

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 15.05.2017. godine, broj 5940/10, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Analiza zna aja atrofije i fokalnih promena mozga u nastanku kognitivnih ošte enja kod bolesnika sa multiplom sklerozom“

kandidata dr Dušana Damjanovi a, zaposlenogu Centru za radiologiju i MR klini kog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Doc. dr Šarlota Mesaroš. Komentori su Prof. dr Ružica Maksimovi i Prof. dr MassimoFilippi

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Vladimir S. Kosti , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Jelena Drulovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Dragan Mašulovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
4. Prof. dr Evica Dim i , profesor Medicinskog fakulteta VMA
5. Doc. Dr Aleksandra uri Stefanovi , docent Medicinskog fakulteta u Beogradu

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 Dušana Damjanovi a napisana je na ukupno 98 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno pet tabela i dvanaest slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** je predstavljena u stalost i rasprostranjenost multiple skleroze, kao i osnovne forme bolesti. Glavne pretpostavke o etiologiji bolesti, koja još uvek nije u potpunosti razjašnjena su

tako e iznete u ovom delu disertacije, te i kombinovana patogeneza, odnosno da se osim autoimunskih procesa odvijaju i neurodegenerativni procesi. Nazna en je porast zna aja patologije sive mase, u poslednjih nekoliko godina, sa obzirom da je multipla skleroza dugo smatrana boleš u bele mase. Opisana je klini ka raznolikost bolesti, koja je objašnjena njenom rasprostranjenoš u, odnosno injenicom da ne postoji deo CNS-a, koji ne može biti zahva en istom. U ovom poglavlju pokazan je i zna aj magnetno rezonantnogimidžinga, kako za kriterijume za postavljanje dijagnoze, u kojima ima veoma zna ajnu ulogu, tako i za pra enje bolesnika i razvoja bolesti. Istaknut je zna aj fokalnih ošte enja mozga, koja su izuzetno bitna za dokazivanje diseminacije bolesti u vremenu i prostoru, kako u beloj masi, tako i u sivoj masi. Predstavljani su izazovi, koji su vezani za bolju detekciju promena u sivoj masi, koje su i pored napretka tehnologije i sekvenci u MR imidžingu, još uvek inferiorni u odnosu patohistološke studije. Predstavljena je korelacija fokalnih promena sa razli itim tipovima bolesti, kao i sa razli itim neurološkim ošte enjima. Osim fokalnih promena, opisan je i zna aj difuznih ošte enja mozga, kod pacijenata obolelih od MS, koja su teže uo lji va na konvencionalnim MR pregledima. Predstavljene su tehnike kojima se procenjuje stepen difuznih ošte enja bele mase, sive mase i subkortikalnih struktura, te njihov zna aj u razvoju odre enih neuroloških ošte enja. Objasnjena su kognitivna ošte enja i pokazana je korelacija istih kako sa fokalnim, tako i sa difuznim ošte enjima mozga.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od analize ukupne zapremine fokalnih lezija bele i sive mase (kortikalnihplakova) kod bolesnika sa relapsnoremitentnom formom MS sa kognitivnim ošte enjima, kao i pore njem tih nalaza sa onim dobijenim kod bolesnika bez kognitivnih ošte enja. Zatim analiza atrofije sive i bele mase mozga kod obe grupe bolesnika i komparacija ovih parametara sa vrednostima dobijenim kod zdravih bolesnika. Analiza atrofije subkortikalnih struktura sive mase (talamus, putamen, kaudatus, hipokampus, amigdali odna jedra, nukleus akumbens) kod obe grupe bolesnika, kao i pore enje sa vrenostima dobijenim kod zdravih ispitanika, kao i identifikacija seta MR varijabli, koje nabolje koreliraju sa kognitivnim ošte enjima, primenom multivarijantne analize u cilju procene da li inflamatorni (zapremina fokalnih promena) ili pak neurodegenerativni proces (atrofija mozga, sive i bele mase, kao i subkortikalnih struktura – ukupno ili parcijalno) više doprinose nastanku kognitivnih ošte enja kod bolesnika obolielih od MS.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj studiji koja je sprovedena u sedam Evropskih centara (London, Amsterdam, Barselona, Grac, Milano, Napulj i Siena) od 01.01.2009. do 01.05.2012. godine. Obradapodatakadobijenihsnimanjem

MR (postprocessing) je obavljena u Neuroimaging Research Unit, INSPE, Division of Neuroscience, San Raffaele Scientific Institute and University, Milan, Italija (Director, Prof. Massimo Filippi). Uzorak obuhvata 62 bolesnika s dijagnozom RRMS. Kriterijumizaukljuivanjanje bolesnika subili: a) potvr enadijagnoza RRMS preamodifikovanim McDonaldovim kriterijumima, b) 20-65 godina starosti, c) bolest u faziremisije ili kortikostereoidnaterapijanije primenjena u periodu od najmanje mesec dana pre snimanja MR, d) bolesnici sumorali da budu svesni i e) trajanje bolesti 15 godina. Kriterijumizaukljuivanjanje: a) smetnje samotorikomdesneruke koje bi mogle uticati na postignu eneuropsiholoških testovima, b) anamneza o zloupotrebi lekova i alkohola, c) anamneza o psihijatrijskim poremećajima. Kontrolnu grupu zdravih ispitanika činila su 65 zdravih dobrovoljaca u parenih prema polu i uzrastu. Lokalni Etički komiteti svih centara uključenih u studiju su odobrili obavljanje ovog istraživanja, a svi subjekti uključen u studiju su potpisali informisan pristupni akto pre bilo kakve procedure.

Instrumenti merenja su obuhvatali neurološki pregled i Proširenu Skalu Stepene Onesposobljenosti (EDSS) kako bi se procenio stepen lokomotornog oštećenja bolesnika i bateriju neuropsiholoških testova za procenu odsustva ili prisustva kognitivnih oštećenja: 1. Raova Kratka Ponovljiva Neuropsihološka Baterija kojom se procenjuju funkcije pamćenja, pažnje, brzine obrade informacija i verbalna fluentnost, kao i 2. Viskozni Test Srećivanja Karata, kako bi se procenile i egzekutivne funkcije.

Kod svih ispitanika u ispitivanju su se nakon toga obavljali pregledi na aparatima za MR ja in magnetsnog polja 3.0 T, po uniformnom protokolu. Analiza snimaka MR (*postprocessing*) je obuhvatala: 1. Identifikaciju merenja zapremine hiperintenzivnih promena na T2 sekvenci MR mozga primenom softvera Jim 6.0 (Xinapse Systems, UK; <http://www.xinapse.com>); 2. Izračunavanje normalizovane zapremine mozga svih ispitanika pomoću softvera SIENAX (Structural Image Evaluation of Normalized Atrophy) koji je potpuno automatizovan; 3. Identifikaciju kortikalnih lezija upotrebom DIR sekvencije prema preporuci konsenzusa za identifikaciju ovih; 4. Segmentaciju struktura duboke sive mase (talamusa, hipokampus, putamena, nukleusa kaudatusa, globusa palidusa, nukleusa akumbensa i amigdala), koja je obavljena korišćenjem „FIRST alata“ iz FSL-a (www.fmrib.ox.ac.uk/fs). Sve navedene analize snimaka su se obavile u specijalizovanoj kompjuterskoj radnoj stanici (Sun Sparcstation, Sun Microsystems, Mountain View, CA, USA).

STATISTI KE ANALIZE: Heterogenost podataka izme u centara testirana je ANOVA modelom. ANOVA se koristila za testiranje svih razlika koje su navedene u ciljevima, a za potvrivanjem postojanja korelacija se koristio univarijantni multipliregresioni model.

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. Korisna literatura sadrži spisak od 315 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U istraživanju je uključeno 65 zdravih ispitanika (ZI), 27 muškog pola, dok je 38 bilo ženskog pola (žene/muškarci: 1.4/1). Dvadeset i tri (37%) bolesnika je ispunilo kriterijume za kognitivno oštećenje, dok je distribucija iste me u centrima bila heterogena. U odnosu na bolesnike koji su bili kognitivno oštećeni, bolesnici sa kognitivnim oštećenjem su bili značajno stariji ($p=0.007$). Nije utvrđena značajna razlika u distribuciji polova izme u ove dve grupe, kao ni u vrednosti EDSS skora, dužini trajanja bolesti i godina obrazovanja. U grupi bolesnika koji su imali kognitivno oštećenje bilo je 33 bolesnika (84%) koji su primali terapiju koja modifikuje prirodni tok bolesti, dok je kod bolesnika sa kognitivnim oštećenjem u terapiju primalo 91% ($p=0.05$). Domeni u kognitivnom funkcionisanju koji su najčešće bili oštećeni su: pažnja i brzina obrade informacija (43% bolesnika), verbalno pamćenje (27% bolesnika), prostorno pamćenje (21% bolesnika) i na kraju verbalna fluentnost (16%).

Nije postojala značajna heterogenost u vrednostima zapremine HIZ lezija detektovanih na T2 sekvenci ($p=0.17$), zapremine hipointenznih promena detektovanih na T1W sekvenci ($p=0.22$), kao ni ukupne zapremine kortikalnih lezija ($p=0.09$), izme u centarima uključeni u studiju. U poređenju sa bolesnicima koji su bili kognitivno oštećeni, oni bolesnici su bili kognitivno oštećeni su imali značajno veće zapreminu HIZ lezija detektovanih na T2 sekvenci, kao i značajno veće zapreminu hipointenznih promena detektovanih na T1W, dok se ukupna zapremina i broj KL nije značajno razlikovala izme u ove dve grupe bolesnika.

Vrednosti NZM, NZSM, NZBM i NZKSM su bili značajno heterogeni me u centrima uključeni u studiju (p u opsegu od <0.001 do 0.04), dok ovo nije bilo slučaj kod volumena

jezgara duboke SM, osim kod amigdale ($p < 0,001$). Sve navedene strukture su pokazale značajnu atrofiju kod bolesnika od MS u odnosu na ZI ($p < 0,001$). Također, bolesnici koji su bili kognitivno oštećeni su imali značajno manji volumen svih ispitivanih struktura u odnosu na one koji su bili kognitivno očuvani.

T2 LV i T1 LV
bilisuzna ajnome usobnopovezanasaglobalnimiparcijalnimkognitivnimskorovima, ali ne isa EDSS. Niži NBV bili su povezani sa gorim neuropsihološkim skorovima i veći stepenom invaliditeta. Kada se gledaju delovi moždanog tkiva (tj., WM i GM), ustanovili smo da je EDSS bio meću usobno povezan sa NWMV, dok je najveća korelacija sa globalnim kognitivnim skorom bila ustanovljena kod smanjenih NCGMV. Smanjeni volumeni svih jezgara duboke GM i hipokampusa bili su značajno povezani sa globalnim neuropsihološkim skorovima i neuropsihološkim skorovima koji su se odnosili na pažnju. Niži volumeni putamena i taliduma su imali korelaciju sa višim EDSS skorom. Nije ustanovljena nikakva korelacija između u CL-a i kliničkih/neuropsiholoških mera. Multivarijantna analiza zadržala je prosečni hipokampalni volumen (objašnjena varijanta=15%, $p=0,0002$) kao najbolji predskazivač globalnog kognitivnog Z skora, NDGMV (objašnjena varijanta=19%, $p < 0,001$) kao najbolji predskazivač Z skora pažnje, NBV (objašnjena varijanta=10%, $p=0,006$) kao najbolji predskazivač Z skora vizuelnog pamćenja i NWMV (objašnjena varijanta=8%, $p=0,008$) kao najbolje predskazivač EDSS skora.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Sprovedena studija predstavlja jednu od prvih multicentričnih studija, koja je korelirala parametre MR lezija i volumetrijske MR parametre sa kognitivnim oštećenjem, kod pacijenata obolelih od MS. Kognitivno oštećeni bolesnici pokazali su veći stepen oštećenja kako BM, tako i SM, u odnosu na kognitivno očuvane bolesnike, i pored činjenice, da je stepen neurološkog oštećenja bio sličan u obe grupe. Pretpostavka da kognitivno oštećenje nastaje multifaktorijalno, odnosno da različiti supstrati doprinose isto, potvrđena korelacijom zapremine lezija BM (ZLBM) i atrofijom SM sa kognitivnim deficitom. Nakon multivarijantne analize stepen atrofije SM, pokazao je najbolju korelaciju sa stepenom kognitivnog oštećenja. Na kraju naša studija ukazuje da volumen hipokampusa i subkortikalnih struktura SM, može u budućnosti postati biomarker kognitivnog oštećenja, kod bolesnika obolelih od MS i da se eventualno može koristiti u multicentričnim studijama različitih terapijskih solucija.

Otkrivano, naši rezultati ukazuju da je ZLT2 i ZLT1 veća kod bolesnika, obolelih od MS, sa kognitivnim oštećenjem, nego kod onih koji su kognitivno očuvani, što je u saglasnosti sa prethodnim studijama (Lazeron i sar. 2005; Benedict i sar. 2006; Rossi i sar. 2012 i Rao i sar. 1989). Do nedavno studije nisu dale odgovor na pitanje da li je lokalizacija lezija relevantna u nastanku kognitivnog oštećenja, kod bolesnika obolelih od MS, odnosno da li je ZL kod kognitivno očuvanih bolesnika drugačije prostorno raspoređena, nego kod kognitivno oštećenih bolesnika (Kincses i sar. 2011; Reuter i sar. 2011; Charil i sar. 2003; Sepulcre i sar. 2009 i Sepulcre i sar. 2008). Naša studija je ukazala da sindrom diskonekcije, koji je uzrokovan fokalnim oštećenjem BM, može biti jedan od faktora, koji doprinose razvoju kognitivnog oštećenja, što je u saglasnosti sa studijom obavljenom od strane Rossi – ja i saradnika (Rossi i sar. 2012). Pokazano je da T1 hipointenzne lezije imaju veću specifičnost, nego T2 hiperintenzne lezije, zato što su relevantnije povezane sa gubitkom aksona i demijelinizacijom, dok su T2 hiperintenzne lezije manje specifične i mogu biti povezane sa različitim patološkim procesima i stanjima (van Waesberghe i sar. 1999). Značajno veća ZLT1 kod kognitivno oštećenih bolesnika, u odnosu na kognitivno očuvane bolesnike, ukazuje da nije samo broj i zapremina lezija, već i njihova ekstenzivnost, značajna u razvoju kognitivnog deficita.

Za razliku od prethodno navedenih rezultata i nasuprot naših otkrivanja, korelacija između ZKL i stepena kognitivnog oštećenja nije potvrđena, već je samo pokazan blag trend ka istom. Ovo je u suprotnosti sa mnogim prethodnim studijama, koje su ukazivale na povezanost ZKL i kognitivnog oštećenja (Calabrese i sar. 2009 i Roosendaal i sar. 2009). Ova kontradiktornost sa prethodnim studijama može biti objašnjena na dva načina. Prvo standardizacija DIR (engl. *doubleinversionrecovery*) sekvencije između različitih sajtova i vendora može biti veoma tehnički zahtevna. U našoj studiji pojedini centri su ovu sekvencu snimali u 2D, dok su pojedini centri istu snimali u 3D, odnosno sa različitim geometrijskim parametrima. Ove razlike su doprinele razlikama u broju KL između različitih centara. Za razliku od DIR sekvencije, ostale standardne sekvence, kao što su DE (engl. *doubleecho*) i 3D T1 sekvence su snimljene standardnim protokolom, koji je bez bitnih razlika između sajtova. Drugi razlog je to što je DIR sekvencija, izuzetno osetljiva na artefakte, više nego npr. T1 i T2 sekvence, što takođe može uticati na detekciju KL (Geurts i sar. 2011).

Atrofija SM je takođe pokazala korelaciju sa stepenom kognitivnog oštećenja, kod bolesnika obolelih od MS. Kao što je i otkrivano u našoj studiji pokazalo se da je volumen korteksa, subkortikalnih struktura SM i hipokampusa značajno manji kod kognitivno oštećenih

bolesnika, nego kod kognitivno oštećenih bolesnika. Ova zapažanja su saglasna sa prethodno urađenim studijama, koje su našle povezanost gubitka volumena korteksa sa kognitivnim oštećenjem, kod bolesnika obolelih od MS (Lazeron i sar. 2005; Benedict i sar. 2006; Calabrese i sar. 2009 i Amato i sar. 2004), kao i studijama koje su našle korelaciju između regionalne atrofije SM i stepena kognitivnog oštećenja (Tillema i sar. 2016; Preziosa i sar. 2016 i Riccitelli i sar. 2011). Ova pretpostavka je potvrđena i prethodno urađenom studijom na istoj kohorti bolesnika (Preziosa i sar. 2016). Patologija SM je zastupljena kod bolesnika obolelih od MS, još u najranijim stadijumima bolesti i pokazuje korelaciju sa stepenom kognitivnog oštećenja, što je dokazano ne samo u kros-sekcijskim studijama, već i u longitudinalnim studijama (Rocca MA i sar. 2015). Pre se mislio da patologija SM, nastaje sekundarno, usled fokalnih promena BM (procesom Wallerian-ove degeneracije), ali su skorašnje studije pokazale da subpialnademijelinizacija igra ključnu ulogu u nastanku ove patologije (Louapre C i sar. 2015 i Mainero C i sar. 2015).

Interesantan rezultat predstavlja gubitak volumena struktura subkortikalne SM i hipokampusa kod kognitivno oštećenih bolesnika, u odnosu na kognitivno očuvane bolesnike. Ovo potvrđuje prethodnu studiju, baziranu na analizi voksela, koja je urađena na istoj kohorti bolesnika, koja ukazuje da je atrofija hipokampusa jedan od najboljih MR markera u distinkciji kognitivno oštećenih i kognitivno očuvanih pacijenata (Preziosa P i sar. 2016). Talamus, hipokampus i strukture strijatuma predstavljaju važne raskrsnice brojnih kortikalnih puteva, limbicnih puteva, puteva moždanog stabla i cerebelarnih puteva, te zato imaju jednu od najvažnijih uloga u procesiranju informacija (Leyden i sar. 2008). Pad brzine obrade informacija je jedna od glavnih karakteristika kognitivnog oštećenja, kod bolesnika obolelih od MS (Denney i sar. 2004), te je oštećenje ovih struktura često povezivano sa istim (Schoonheim i sar. 2015; Bisecco i sar. 2015 i Daams i sar. 2016). Na naše iznenađenje i pored činjenice da smo pokazali značajnu korelaciju između atrofije talamusa i kognitivnog oštećenja, multivarijantna analiza je pokazala da hipokampus ima najveću korelaciju sa kognitivnim oštećenjem. Ovaj rezultat je u koliziji sa nekim prethodnim studijama (Schoonheim i sar. 2015; Bisecco i sar. 2015), koje ipak nisu imale direktnu povezanost atrofije hipokampusa i talamusa sa kognitivnim oštećenjem. Sa druge strane, poznato je da je oštećenje hipokampusa povezano i sa memorijskim deficitima (Sicotte i sar. 2008 i Sacco i sar. 2015), ali takođe i sa smanjenjem vizuospacijalne i verbalne memorije (Longoni i sar. 2015 i Sacco i sar. 2015).

Naši rezultati su sugerisali da je nave i broj kognitivnih testova korelirao sa ve om zapreminom lezija (ZLT1 i ZLT2), što nije bio slu aj sa EDSS-om, koji nije pokazao korelaciju sa zapreminom lezija u univarijantnom modelu. Univarijetni model je pokazao kognitivni skorovi i skorovi klini ke onesposobljenosti koreliraju sa smanjenom zapreminom globalne i subkortikalne sive mase. Najinteresantniji rezultat multivarijantne analize je da stepen kognitivnih ošte enja najbolje korelira sa gubitkom zapremine hipokampusa i subkortikalne sive mase, dok EDSS skor pokazuje najbolju korelaciju sa gubitkom zapremine BM. Ovo ukazuje na važnu ulogu demijelinizacije i posledí ne diskonekcije puteva BM imaju važnu ulogu u objašnjenju klini ke, najizraženije lokomotorneonesposobljenosti, iako ne možemo zanemariti ni gubitak SM u kriti nim kortikalnim regionima (npr. motorni korteks). Nasuprot tome atrofija korteksa, hipokampusa i subkortikalne SM je pokazala ve u korelaciju sa stepenom kognitivnog ošte enja, od atrofije BM. Ovakav rezultat pokazalo je i nekoliko prethodnih studija (Lazeron i sar. 2005; Benedict i sar. 2006 i Amato i sar. 2004), uklju uju i i studiju baziranu na analizi voksela, koja je ura ena na istoj kohorti pacijenata (Preziosa i sar. 2016). Ova sli nost sa prethodno navedenim studijama ukazuje da se naši rezultati mogu smatrati validnim za ve u populaciju bolesnika obolelih od MS. ak bi se moglo sugerisati da normalizovana zapremina kortikalne SM (NZKSM) i normalizovana zapremina subkortikalne sive mase (NZSKSM) mogu smatrati prediktorima kognitivnog opadanja u odre enom vremenskom intervalu (Uddin i sar. 2016 i Amato i sar. 2007), te se mogu korisiti u budu im multicentri nim studijama, koje bi se bavile kognitivnim ošte enjima bolesnika obolelih od MS.

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

1. Damjanovic D, Valsasina P, Rocca MA, Stromillo ML, Gallo A, Enzinger C, Hulst HE, Rovira A, Muhlert N, De Stefano N, Bisecco A, Fazekas F, Arévalo MJ, Yousry TA, Filippi M. HippocampalandDeepGrayMatterNucleiAtrophy Is RelevantforExplainingCognitiveImpairment in MS: A MulticenterStudy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017 Jan;38(1):18-24. doi: 10.3174.
2. Koini M, Filippi M, Rocca MA, Yousry T, Ciccarelli O, Tedeschi G, Gallo A, Ropele S, Valsasina P, Riccitelli G, Damjanovic D, Muhlert N, Mancini L, Fazekas F, Enzinger C; MAGNIMS fMRIStudyGroup. CorrelatesofExecutiveFunctions in Multiple SclerosisBased on StructuralandFunctional MR Imaging: Insights from a

MulticenterStudy.Radiology. 2016 Sep;280(3):869-79. doi:
10.1148/radiol.2016151809.

3. Tillema JM, Hulst HE, Rocca MA, Vrenken H, Steenwijk MD, Damjanovic D, Enzinger C, Ropele S, Tedeschi G, Gallo A, Ciccarelli O, Rovira A, Montalban X, de Stefano N, Stromillo ML, Filippi M, Barkhof F; MAGNIMS StudyGroup. Regionalcorticalthinning in multiple sclerosisanditsrelationwithcognitiveimpairment: A multicenterstudy.MultScler. 2016 Jun;22(7):901-9. doi: 10.1177/1352458515607650.
4. Rocca MA, Valsasina P, Hulst HE, Abdel-Aziz K, Enzinger C, Gallo A, Pareto D, Riccitelli G, Muhlert N, Ciccarelli O, Barkhof F, Fazekas F, Tedeschi G, Arévalo MJ, Filippi M; MAGNIMS fMRIStudyGroup. Functionalcorrelatesofcognitivedysfunction in multiple sclerosis: A multicenterfMRIStudy.Hum BrainMapp. 2014 Dec;35(12):5799-814. doi: 10.1002/hbm.22586.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Analiza značajne atrofije i fokalnih promena mozga u nastanku kognitivnih oštećenja kod bolesnika sa multiplom sklerozom“ dr Dušana Damjanovića, je jedna od prvih multicentričnih studija koja se bavi problematikom kognitivne disfunkcije kod bolesnika obolelih od MS i korelacijom istih sa MR parametrima. Rad je urađen u okviru velikog multicentričnog Evropskog projekta MAGNIMS grupe (www.magnims.eu) u sedam centara: a) Department of Radiology, VU University Medical Centre, Amsterdam (Holandija); b) CEM-Cat, Hospital Vall d'Hebron, Barselona (Španija); c) Medical University Graz, Graz (Austrija); d) Queen Square Imaging Centre, Institute of Neurology, University College London, London (UK); e) Neuroimaging Research Unit, San Raffaele Scientific Institute, Milan (Italija); f) MRI Center “SUN-FISM”, Second University of Naples, Napulj (Italija); g) Department of Neurological and Behavioural Sciences, University of Siena, Siena (Italija).

Samo istraživanje potvrdilo je mnoge postulate predstavljene u prethodno urađenim studijama, ali je postavilo i neke nove, kao što je korelacijska povezanost kognitivnog oštećenja i atrofije hipokampus. Potvrđena je i snažna korelacija atrofije celokupne SM, kako

kortikalne, tako i subkortikalne sa razvojem kognitivnih ošte enja. Ovaj rad predstavlja jedan od koraka u eventualnom nalaženju preciznih MR biomarkera, bilo da su to mere atrofije BM i SM, ili zapremine lezija, koji bi u budu nosti mogli poslužiti kao pouzdani biomarkeri kod budu ih studija o kognitivnom ošte enju kod bolesnika obolelih od MS.

Ova doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistemati no prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovaraju i zaklju ci.

Na osnovu svega navedenog, i imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Dušana Damjanovi a i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 08.06.2017.

lanovi Komisije:

Mentor:

Prof. dr Vladimir Kostić Doc. dr Šarlota Mesaroš

Prof. dr Jelena Drulović Komentori:

Prof. dr Ružica Maksimović

Prof. dr Dragan Mašulovi Prof. dr MassimoFilippi

Prof. dr Evica Dim i

Doc. dr Aleksandra uri Stefanovi
