savremenih neurovizuelizacionih metoda u pronalaženju markera ove bolesti i njenih podtipova.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja učestalosti fenomena koji se javljaju tokom migrenske aure, nozološke analize, procene prevalencije i kliničkog uticaja interiktalno detektovanih mikroembolijskih signala kod osoba koje imaju migrenu sa aurom, poređenja debljine cerebralnog korteksa i integriteta projekcionih, asocijativnih i komisuralnih puteva bele mase kod osoba sa migrenom sa aurom, kao i osoba koje imaju migrenu sa samo vizuelnom aurom i onih koji tokom aure, pored vizuelnih fenomena, imaju i više kortikalne poremećaje.

U poglavlju **ispitanici i metode** je navedeno da se radi o hibridnim studijama koje se sastoje od četiri studije. Prva je koncipirana kao studija preseka i sprovedena je na Klinici za Neurologiju KCS i na Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu u Beogradu. Detaljno je opisan način intervjuisanja i grupisanja pacijenata prema simptomima, kao i poređenje grupa i podgrupa na osnovu učestalosti napada, dužine trajanja aure i tipova poremećaja viših kortikalnih funkcija tokom aure u adultnoj i adolescentnoj populaciji. Druga studija je koncipirana kao hibridna studija i sprovedena je na Klinici za Neurologiju KCS. Detaljno su opisane metode za detektovanje mikroembolijskih signala, kao i za detektovanje postojanja desno-levog šanta, uz pomoć transkranijalnog doplera. Jasno je opisan način poređenja osoba koje imaju migrenu sa kompleksnom aurom sa osobama koje imaju migrenu sa samo vizuelnom aurom, kao i sa osobama koje su činile zdravu kontrolnu grupu. Treća i četvrta studija su, takođe, koncipirane kao hibridne studije i sprovedene su na Klinici za Neurologiju KCS i u Specijalnoj bolnici za prevenciju i lečenje cerebrovaskularnih bolesti "Sveti Sava". Detaljno i jasno su opisane metode za procenu debljine cerebralnog korteksa, kao i metod za dobijanje parametara difuzivnosti i anizotropije u beloj masi, uz pomoć magnetne rezonance. Jasno je opisan način poređenja osoba koje imaju migrenu sa aurom sa osobama koje su činile zdravu kontrolnu grupu, kao i između podgrupa. Period ispitivanja i populacija ispitanika, kao i kriterijumi za uključenje u studije i kriterijumi za isključenje iz studija, su jasno navedeni u svim studijama. Statističke metode su detaljno i jasno navedene u odeljku "Statističke metode". Ova sveukupna studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi ispitanici su dali pisani pristanak pre uključanja u studiju.

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 207 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U prvoj studiji, ispitivanje o simptomima tokom migrenske aure pokazalo je da 57 % adultnih i 62 % adolescentnih ispitanika ima migrensku auru sa vizuelnim i senzitivnim simptomima. Više kortikalne poremećaje tokom aure prijavilo je 65 % adultnih i 55 % adolescentnih ispitanika. Aura je značajno duže trajala kod adultnih ispitanika koji imaju, pored vizuelne, i senzitivnu auru ($28,5 \pm 16,4$ vs. $19,8 \pm 11,2$ minuta). Najčešći viši kortikalni poremećaj tokom aure kod adultnih ispitanika koji su pored vizuelne imali i senzitivnu auru je motorna disfazija (82 %). Postojala je pozitivna korelacija između trajanja aure i broja viših kortikalnih poremećaja ($p=0,467$). Detaljno su opisani simptomi pet odabranih različitih fenotipova migrenskih aura pomoću kojih je pretpostavljena lokalizacija porekla i putevi širenja talasa kortikalne depolarizacije.

U drugoj studiji poređenje je pokazalo da je *Bubble* test pozitivan kod 65 % ispitanika koji imaju više kortikalne poremećaje tokom aure, što je značajno više nego kod zdravih osoba iz kontrolne grupe. Mikroembolijski signali su detektovani kod 29 % ispitanika koji imaju više kortikalne poremećaje tokom aure, što je znatno više u odnosu na 3 % ispitanika koji imaju samo vizuelnu auru i 6 % zdravih osoba iz kontrolne grupe. Međutim, nije bilo statistički značajne povezanosti između detektovanih mikroembolijskih signala i pozitivnog *Bubble* testa. Kao nezavisni prediktori poremećaja viših kortikalnih funkcija tokom aure izdvojili su se: duže trajanje aure, prisustvo somatosenzornih simptoma tokom aure i interiktalno detektovani mikroembolijski signali.

U trećoj studiji poređenje je pokazalo da osobe koje imaju migrenu sa aurom imaju značajno tanji korteks u levom rostralnom delu cinguluma, entorinalnom području, inferiotemporalnom području, lateroorbitofrontalnom području, mediotemporalnom području, prekuneusu, superiotemporalnom području, frontalnom polu i insuli; kao i u desnom rostralnom i kaudalnom delu cinguluma, entorinalnom području, fuziformnom području, inferiotemporalnom području, medioorbitofrontalnom području i insuli. Korigovani generalizovani linearni model pokazao je da su levi temporalni i lateroorbitofrontalni korteks,

kao i desni medioorbitofrontalni korteks i insula, značajno smanjene debljine kod osoba koje imaju migrenu sa aurom. Ispitanici koji imaju više kortikalne poremećaje tokom aure, u odnosu na osobe koje imaju migrenu sa aurom bez viših kortikalnih poremećaja tokom aure, imaju znatno deblji korteks leve ($2,40 \pm 0,09$ mm vs. $2,35 \pm 0,05$ mm) i desne hemisfere ($2,41 \pm 0,10$ mm vs. $2,35 \pm 0,06$ mm). Korigovani generalizovani linearni model pokazao je da se desni inferioparijetalni i levi inferiotemporalni korteks značajno razlikuju između osoba koje imaju migrenu sa i onih bez viših kortikalnih poremećaja tokom aure. Uzimajući u obzir sve pacijente, nije pokazana statistički značajna korelaciju između debljine korteksa i učestalosti migrenskih napada, trajanja aure ili trajanja bolesti.

U četvrtoj studiji poređenje je pokazalo da nije bilo značajne razlike u anizotropiji bele mase između osoba koje imaju migrenu sa aurom i zdravih ispitanika. Prosečna vrednost MD (Mean diffusivity) je značajno niža kod osoba koje imaju migrenu sa aurom, poredeći sa zdravim ispitanicima, u desnom gornjem longitudinalnom temporalnom fascikulusu, cingulum-cingularnom traktu i desnoj prednjoj talamičnoj radijaciji. Prosečna vrednost RD (Radial diffusivity) je značajno niža kod osoba koje imaju migrenu sa aurom u desnom gornjem longitudinalnom temporalnom fascikulusu, desnom cingulum-cingularnom traktu i desnoj prednjoj talamičnoj radijaciji u odnosu na prosečne vrednosti RD kod zdravih ispitanika. Prosečna vrednost AD (Axial diffusivity) je značajno niža kod osoba koje imaju migrenu sa aurom u desnoj prednjoj talamičnoj radijaciji i forcepsu minoru. Prosečna vrednost FA (Fractional anisotropy) u desnoj prednjoj talamičnoj radijaciji i forcepsu majoru je značajno veća kod osoba koje imaju migrenu sa kompleksnom aurom u odnosu na one koji nemaju kompleksnu auru. Prosečna vrednost MD u forcepsu minoru, desnom gornjem longitudinalnom temporalnom fascikulusu, desnom gornjem longitudinalnom parijetalnom fascikulusu, desnom donjem fascikulusu i desnom cingulum-angularnom traktu je značajno niža kod osoba koje imaju migrenu sa kompleksnom aurom. Takođe, prosečna vrednost RD je značajno niža u desnom gornjem longitudinalnom temporalnom fascikulusu, desnom gornjem longitudinalnom parijetalnom fascikulusu i desnom cingulum-angularnom traktu, kao i prosečna vrednost AD u levom unikalnom traktu i desnom donjem fascikulusu. Uočeno je da su češći napadi migrene sa aurom povezani sa nižim prosečnim vrednostima MD u asocijativnim traktovima leve i desne moždane hemisfere, kao i nižim prosečnim vrednostima RD u asocijativnim traktovima u desnoj hemisferi i nižim prosečnim vrednostima AD u asocijativnim traktovima u levoj hemisferi. Duže trajanje bolesti bilo je povezano sa nižim prosečnim vrednostima MD i RD u asocijativnim traktovima u desnoj i levoj hemisferi, nižim

prosečnim vrednostima AD u asocijativnim traktovima u levoj hemisferi, i većim prosečnim vrednostima FA u asocijativnim traktovima u desnoj i levoj hemisferi mozga.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Najčešća manifestacija migrene sa aurom su vizuelni fenomeni, prijavljeni kod skoro svih ispitanika, što je u skladu sa tipičnom aurom (IHS, 2004; IHS 2013). Senzitivna aura je drugi najčešći tip aure. Najčešće doživljeni senzitivni simptomi su parestezije ruke, što je u skladu sa prethodnim studijama o nozologiji migrenske aure (Russell and Olesen, 1996; DaSilva et al, 2007a). Kod pojedinih ispitanika somatosenzorni korteks bi mogao, na osnovu vremena nastanka somatosenzornih simptoma, da bude mesto porekla talasa kortikalne depolarizacije, što je u skladu sa nalazima funkcionalnih MRI studija (Hadjikhani et al, 2001). Pored vizuelnih i senzitivnih simptoma, više od polovine ispitanika je imalo disfazične simptome različite kliničke manifestacije, što je značajno češće nego u prethodnim studijama (Russell and Olesen, 1996; Vincent and Hadjikhani, 2007). Razlike u karakteristikama aure između osoba koje imaju migrenu sa kompleksnom aurom i onih koji nemaju kompleksnu auru prethodno nisu istraživane. Analizom simptoma migrenske aure kod adolescenata, kao i analizom rezultata nozoloških istraživanja migrene sa aurom u adultnoj populaciji (Russell and Olesen, 1996; Petrusic et al, 2013), može da se zaključi da simptomi variraju u velikoj meri u trajanju i složenosti od pacijenta do pacijenta, kao i unutar svakog pojedinca.

Rezultati ispitivanja prisustva mikroembolijskih signala kod osoba koji imaju migrenu sa aurom nedostaju u literaturi. Ova studija predstavlja prvo istraživanje učestalosti interiktalno detektovanih mikroembolijskih signala i njihovog uticaja na migrensku auru. Mikroembolijski signali se češće detektuju kod ispitanika koji imaju VKP tokom migrenske aure u odnosu na ispitanike koji nemaju više kortikalne poremećaje tokom aure i zdrave osobe koje nemaju migrenu. Mikroembolijski signali su interiktalno detektovani kod skoro trećine ispitanika koji imaju više kortikalne poremećaje tokom aure i samo kod 3 % ispitanika sa vizuelnom i/ili senzitivnom aurom. U ovoj studiji nije pronađena direktna veza desno-levog šanta sa pojavom viših kortikalnih poremećaja tokom aure ili detektovanim mikroembolijskim signalima, ali se ne može isključiti potencijalni doprinos patofiziologiji migrene sa aurom (Schwedt, 2008). Iako nije bilo značajne razlike između osoba sa migrenom sa i bez viših kortikalnih poremećaja prema broju obolelih sa šantom, detektovano je više šantova u svim grupama u poređenju sa prethodnim studijama (Anzola et al, 1999; Nozari et al, 2010).

Identifikovane razlike, u prethodnim istraživanjima, u debljini cerebralnog korteksa variraju, kako u tome koja populacija ima deblji cerebralni korteks, do toga da su drugačiji cerebralni regioni identifikovani kao različiti, poredeći osobe koje imaju migrenu sa ili bez aure i zdrave osobe (DaSilva et al, 2007a; Valfre et al, 2008;. Maleki et al, 2012;. Hougaard et al, 2016). U ovoj studiji nisu pronađene značajne razlike u prosečnoj debljini cerebralnog korteksa između osoba koje imaju migrenu sa aurom i zdravih ispitanika odgovarajućeg pola i godina života. Međutim, osobe koje imaju migrenu sa aurom imaju značajno tanji cerebralni korteks u levim i desnim pojedinačnim regionima korteksa. S obzirom na funkcionalnu neuroanatomiju ovih oblasti, ovi rezultati podržavaju stav da je migrena stanje povezano sa globalnim poremećajem multisenzorne integracije i složenih memorijskih procesa (Coppola et al, 2015). Takođe, prosečna debljina korteksa insule je bila značajno niža kod pacijenata nego u grupi zdravih ispitanika, što je u skladu sa rezultatima prethodnih studija (Maleki et al, 2012). Prethodne studije su pokazale da postoji povezanost između atrofije sive moždane mase u cingularnom korteksu ili u frontalnom režnju sa učestalošću migrenskog napada (Valfre et al, 2008; Schmitz et al, 2008). Ova studija nije potvrdila takve rezultate. Do sada nije rađeno istraživanje koje bi poredilo morfometrijske parametre između osoba koje imaju migrenu sa kompleksnom aurom i onih koji nemaju više kortikalne poremećaje tokom aure.

U četvrtoj studiji je kod ukupno 43 osobe koje imaju migrenu sa aurom ispitivan integritet specifičnih traktova bele moždane mase, dok je u prethodnim studijama obuhvaćeno 6-12 ispitanika (Rocca et al, 2003; Granziera et al, 2006; Rocca et al, 2008; Schmitz et al, 2008). Ispitivana razlika u beloj moždanoj masi komisuralnih puteva, između pacijenata i zdravih kontrola, pokazala je da nema značajnih razlika u prosečnim vrednostima FA, MD i RD u forcepsima major i minor, dok je prosečna vrednost AD bila značajno niža u beloj masi forcepsa minora kod pacijenata. Slični rezultati su pronađeni i u studiji koja je ispitivala integritet bele mase komisuralnih puteva kod osoba koje imaju migrenu bez aure (Yu et al, 2013), kao i u adolescentnoj populaciji koja ima migrene sa ili bez aure (Messina et al, 2015). Ispitivana razlika u beloj moždanoj masi asocijativnih puteva, između pacijenata i zdravih kontrola, pokazala je iste obrasce promena parametara difuzivnosti kao i u adolescentnoj populaciji sa migrenom (Messina et al, 2015), te je moguće da se radi o biološkom markeru za migrenu. Trajanje aure nije bilo povezano sa mikrostrukturnim promenama u beloj masi kod osoba sa migrenom sa aurom, što je u skladu sa prethodnim istraživanjima (DaSilva et al, 2007). Rezultati ove studije pokazuju da je duže trajanje bolesti povezano sa nižim prosečnim vrednostima RD u fornixu minoru i asocijativnim putevima desne i leve hemisfere i višim

prosečnim vrednostima FA u asocijativnim putevima desne i leve hemisfere, što je u skladu sa prethodnim istraživanjima i ukazuje na progresivno zadebljanje mijelinskog omotača nervnih vlakana (Messina et al, 2015). Ovo istraživanje je, takođe, prva studija koja proučava razlike u strukturi bele mase između osoba koje imaju migrenu sa kompleksnom aurom i onih koji nemaju više kortikalne poremećaje tokom aure.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

- 1) *Petrusic I, Zidverc-Trajkovic J, Podgorac A, Sternic N. Underestimated phenomena: Higher cortical dysfunctions during migraine aura.* Cephalalgia. 2013; 33:861-867.
- 2) *Petrusic I, Zidverc-Trajkovic J. Cortical spreading depression: the origins and pathways based on the sequence of events during migraine aura.* Functional Neurology. 2014; 17:1-6.
- 3) *Petrusic I, Pavlovski V, Vucinic D, Jancic J. Features of migraine aura in teenagers.* Journal of headache and pain. 2014; 15:87.
- 4) *Petrusic I, Podgorac A, Zidverc-Trajkovic J, Radojicic A, Jovanovic Z, Sternic N. Do interictal microembolic signals play a role in higher cortical dysfunction during migraine aura?* Cephalalgia. 2016; 36:561-7.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Korelacija nozologije i savremenih neurovizuelizacionih nalaza kod migrenske aure u interiktalnoj fazi“ dr Igora Petrušića, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju patofiziologije migrene sa aurom i podtipova tipične migrenske aure, koji još uvek nisu jasno definisani.

Na osnovu dobijenih rezultata iz ove teze može se izvesti mnogo važnih zaključaka. Viši kortikalni poremećaji tokom aure se javljaju često i na njihovu pojavu utiče trajanje aure. Rezultati pokazuju da postoji povezanost između viših kortikalnih poremećaja tokom aure i interiktalno detektovanih mikroembolijskih signala kod pacijenata koji imaju migrenu sa kompleksnom aurom. Kod osoba koje imaju migrenu sa aurom cerebralni korteks je tanji od korteksa zdravih osoba u frontalnom, parijetalnom i insularnom regionu. Veća debljina korteksa korelira sa kompleksnijim oblicima aure što može da bude značajno za shvatanje patofizioloških mehanizama migrene sa aurom. Na osnovu rezultata dobijenih analizom

parametara difuzivnosti može se zaključiti da postoje mikrostrukturne promene u beloj masi kod osoba koje imaju migrenu sa aurom, kao i da te promene možda ukazuju na progresivnu prirodu bolesti. Na osnovu rezultata ove studije se može zaključiti da postoje razlike između tipične aure sa poremećajem u jednom primarnom senzornom centru, najčešće vizuelnom (jednostavna aura) i tipične aure koja zahvata i sekundarne senzorne regije ili više primarnih senzornih centara simultano (kompleksna aura).

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

U Beogradu, 07.04.2017.

Članovi Komisije:

Prof. dr Jasna Jančić

N. sar. dr Katarina Kačar

Prof. dr Duško Kozić

Mentor:

Prof. dr Ružica Maksimović

Komentori:

Doc. dr Jasna Zidverc-Trajković

Doc. dr Marko Daković
