

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

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

**„MORFOMETRIJSKE KARAKTERISTIKE NUCLEUS CAUDATUSA KOD
OBOLELIH KOD SHIZOFRENJE“**

kandidata dr Nebojše Milovanovića. Mentor je prof. dr Branislav Filipović. Komentor je prof. dr Laslo Puškaš

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Aleksandar Damjanović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Milan Aksić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Maja Jakovčevski, profesor FMN Kragujevac

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 Nebojše Milovanovića napisana je na ukupno 104 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, materijal i metode, ciljevi istraživanja i radna hipoteza, rezultati i statistička obrada podataka, diskusija, zaključak i reference. U disertaciji se nalazi ukupno tri tabele i 24 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su analizirane istorijske pretpostavke o patofiziologiji shizofrenije i morfološke promene koje se uočavaju u mozgu obolelih. Pored toga opisan je značaj MRI mapiranje mozga sa ciljem ispitivanja volumena i oblika bazalnih ganglija kod obolelih od shizofrenije. Detaljno su opisane strukturalne promene bazalnih ganglija kao i redukcija njihovih konekcija sa drugim strukturama mozga, pre svega frontalnog, odnosno premotornog frontalnog korteksa, kao i talamusa kod obolelih kod shizofrenije. Osnovna hipoteza ove

studije jeste da postojanje anatomskih, odnosno strukturnih promena mozga ima pivotalnu ulogu u patogenezi shizofrenije.

U drugom delu uvoda istaknut je značaj redukcije volumena moždanih komora, kao i posledice koje se javljaju usled njihove disfunkcije u mozgu obolelih od shizofrenije, što se koristi kao deo savremenog pristupa ispitivanja ovog oboljenja. U ovom delu uvoda je istaknuta povezanost dugogodišnje terapije antipsihoticima sa morfološkim promenama u nc. caudatusu obolelih od shizofrenije i uticaj terapije na ćelije centralnog nervnog sistema. Takođe, u ovom delu uvoda su detaljno opisani putevi strijatuma kao i neuronski krugovi i funkcija bazalnih ganglija

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja anatomsko-morfoloških karakteristika nc.caudatusa kod obolelih od shizofrenije u odnosu na zdravu populaciju. Takođe kao cilj rada navedena je i procena postojanja razlike pojedinih morfometrijskih parametara u okviru grupe ispitanika.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji koja je sprovedena u Institutu za mentalne bolesti "Laza Lazarević", Institutu za psihijatriju KBC Srbija, kao i Odeljenju za neurohirurgiju Neurohirurške klinike KBC u Beogradu. Studijom je obuhvaćeno 77 hospitalno lečenih pacijenata sa postavljenom dijagnozom različitih prepoznatih varijeteta u okviru šizofrenog poremećaja ličnosti. Za analizu parametara korišćeno je 77 snimaka načinjenih metodom magnetne rezonance, 34 osoba muškog i 43 ženskog pola, starosti od 21 do 86 godina, prosečne starosti 50.27 godina. Prosečna dužina lečenja pacijenata je 25.01 godine. U primenjivanim terapijskim protokolima korišćene su tri grupe lekova – antipsihotik, antidepresiv i lek iz grupe benzodiazepina. Kriterijumi koji su korišćeni za uključivanje pacijenata u studiju su bili dvojaki. Prvi kriterijum su bili dijagnostički tipovi šizofrenije po definiciji MKV IV registra za klasifikaciju bolesti kao i DSM IV klasifikacija Američke asocijacije lekara za klasifikaciju psihičkih oboljenja, kao i dijagnostički kriterijumi iz istog registra. U ovom istraživanju korišćeni su snimci načinjeni na dva aparata za magnetnu rezonancu (0.3 T i 1.5T). Za merenje parametara korišćeni su samo oni rezovi na kojima se nucleus caudatus (NcC) jasno raspoznaje. Prilikom merenja zadatih parametara korišćena je tzv. direktna kaudatometrija. Uz pomoć direktne kaudatometrije detalno su opisani morfometrijski parametri na MR snimcima endokranijuma pacijenata. Svi dobijeni rezultati testirani su na signifikantnost levo-desne asimetrije za svaki parametar pojedinačno. Rezultati su takođe testirani prema polnim razlikama kao i po starosnim grupama. Parametarski i

neparametarski podaci su obrađeni metodama deskriptivne statistike. Iz oblasti analitičke statistike korišćeni su sledeći testovi – t-test, Wilks lambda test, Pirsonov korelacioni test, Kendalov tau test, test linearne regresije. Baze podataka su pravljene u Microsoft Office Excel programu, a za statističku obradu podataka korišćen je softverski paket SPSS.

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 30 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati istraživanja ukazuju na usku povezanost shizofrenije i njenog patogenetskog mehanizma sa objektivnim registrovanim anatomsko-morfološkim promenama u mozgu, odnosno ciljnih struktura koje su povezane sa patogenezom oboljenja. Rezultati su pokazali relativno više prosečne vrednosti svakog od ispitivanih parametara u grupi obolelih. Klasifikacija statistike uzoraka pokazala je da je 96.3% ispitanika korektno klasifikovano među grupama, što daje kredibilitet rezultatima sprovedenog ispitivanja i statističke obrade tih podataka. Analiza rezultata istraživanja pokazala je statistički visoko značajnu razliku između grupe ispitanika i kontrolne grupe u parametrima bukaudatnog promera, FH linije, najšire distance repatog jedra, statistički značajnu razliku u parametru najduže distance repatog jedra, a odsustvo statistički značajne razlike parametra bikorporalne linije, te najduže i najšire distance mozga. Nije pokazano postojanje statistički značajne razlike vrednosti pojedinačnih morfoloških parametara u odnosu prema polu u grupi obolelih, ali jeste pokazano postojanje statistički visoko značajne razlike u distribuciji prema polu između grupe ispitanika i zdrave kontrole. Varijabilnost u starosnoj dobi između grupe ispitanika i zdrave kontrole jeste značajana, ali ne i statistički značajna.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Bitan rezultat koji indirektno proizilazi iz ove analize rezultata jeste da statistički značaj morfometrije dimenzija ukazuje i na bitnu posledičnu promenu i oblika nu. caudatusa, kao i dimenzija mozga, odnosno, što je izuzetno bitno sa tačke gledišta samog patološkog procesa, pojedinih odnosa koji govore u prilog promene dimenzija određenih regiona mozga. Ovo se može objasniti dobro poznatom činjenicom da se od šizofrenije oboljeva u mlađoj

životnoj dobi, ali i da u doba moderne medicine stabilan tok bolesti nije povezan obavezno sa kraćim životnim vekom. Testiranje razlika prema polu pokazalo je da ne postoji povezanost promene morfologije mozga, odnosno jedra nu. caudatusa kao posledice patološkog procesa prema polu, što je bilo i očekivano. No, pokazano je da postoji statistički značajna razlika u distribuciji između grupa u smeru nešto veće zastupljenosti bolesti u opštoj populaciji među ženama, što je u skladu sa ranijim istraživanjima. Međutim, kako ne postoji povezanost rezultata morfometrijskih parametara prema polu, može se zaključiti da ovaj nalaz govori u prilog postojanja faktora (hormonskih, neurotransmiterskih,...) kojima se možda može objasniti to što su žene pod većim rizikom od oboljevanja, ali da ne postoji razlika u samom mehanizmu funkcionisanja patološkog procesa među polovima.

Analizapodataka je dala četiri najznačajnije varijable rezultata : fronto-rostralna linija, FH linija, bikorporalna linija i najduža distanca mozga. One su testirane po grupama, prema rastućem broju varijabli : u prvoj je testirana samo fronto-rostralna linija, u drugoj fronto-rostralna i FH linija i tako redom. Dobijene vrednosti za drugu, treću i četvrtu grupu (odnosno grupe sa dva, tri, četiri parametra) govore u prilog visoke pouzdanosti značajnosti procenjenih razlika između rezultata parametara dve grupe ispitanika. Jedini, donekle, izuzetak je bio rezultat kod primene jedne varijable, fronto-rostralne linije, gde je ta pouzdanost bila nešto iznad srednjeg stepena (približno 40%, gde je niža vrednost zapravo poželjnija). Međutim, dalji stalni pad ove vrednosti sa obrnutom proporcijom prema impliciranom značaju rezultata, sa uvođenjem dodatnih varijabli rezultata, samim tim i dodatnog uticaja, potvrđuje da unos više varijabli dobijenih rezultata u analizu doprinosi jasnoj i značajnoj razlici u morfometrijskim parametrima dve grupe. Nezavisno testirana varijabla, vrednosti fronto-rostralne linije, odnosno njen izolovan uticaj na merenja, pokazala su značajnu vrednost (0.4), koja ukazuje indirektno na promene u frontalnim regionima moždanog parenhima u okviru ispitivanog patološkog procesa. Uvođenje dodatnih varijabli pokazalo je i značaj uticaja promene oblika jedra (FH i bikorporalna linija, odnosno rastojanje najrostralnijih i najkaudalnijih tačaka levog i desnog nu. caudatusa), odnosno uvećanje njegove zapremina kod obolelih od šizofrenije. Ovo dodatno potvrđuje značaj promena u frontalnom režnju mozga i promeni oblika, odnosno porastu volumena nu. caudatusa, posebno u predelu glave ovog jedra, kod obolelih od šizofrenije. Nije pokazana statistički značajna povezanost između dužine lečenja i bilo kojeg morfološkog parametra što ponovo ukazuje na to da dužina bolesti, odnosno lečenja, ne utiče na posmatrane parametre dimenzija nu. caudatusa, niti su u korelaciji sa njegovom povezanošću u patofiziologiji ove bolesti. Treba napomenuti da se ovo

samo ukazuje na parametar dužine bolesti, odnosno dužine lečenja, ne i na samu činjenicu farmakološke terapije.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Milovanović N, Puškaš L, Milovanović S, Barišić J, Mališ M, Stanković g, Ranković A, Damjanović A, Latas M, Filipović BF, Filipović BR. Reliability of the bicaudate parameter in the revealing of the enlarged lateral ventricles in schizophrenia patients. *Psychiatria Danubina*, 2018; Vol. 30, No. 2, pp 17-196.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija Nebojše Milovanovića pod nazivom „**Morfometrijske karakteristike nucleus caudatus-a kod obolelih od shizofrenije**“ predstavlja originalni naučni doprinos jer je ovo prema našim saznanjima prva studija koja se bavila anatomsko-morfološkim karakteristikama repatog jedra kod pacijenata obolelih od shizofrenije. Navedeni rezultati potkrepljuju pretpostavku da morfometrijski parametri nu.caudatusa predstavljaju jedan od patoanatomskih supstrata shizofrenije sa značajnom ulogom u njenoj patogenezi. Pouzdanost postavljenog modela istraživanja pokazana je sprovedenim statističkim analitičkim testovima, samim tim i pouzdanost dobijenih rezultata i zaključaka. Pokazan je visok stepen međuzavisnosti, odnosno međuuticaja pojedinih morfoloških parametara koji se odnose pre svega na nu. caudatus i veličinu frontalnog režnja u grupi obolelih od šizofrenije. Iako to nije bio osnovni cilj istraživanja, na osnovu rezultata dobijene su jake indicije o postojanju značajnih atrofičnih promena frontalnih režnjeva, kao i uvećanja zapremine bočnih komora u grupi obolelih u odnosu na zdravu populaciju.

Rezultati ove doktorske disertacije bi mogli da pomognu u razumevanju mehanizama koji učestvuju u patogenezi shizofrenije i da ukažu na moguće nove strategije u tretmanu ove bolesti.

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 komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju Nebojše Milovanovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 28. 06. 2018

Članovi Komisije:

Prof. dr Aleksandar Damjanović

Doc. dr Milan Aksić

Prof. dr Maja Jakovčevski

Mentor:

Prof. dr Branislav Filipović

Komentor:

Prof. dr Laslo Puškaš
