

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

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

„Prospektivna studija kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti: klinički, neuropsihološki i morfološki prediktori“

kandidata dr Tanje Stojković, zaposlene u Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije.
Mentor je Prof Dr Elka Stefanova.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Akademik Prof Dr Vladimir S.Kostic, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Marina Svetel, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Marija Semnic, 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 Tanje Stojković napisana je na ukupno 142 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključak i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 35 tabela, 19 slika i 22 grafikona, od čega su rezultati prikazani kroz 26 tabela, 7 slika, 3 dijagrama i 22 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je napravljen istorijski osvrt na kognitivne poremećaje u Parkinsonovoj bolesti (PB), a potom objašnjen i savremeni pristup ovoj problematici, kroz definicije i detalje o epidemiologiji, neurobiološkoj osnovi, profilu i kliničkim korelatima ovih poremećaja. Prikazana su i najnovija saznanja u polju biomarkera kognitivnih oštećenja u PB, sa posebnim osvrtom primene multimodalnog pristupa korišćenju magnetne rezonance, njihovoj progresiji i terapijskim mogućnostima.

Ciljevi rada su precizno definisani. U okviru studije preseka ciljevi su se sastojali od ispitivanja učestalosti blagog kognitivnog poremećaja (PB-BKP) i demencije (PBD) u PB, definisanja neuropsihološkog profila PB-BKP i ispitivanja demografskih, kliničkih (motornih i nemotornih) i psihijatrijskih karakteristika koje su povezane sa ovim poremećajima. U okviru prospektivne studije ciljevi su bili da se utvrdi učestalost PB pacijenata koji pokazuju znakove kognitivnog pogoršanja (definivano kao prelazak iz stanja očuvane kognicije u stadijum PB-PBK - PB-BKPk i/ili razvoj PBD - PBDk), da se definišu demografske, kliničke (motorne i nemotorne) i psihijatrijske karakteristike koje su povezane sa ovim pogoršanjem, i prediktori razvoja PBD, kao i da se ispituju specifičnosti obrazaca istanjenja moždane kore koji su povezani sa kognitivnom deterioracijom u PB.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o istraživanju sprovedenom u dve faze. Prvi deo istraživanja je podrazumevao studiju preseka u kojoj je ispitana učestalost, neuropsihološki profil i klinički korelati kognitivnih poremećaja u našoj populaciji obolelih od PB koji su detaljno klinički obrađeni, uz dati pregled korišćenih instrumenata i skala. Duga faza obuhvatala je prospektivnu studiju i podrazumevala je ispitivanje progresije kognitivnih poremećaja u PB uz definisanje kliničkih i morfoloških korelata i prediktora ovog pogoršanja, i dato jasno objašnjenje dizajna i krajnjeg ishoda prospektivne studije, kao i metoda nekonvencionalne magnetne rezonance korišćene za istraživanje debljine kore mozga,

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 208 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata -

U studiji preseka, uz korišćenje najstrožijeg cut off skora od $-2SD$, 46,9% pacijenata je ispunjavalo kriterijume za dijagnozu PB-BKP, dok je 17,7% bilo dementno. Najčešće je bio zastupljen PB-BKP u mutliplim kognitivnim domenima, uz zahvatanje i amnestičkih funkcija. PB-BKP i PBD pacijenti bili značajno stariji od pacijenata sa očuvanim kognitivnim funkcijama, dok su veće godine početka, duže trajanje PB i niži stepen edukacije bili povezani

samo sa demencijom. Kod kognitivno oštećenih pacijenata, PB se karakterisala većom motornom onesposobljenošću i to naročito kod PBD pacijenata, sa češćom pojavom halucinacija i izraženijim nemotornim simptomima, kao što su poremećaji sna, gastrointestinalni simptomi, urgencija mokrenja, gubitak interesovanja, ortostatska hipotenzija, padovi i sumanute ideje. Dementni pacijenti imali su i izraženije simptome depresivnosti i apatije u poređenju sa kognitivno očuvanom grupom. Uočene su i izvesne motorno-kognitivne veze, gde su stepen bradikineze i rigiditeta bili povezani sa egzekutivnom disfunkcijom, a posturalna nestabilnost i poremećaji hoda sa deficitima pažnje, međutim jedino je težina aksijalnih motornih simptoma bila povezana sa neuropsihološkim učinkom u svim ispitanim kognitivnim domenima i ujedno motorna mera koja je razdvajala pacijente sa blagim kognitivnim poremećajem i demencijom. Pored težih motornih i nemotornih simptoma, primećeno je da je i vaskularno opterećenje povezano sa oštećenjima kognicije u PB. Procenjeno je da visok vaskularni rizik postoji kod 67.7% pacijenata ove kohorte i pored veće učestalosti kognitivnih poremećaja u ovoj grupi pacijenata zabeležena i značajnija motorna onesposobljenost, pre svega na merama bradikinezije i aksijalnih simptoma, uključujući i posturalnu nestabilnost, poremećaje hoda i freezing. Hipertenzija se izdvojila kao najznačajni vaskularni komorbiditet koji se može modifikovati u PBD grupi. Pored toga, nađeno je da je u ovoj grupi volumen hiperintenziteta bele mase u celom mozgu značajno veći nego kod kognitivno očuvanih PB pacijenata, i ove promene bele mase bile su povezane sa tzv nedopaminergičkim simptomima PB, tj aksijalnim motornim simptomima, posturalnom nestabilnošću, poremećajima hoda, freezingom, kao i deficitima pažnje. Od svih ispitanih genetskih polimorfizama, jedino je Val66Met BDNF polimorfizam bio povezan sa PB-BKP.

Od ukupno 107 pacijenata koji su započeli prospektivnu studiju kod njih 90 je mogao biti određen kognitivni ishod posle četiri godine i među njima samo 15 pacijenata ostalo je kognitivno očuvano (PBks). Posmatrajući karakteristike PB na samom početku studije (na nultoj poseti) primećeno je da su pacijenti koji su razvili demenciju bili stariji, duže bolovali od PB, uz veći stepen motorne onesposobljenosti, češće halucinacije i nemotorne simptome, a pre svega seksualnu disfunkciju i poremećaje sna. PBDk pacijenti su na nultoj poseti najčešće imali neuropsihološke ispade u multiplim kognitivnim domenima. Kognitivno pogoršanje češće je beleženo kod pacijenata sa visokim vaskularnim rizikom na nultoj poseti, a među vaskularnim faktorima rizika koji se mogu modifikovati, hipertenzija i diabetes mellitus bili su češći kod demencija konvertera u poređenju sa pacijentima koji su bili i ostali kognitivno očuvani. Val66Met BDNF polimorfizam bio je značajno češći u grupi PB-BKPk pacijenata u poređenju sa PBDk grupom.

I ako je tokom studije beležena progresija motornih, psihijatrijskih i kognitivnih mera kod svih pacijenata, ona nije bila ujednačena u grupama pacijenata definisanih prema kognitivnom ishodu. Naime, primećeno je da se motorni simptomi u većoj meri pogoršavaju kod pacijenata koji ostaju kognitivno očuvani ili razvijaju PB-BKP, dok se neuropsihološke mere u većoj meri pogoršavale kod pacijenata koji razvijaju demenciju. Pogoršanje aksijalnih simptoma tokom vremena u grupi pacijenata koji razvijaju demenciju i tremora u grupi pacijenata koji ostaju kognitivno očuvani bile su motorne mere koje su odvajale grupe definisane prema kognitivnom ishodu. Vezano za neuropsihijatrijske simptome nađeno je da grupu pacijenata koji razvijaju blagi kognitivni poremećaj tokom studije karakterise i pogoršanje simptoma anksioznosti. Prema promenama neuropsiholoških skorova grupe PBks i PB-BKPk pacijenata značajno su se razlikovale na testovima za procenu funkcije pamćenja, kategorijalne fluentnosti i vizuelno-prostornih funkcija. PBks i PBDk pacijenti razlikovali su u svim kognitivnim domenima, osim jezičkog. PB-BKPk i PBDk grupu odvajale su promene na testovima za procenu pažnje i vizuelno-prostornih funkcija.

Vezano za mere sa nulte posete, kao nezavisni klinički prediktori konverzije u demenciju u našoj kohorti izdvojile su se mere za ocenu bradikineze i freezinga, kao i motorni i ukupni skor na UPDRS skali i stadijum bolesti. Među neuropsihološkim merama i ako je lošiji učinak u svim kognitivnim domenima na nultoj poseti imao nezavisan uticaj na razvoj demencije u toku studije, u najvećem riziku bili su pacijenti lošijim učinkom na TMT-A testu na nultoj poseti. Među nemotornim merama izdvojili se se ukupan broj tačnih odgovora na NMS skali i skor za ocenu težine halucinacija koji je povećavao rizik za razvoj demencije 26 puta.

Primećeno je da pacijenti koji tokom studije razvijaju kognitivne poremećaje, već na nultoj poseti pokazuju veći stepen istanjenja korteksa u poređenju sa kognitivno očuvanom grupom, pre svega u parijeto-temporalnim regionima i to u većoj meri kod pacijenata koji će razviti demenciju. Dok su tokom vremena PB-BKPk pacijenti pokazivali akumulaciju kortikalnih promena u fronto-parijetalnim regionima, kod PBDK pacijenata oštećenja su se akumulirala u posteriornim kortikalnim regionima uz afekciju i medijalnih temporalnih struktura i cingulatnog girusa. Poređenjem promena u debljini korteksa tokom perioda praćenja među grupama pacijenata definisanih prema kognitivnom ishodu zabeleženo je da kod pacijenata koji prelaze iz stanja očuvane kognicije u stanje PB-BKP postoji difuznije i izraženije oštećenje korteksa u frontalnim, temporalnim i okcipitalnim regionima, dok su kod

PBD konvertera ove promene manje izražene, ali zahvataju specifične parijeto-temporalne regione.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Aktuelna studija potvrdila je da su poremećaji kognicije čest i važan nemotorni simptom PB, obzirom da je registrovano da u je u ispitivanoj kohorti u trenutku uključenja u studiju 46.9% pacijenata imalo PB-BKP, dok je 17.7% bilo dementno. Do sada prijavljene učestalosti PB-BKP, u studijama preseka, variraju u značajnoj meri (od 25-53%) uglavnom zbog metodoloških razlika među objavljenim epidemiološkim studijama (Biundo et al, 2016). Učestalost pojave PB-BKP takođe se razlikuje u vremenu pre i posle objave najnovijih dijagnostičkih kriterijuma (Goldman et al, 2015). Kao i u drugim studijama koje su koristile najnovije dijagnostičke kriterijume (Litvan et al, 2012, Biundo et al, 2016), najučestaliji tip PB-BKP u ovoj kohorti bio je PB-BKP sa ispadima u multiplim kognitivnim domenima, dok su najčešće zahvaćeni domeni bili vizuelno-prostorni, pažnja i radna memorija i domen pamćenja. Neke od demografskih i kliničkih varijabli koje su bile povezane sa kognitivnim poremećajima u ovoj studiji, kao što su starost pacijenta, niži nivo obrazovanja, duže trajanje bolesti, veća motorna onesposobljenost i ranije su prijavljeni kao korelati poremećaja kognicije u PB (Yarnall et al, 2013). Naročito je važna registrovana impliciranost aksijalnog motornog skora, za koji je nađeno da je u vezi sa neuropsihološkim učinkom u svim kognitivnim domenima, kao i da razdvaja PB-BKP i PBD pacijente. Ovakvi nalazi mogu se tumačiti kao potvrda zahvaćenosti multiplih neurotransmiterskih sistema u PB, gde procesi koji nisu isključivo povezani sa deplecijom dopamina vode ka PBD (Kehagia et al, 2013). Slično rezultatima ove studije, pokazana je povezanost vizuelnih halucinacija i demencije u PB (Aarsland et al, 2017), a kao osnov za ovu povezanost navodi se, između ostalog širenje PPLT u posteriorne kortikalne regione. Slično objašnjenje, tj maligno širenje PPLT van SN ponuđeno je i za povezanost drugih nemotornih simptoma, kao što su konstipacija, urinarna inkontinencija, ortostatska hipotenzija, erektilna disfunkcija, sa kognitivnim poremećajima, a pre svega demencijom u PB (Stubendorff et al, 2012). Ova studija nudi jake dokaze da vaskularno opterećenje, uključujući i vaskularne faktora rizika koji se mogu midifikovati, igra važnu ulogu u razvoju kognitivnih poremećaja i uopšte fenotipskoj definiciji PB. Dve detaljne studije koje su uključile strukturni MRI i/ili funkcionalni dopaminergički imidžing (Malek et al, 2016, Kotagal et al, 2014), prijavile su vezu ne samo kognitivnih, već i motornih simptoma sa vaskularnim opterećenjem u PB. Međutim u ovim studijama kao kognitivne mere korišćene su samo globalne skale, dok aktuelna studija nudi detaljnu neuropsihološku eksploraciju uzorka,

uz korišćenje važećih dijagnostičkih kriterijuma (Litvan et al, 2012, Dubois et al, 2007), kao i iscrpnu analizu motorno-kognitivnih veza. Uticaj HBM na simptome PB, verovatno kroz dodatno pogoršanje već oštećenje neuralne konektivnosti je dobro dokumentovan (Veselý et al, 2016). U ovoj grupi pacijenata pokazana je povezanost ovih promena sa, pre svega, tzv nedopaminergičkim znacima PB.

Identifikacija PB pacijenata u riziku za razvoj kognitivnih poremećaja, pre svega PBD, je ključna ne samo za prognozu bolesti već i kod donošenja odluka o načinu lečenja pacijenata i primeni savremenih terapijskih mera, kao što su enteralna primena levo-dope ili duboka moždana stimulacija (Biundo et al, 2016). U aktuelnoj studiji od nulte do prve posete 31,18% pacijenata je prešlo iz stadijuma PB-KN u stadijum PB-BKP i 4.30% pacijenata iz stadijuma PB-BKP u stadijum PBD, od prve do druge godine taj procenat je iznostio 26.74% i 15.11%, redom , a od druge do četvrte 25.80% za konverziju u PB-BKP i 22.58% za konverziju u PBD. Uzimajući u obzir kognitivni ishod na kraju studije, posle završene četvrte godine praćenja, samo 15 (16.66%) pacijenata je ostalo kognitivno očuvano, 19 (21.11%) se konvertovalo iz stadijuma očuvane kognicije u stadijum PB-BKP, dok se 31 pacijent (34.44%) konvertovao u demenciju. Svi PB-BKPk pacijenti su na nultoj poseti bili kognitivno očuvani, dok je kod demencija konvertera na nultoj poseti najčešće bio zastupljen PB-BKP u multiplim kognitivnim domenima i(28 pacijenata tj 90.32%). PBDk bili su značajno stariji od PBks i PB-BKPk grupe. Demencija koverteri su na nultoj poseti značajno duže bolovali od PB u odnosu na PBks pacijente i imali su značajnije motorno oštećenje, posebno na merama aksijalnih simptoma, bradikineze i freezinga. Takođe u ovo grupi pacijenata halucinacije su bile značajno češće i teže. PBDk imali su veći broj pozitivnih odgovora na NMS upitniku u poređenju sa PBks i PB-BKPk, kao i veće skorove na merama seksualne disfunkcije i poremećaja sna. Vezano za vaskularne faktore rizika, primećeno je da PBDk imaju značajno niži BMI u odnosu na PBks pacijente i gojaznost je, uopšteno, ređe beležena i kod PBDk i PB-BKPk u poređenju sa PBks grupom. U poređenju sa PBks grupom PBDk pacijenti češće su bolovali od hipertenzije i diabetes melitusa, a ređe pušili. Kognitivno pogoršanje bilo je češće u grupi pacijenata sa VVR. Kao nezavisni klinički prediktori konverzije u demenciju sa nulte posete u našoj kohorti izdvojile su se mere za ocenu bradikineze i freezinga, motorni i ukupni skor na UPDRS skali, kao i teži stadijum bolesti. Lošiji učinak na testovima za procenu pažnje na nultoj poseti nosi najveći rizik za razvoj demencije. Veća učestalost nemotornih simptoma nezavisno je povezana sa razvojem demencije u PB, dok je prisustvo halucinacija povećavalo rizik razvoj demencije 26 puta. Do sada objavljene prospektivne studije pružile su dragocene informacije o dinamici i

karakteristikama kognitivne deterioracije u PB, međutim one su metodološki neujednačene, obzirom da je jedan broj studija započeo pre definisanja najnovijih kriterijuma za dijagnozu PB-BKP, uz različite mere za procenu motornih simptoma PB povezanih sa kognitivnim pogoršanjem, dok su nemotorni simptomi ređe analizirani. Jedna od studija sa najdužim periodom praćenja je Sidnejska studija (Hely et al, 2008) i ona je potvrdila da je rizik od demencije u PB gotovo univerzalan, obzirom da je posle 20 godina bolovanja 80% PB pacijenata bilo dementno. Utvrđeno je i da je razvoj demencije povezan sa kasnijim početkom PB i pacijenti kod kojih je PB počela posle 75-te godine su imali 4.8x veći rizik da razviju demenciju nego pacijenti sa PB ranog početka. Studija Janvina i saradnika (Janvin et al, 2006), koja je takođe započeta pre definisanja Litvanovih kriterijuma, pokazala je da 62% pacijenata sa PB-BKP i svega 20% pacijenata koji su bili kognitivno neoštećeni posle četiri godine praćenja progrediraju ka demenciji. CamPaIGN studija (Williams-Gray et al, 2013) je obezbedila podatke o 10-godišnjem praćenju i sugerise da postoji divergentni obrazac progresije PB-BKP. Posle perioda praćenja od 3-5 godina (Williams-Gray et al, 2009) 10% pacijenata se konvertovalo u PBD, dok je 57% cele kohorte bilo kognitivno oštećeno. Starije životno doba udruženo sa tzv posteriornim, ne-dopaminergičkim, kognitivnim deficitima imali su kombinovani OR od 88 za razvoj PBD. Jedna od studija koja je, slično aktuelnom istraživanju, ispitala potencijalnu prediktivnu vrednost velikog broja motornih, ali i nemotornih varijabli je studija Anganga i saradnika (Angang et al, 2014) sa periodom praćenja od 4.4 godine. 34% pacijenata razvilo je demenciju do kraja studije, a kao značajni klinički prediktori identifikovani su blagi kognitivni poremećaj na nultoj poseti, poremećaj ponašanja u REM fazi spavanja, hipertenzija, ortostasta hipotenzija i od motornih mera poremećaji hoda, padovi i freezing. Ova kohorta takođe je bila slična aktuelnoj studiji prema godinama starosti i dužini trajanja bolesti učesnika studije. Pokazano je i da su vizelne halucinacije povezane sa povećanim rizikom od demencije posle 8 godina praćenja (Aarsland et al, 2003). Vaskularni faktori rizika do sada nisu ispitivani u prospektivnim kohortama obolelih od PB.

Progresija tj promena motornih i nemotornih varijabli nije do sada specifično ispitivana u kognitivnim grupama obolelih od PB. Studije progresije PB uopšte (Hawkes et al, 2009, Brak, 2002) pokazale su da tokom progresije bolesti može doći da poslednje stadijume bolesti karakteriše kortikalna LT patologija kada je kod pacijenata izraženija kognitivna od motorne deterioracije. Rezultati aktuelne studije su u skladu sa ovim tvrdnjama, obzirom da su pacijenti koji su se tokom studije konvertovali u demenciju imali duže trajanje bolesti i bili u kasnijem stadijumu bolesti od pacijenata u drugim kognitivnim grupama i samim tim pokazali manje

napredovanje na planu motornih, a izraženije na planu neuropsiholoških mera. Drugo objašnjenje može biti tzv "plafon" efekat MFDS-UPRS skale, koja je moguće, nedovoljno senzitivna da meri motorna oštećenja posle neke granice (Evans et al, 2011). Sa druge strane CamPaIGN stuija koji je ovaj put pratila progresiju PB uopšte (Evans et al, 2011) pokazala je da ukupni MDS-UPDRS motorni skor napreduje u proseku za 2.24 poena godišnje, ali da subskorovi ove skale, koji mere tzv levodopa rezistentne motorne simptome, a posebno aksijalni skor, koji je pokazao najsnažnije veze sa kognitivnim poremećajima u aktuelnom istraživanju, napreduju brže od ostalih.

Povezanost istanjenja kore mozga i kognitivnih oštećenja u PB pokazano je primarno u studijama preseka gde je uočeno da postoji značajna atrofija sive mase kod PB-BKP i naročito PBD pacijenata, kako u poređenju sa zdravim kontrolama, tako i u poređenju sa kognitivno neoštećenim PB pacijentima (Delgado-Alvarado et al, 2016), međutim longitudinalne analize debine koretksa uz sistematične klinicke mere, na većem broju pacijenata su retke. Ova studija se metodološki razlikovala od do sada objavljenih longitudinalnih rezultata po tome što je obavljena na većem broju pacijenata (37 PBKs, 34PB-BKPk i 20 PBDk), koji su bili detaljno neuropsiholški i klinički obrađeni i što su u istoj kohorti ispitivane promene u debljini korteksa tokom vremena kako kod pacijenata koji razvijaju PB-BKP tako i PBD kovertera. Slično drugim studijama u presečnoj analizi registrovano je da kod kognitivno oštećenih grupa već na nultoj poseti postoji akumulacija promena u debljini korteksa, pri čemu su najdifuznija oštećenja zabeležena u PBD grupi. Tokom perioda praćenja, kod PB-BKP konvertera promene su, u samoj grupi i u poređenju sa drugim grupama, zahvatale frontalne, parijetalne, temporalne i okcipitalne regione. Ipak konverzija u demenciju, posmatrajući i promene u samoj grupi tokom vremena i u poređenju sa drugim kognitivnim grupama, bila je po pravilu praćena zahvatanjem posteriornih, predominantno parijeto-temporalnih regiona, uz promene i u cingulatnom girusu. Ovakav rezultat u skladu je sa hipotezom da je razvoj demencije u PB povezan pre svega sa postojanjem kortikalne patologije LT i širenjem istih u posteriorne i limbičke regione sive mase mozga (Aarsland et al, 2017).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Stojkovic T, Stefanova E, Soldatovic I, Markovic V, Stankovic I, Petrovic I, Agosta F, Galantucci S, Filippi M, Kostic V. Exploring the relationship between motor impairment, vascular burden and cognition in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2018 Mar 23. doi: 10.1007/s00415-018-8838-3.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Prospektivna studija kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti: klinički, neuropsihološki i morfološki prediktori“ dr Tanje Stojković, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju ove heterogene grupe poremećaja koja se viđa u Parkinsonovoj bolesti. Ujedno, ovo je jedna od prvih prospektivnih studija koja je u našoj populaciji ispitivala učestalost i napredovanje blagog kognitivnog poremećaja u PB, korišćenjem najnovijih dijagnostičkih kriterijuma ustanovljenih 2012. godine. Glavna snaga ove studije leži upravo u longitudinalnom praćenju kliničkih i neuropsiholoških karakteristika PB i njen najveći doprinos se zapravo zasniva na mogućnosti boljeg prepoznavanja razlika, kako u motornim, tako i u nemotornim sferama funkcionisanja, između kognitivno očuvanih PB pacijenata i onih koji tokom vremena pokazuju znake kognitivne deterioracije, koje bi mogle biti od značaja za precizno definisanje kliničkih i neuropsiholoških prediktora demencije u PB. Obzirom da se radi o progresivnom neurodegenerativnom oboljenju, studije koje se bave longitudinalnim praćenjem bolesnika i utvrđivanjem stepena atrofije na MR u određenim vremenskim intervalima, su od posebnog značaja u karakterisanju vremenskog toka i brzine odvijanja degenerativnih procesa. Morfološka ispitivanja koja su korišćena u ovoj studiji, predstavljaju jednu vrstu potencijalnih „in vivo“ biomarkera kognitivnog oštećenja u PB i nude mogućnost definisanja dodatnih, merljivih kriterijuma, koji bi mogli biti od koristi u ranom postavljanju dijagnoze PB-BKP i PBD, praćenje progresije bolesti i proceni efikasnosti terapijskih tretmana. Konačno, ispitivanje morfološko-funkcionalne povezanosti kliničkih i neuropsiholoških manifestacija kognitivno očuvanih i PB pacijenata sa kognitivnim pogoršanjem vodi ka boljem razumevanju patofizioloških poremećaja koja leže u osnovi pojedinih simptoma.

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

U Beogradu, 27.06.2018.

Članovi Komisije:

Akademik Vladimir Kostić

Prof. dr Marina Svetel

Prof. Dr Marija Semnic

Mentor:

Prof. dr Elka Stefanova
