

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA

UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 19.03.2015. godine, broj 4600/13, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Funkcionalno-morfološki korelati depresije kod Parkinsonove bolesti“

kandidat dr Igora Petrovi a, zaposlenog na Medicinskom fakultetu u Beogradu kao kliničkog asistenta na katedri za neurologiju i na Klinici za neurologiju, Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Vladimir S. Kostić .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Marina Svetel, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Elka Stefanova, 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 Nau nom ve u Medicinskog fakulteta sledeće i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Igora Petrovi a napisana je na 183 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, bolesnici i metode, rezultati, diskusija, zaključci, prilozi i literatura. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i mentora, podatke o komisiji i spisak skraćenic korišćenih u tekstu.

U **uvodu** kandidat na usmeren i koncizan način daje kratak istorijski osvrt, a potom elaborira aktuelni koncept i klinički spektar poremećaja afekta u Parkinsonovoj bolesti (PB). Osim detaljnog opisa kliničke fenomenologije poremećaja afekta (depresije, anksioznosti, i apatije), navedena su i dosadašnja saznanja vezana za funkcionalne (motorne i nemotorne) korelate poremećaja afekta u PB. Poseban osvrt je usmeren ka naglašavanju aktuelnog koncepta "afektivnih podtipova" PB kao i potencijalnom značenju ovog koncepta u budućim kliničkim, terapijskim i morfološkim istraživanjima. Prikazani su rezultati dosadašnjih istraživanja koja su se odnosila na morfološki korelat depresije i drugih poremećaja afekta,

prvo u idiopatskim formama ovih poremećaja, a potom i kod obolelih od PB. Na kritički način prikazane prednosti i nedostaci savremenih neurovizuelizacionih (morfoloških i funkcionalnih) metoda u istraživanju etiopatogeneze poremećaja afekta. Široki spektar do sada identifikovanih morfoloških promena i njihov značaj u poremećajima neuronskih mreža uključeni u kontrolu afekta, osim navodima iz literature potkrepljen je ilustrativnim skicama i šemama, i konačno omeđen aktuelnim patofiziološkim modelima depresije.

Ciljevi rada su koncizno definisani u četiri izdvojene celine: a) Ispitivanje ekspresije i kliničkih korelata afektivnog sindroma kod bolesnika sa PB; b) Uticaj morfoloških promena sistema medijalnih rafe jedara na poremećaj afekta u PB; c) Uticaj hiperintenzivnih (HIS) promena bele mase na MR mozga na depresiju kod starijih bolesnika sa PB; d) Ispitivanje obrasca regionalne atrofije sive i bele mase mozga kod depresije u PB upotrebom "voxel-based" magnetne rezonancije mozga (MR-VBM).

U poglavlju **Bolesnici i metode** navedeni su opšti, a potom i specifični kriterijumi za uključivanje i isključivanje bolesnika, kao i kontrolnih ispitanika za svaki oddefinisani aspekt istraživanja. Obrazloženi su kriterijumi i *cut-off* skorovi za dihotomizaciju bolesnika na one sa i bez specifičnog afektivnog poremećaja. Definisani su kriterijumi za klasifikovanje motornih subtipova PB u zavisnosti od kliničke prezentacije i detaljno obrazložene skale koje su korišćene za procenu motornih bolesti. Posebno konstruisan upitnik koji je korišćen za prikupljanje demografskih i kliničkih podataka, kao i korišćene skale su u celini priložene u poglavlju Prilozi. Obrazloženi su principi kvantitativnog skorovanja HIS promena na MR mozga pomoću Sheltensove skale (Sheltens et al., J Neurol Sci 1993, referenca 280 u tekstu), koja je originalna verzija takođe priložena. Detaljno su obrazloženi principi VB morfometrijske analize promene volumena sive i bele mase, kao i korišćeni softveri za postprocesionu analizu. Naglašeno je da radiolozi koji su skorovali intenzitet HIS promena, kao i kvantifikaciju promene volumena nisu imali uvid u kliničke podatke bolesnika i kontrolnih ispitanika. Komparabilnost i pouzdanost skorova dva radiologa, kao i reproducibilnost nalaza svakog ponaosob proveravana je prethodno preporučenim poremećenjem koeficijenta korelacije (*ICC=intra-class correlation*). Navedene su metode i karakteristike ultrazvučnog sistema za detekciju stepena ehogenosti raphe jedara, kao i principi gradiranja nalaza. Konačno, navedene su parametrijske i neparametrijske statističke metode koje su korišćene za analizu razlika među podgrupama, kao i metode regresionih statističkih metoda za utvrđivanje analiza povezanosti analiziranih varijabli.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati. Koncept izlaganja rezultata dosledno prati definisane ciljeve istraživanja, odnosno rezultati su prikazani u četiri izdvojene celine ukupno 22 tabele, 10 grafikona i 2 figure.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, jer prati koncept definisanih ciljeva i dobijenih rezultata uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije. Osim ovoga, topografska lokalizacija detektovanih promena, i njihov potencijalan značaj u patofiziologiji depresije u PB potkrepljeni su i sa dve ilustrativne slike.

Zaključci 19 taksativnih tablica sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišena literatura sadrži spisak od 362 reference, i pored relevantne literature stranih autora, odlikuje se značajnim brojem citata domaćih autora, uključujući i autocitate.

U odeljku **Prilozi** prikazani su upitnici i korišćene skale za ispitivanje demografskih, kliničkih i neurovizuelizacionih parametara.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da je poremećaj afekta kod PB jest i heterogen klinički sindrom. Prema rezultatima istraživanja najčešći afektivni poremećaj je apatija (~50%), potom slede anksioznost i depresija koji su bili prisutni kod trećine bolesnika, odnosno četvrtine bolesnika.

Najveći stepen depresije, anksioznosti i apatije, kao i kognitivnog deficita je zabeležen kod bolesnika sa malignijim oblicima PB. Najznačajniji klinički simptomi povezani sa višim stepenom svih ispitivanih afektivnih simptoma su: motori blokovi, fluktuacije motornog odgovora, diskinezije i halucinacije. Međutim, uestalost i težina afektivnih simptoma se nisu razlikovali u zavisnosti od brzine progresije bolesti, odnosno nalazi upućuju na odvojene, verovatno paralelne mehanizme nastanka motornih i afektivnih poremećaja u PB.

Analizom grupisanja (*cluster* analiza) afektivnih simptoma identifikovano je pet specifičnih podgrupa: 1) afektivno zdrava; 2) depresivna; 3) anksiozno-depresivna; 4) sa simptomima psihičke anksioznosti, visokim stepenom apatije i kognitivnim deficitom; i 5) mešovita sa visokim stepenom svih afektivnih poremećaja, ali oduvanom kognicijom.

Analiza kliničko-funkcionalnih korelata pomenutih podgrupa je pokazala heterogenu prirodu, i verovatno etiološku podlogu depresije, anksioznosti i apatije u PB, kao i specifičan odnos motornih i afektivnih simptoma PB. Primera radi, u početnom stadijumu PB se karakterisao izolovanim depresijom, dok je sa napredovanjem bolesti detektovan afektivni sindrom koji se usložnjavopojavom anksioznosti i apatije.

Kao najznačajniji nezavisni prediktori depresije i anksioznosti identifikovani su PIGD forma PB i frizing, dok se raniji pojava bolesti pokazao kao nezavisni prediktor anksioznosti. Poređenjem kliničkih parametara različitih afektivnih podgrupa upotrebom logističke regresione analize utvrđeno je da je (su): a) frizing nezavisni prediktor anksiozno-depresivne podgrupe; b) frizing, ne-tremorska forma bolesti i pojava nakon 55. godine prediktori afektivne podgrupe sa izraženom psihičkom anksioznošću, pridruženom apatijom i izraženim kognitivnim deficitom; c) ne-tremorska forma bolesti i frizing nezavisni prediktori podgrupe sa izraženim simptomima psihičke i somatske anksioznosti, ali oduvanim kognitivnim sposobnostima.

Nalazi ovog istraživanja ukazuju da je stepen ehogenosti rafe jedara mogu i marker depresije u PB, ali izostanak statističke značajnosti između depresivnih i nedeprativnih bolesnika, kao i među podgrupama sa različitim afektivnim poremećajima ograničava upotrebu ove metode kao dijagnostičkog markera specifičnih afektivnih poremećaja u PB.

U pogledu uestalosti faktora rizika za kardiovaskularne bolesti detektovana značajnija razlika između obolelih od PB i zdravih ispitanika. Međutim, uočeno je trend povećanja uestalosti hipertenzije, kao i prisustva dva ili više faktora za KVB u podgrupi bolesnika sa depresijom.

U pogledu HIS promena bele mase pokazano je da su opsežnost i intenzitet HIS promena u periventrikularnim regionima bele mase veći kod bolesnika sa depresijom u poređenju sa bolesnicima bez depresije i kontrolnim ispitanicima, iz čega proizilazi da su specifično lokalizovane HIS promene bele mase mogu i doprinose i faktor depresije kod obolelih od PB starijih od 60 godina. Specifično, periventrikularno lokalizovane HIS promene bele mase su identifikovane kao nezavisni prediktor težine depresije, jer objašnjavaju 39% varijabilnosti skorova na Hamiltonovoj skali depresije. Ovakvi nalazi potkrepljuju aktuelne preporuke (Bohnen i sar., Nat Rev Neurol 2011; Kotagal i sar., Neurology 2014) o neophodnosti agresivnijeg detektovanja i lečenja tradicionalnih faktora rizika za KVB kod bolesnika sa PB.

Deo istraživanja koji se odnosio na MRI-VB morfometrijsku analizu sive i bele mase mozga potvrdio je ranije nalaze o postojanju redukciju sive mase u više regiona frontalnih i parijetalnih režnjeva u grupi obolelih od PB u poređenju sa kontrolnim ispitanicima. Međutim, nalazi istraživanja nisu potvrdili ranije nalaze o većem stepenu atrofiji sive mase kod podgrupe bolesnika sa depresijom u poređenju sa bolesnicima bez depresije. Jedan od najznačajnijih nalaza ovog istraživanja je nalaz većeg stepena atrofije bele mase u grupi depresivnih bolesnika sa PB u predelu desne prednje cingulate petlje, donjeg orbitofrontalnog regiona sa desne strane, i donjeg parijetalnog lobusa sa leve strane. Na značaj ovog nalaza ukazuje da je linearna regresiona analiza pokazala postojanje negativne korelaciju između volumena bele mase donjeg orbito-frontalnog regiona sa desne strane i težine depresije. Sveukupno, ovakav nalaz ukazuje na specifičan značaj gubitka volumena bele mase u patogenezi depresije u PB, odnosno podržava "diskonekcioni" mehanizam nastanka depresije u PB.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Deo istraživanja koji se odnosi na kliničke karakteristike i podgrupe afektivnih simptoma u PB obavljen je na 732 bolesnika i svega nekoliko studija u literaturi se bavilo istovetnom problematikom na ovako velikom uzorku ispitanika (Burn i sar., *Mov Disord* 2012; Brown i sar., *JNNP* 2011; Jankovic i sar., *Neurology* 1990). Sveukupno, rezultati ovih i pomenutih istraživanja ukazuju na heterogenost poremećaja afekta u PB, odnosno da je pored depresije i apatije i afektivni poremećaji kod obolelih od PB, da se može javiti i nezavisno od depresije i anksioznosti, i da predstavlja zaseban klinički entitet u spektru afektivnih poremećaja kod bolesnika sa PB. Ovakav nalaz naglašava neophodnost ne samo zasebnog dijagnostičkog već i specifičnog terapijskog pristupa kod apatije i depresije u PB.

Uestalost depresije u ovom istraživanju (24.5%) je u skladu sa nalazima skorije sistematske analize studija uestalosti depresije u PB publikovanih do 2007. godine u kojoj je srednja prevalencija major depresije iznosila 17%, distimije 13%, a minor depresije 22% [Rejnders i sar., *Mov Disord* 2008], i omogućava poređenje dobijenih korelacija sa nalazima u literaturi.

Dominantne karakteristike bolesnika sa ranijim početkom PB su sporija progresija bolesti, manji stepen kognitivnog oštećenja i prosečno viši skorovi na skalama depresije, anksioznosti i apatije. Međutim, razlike u težini afektivnih simptoma se nisu razlikovale za više od jednog poena na korišćenim skalama, i autor dovodi u pitanje klinički značaj ovakvog nalaza. Slično, rezultati Jankovica i saradnika (*Neurology* 1991) nalaze da i pored značajno dužeg trajanja bolesti kod bolesnika sa ranim početkom ne postoje očigledne razlike između težine motornih simptoma u poređenju sa grupom obolelih sa "klasičnim" početkom bolesti i zaključuju da je u slučaju ranijeg početka progresija PB sporija. Sporija progresija motornih simptoma bolesti, kao i manji stepen kognitivnog deficita kod bolesnika sa ranijim početkom potvrđen je i u drugim, različito dizajniranim studijama (Burn i sar., *Mov Disord* 2012; Brown i sar., *JNNP* 2011).

Rezultati istraživanja sugerišu da se različite forme motornih prezentacija PB karakterišu različitim rizikom i stepenom specifičnih afektivnih simptoma. Visoka prevalencija depresivnih simptoma je zabeležena kod hipokinetsko-rigidne u poređenju sa tremorskom formom bolesti (*Mov Disord* 1998), dok se PIGD forma dovodi u vezu sa bržom progresijom kognitivnih problema (Alves i sar., *Mov Disord* 2006).

Cluster analizom identifikovano je pet afektivnih podgrupa: 1) afektivno zdrava; 2) depresivna; 3) depresivna sa visokim stepenom psihičke anksioznosti; 4) depresivna sa visokim stepenom psihičke anksioznosti, apatijom i kognitivnim deficitom; i 5) depresivna sa visokim stepenom psihičke i somatske anksioznosti. U dve prethodne studije (Burn i saradnici *Mov Disord* 2012; Brown i saradnici *JNNP* 2011) autori identifikuju četiri afektivne podgrupe PB: 1) sa niskim stepenom afektivnih simptoma; 2) sa izolovanom

depresijom; 3) depresivnu sa visokim stepenom anksioznosti; i 4) anksioznu sa karakteristikama generalizovanog anksioznog poremećaja.

Najznačajniji klinički korelati podgrupe sa izolovanom depresijom u aktuelnom istraživanju je rani stadijum PB, dok se ostali analizirani klinički parametri fenotipa i težine bolesti nisu značajnije razlikovali između ove i drugih afektivnih podgrupa. Međutim, podgrupe sa PIGD i netremorskom formom bolesti, zatim frizingom i halucinacijama, kao i uznapredovalim stadijumom bolesti bile su udružene sa višim skorovima na skali depresije. Ovakav nalaz je u saglasnosti sa nalazima pomenute studije Burna i saradnika sa izuzetkom udruženosti podgrupe sa izolovanom depresijom i početkom bolesti nakon 55. godine života, koja nije zabeležena u ovoj studiji. Međutim, kako i je i naglašeno u diskusiji u pomenutoj studiji autori nisu uzeli u obzir stadijum bolesti, već samo vreme početka i brzinu progresije kao moguće prediktore afektivnih podgrupa. Pored toga, prosečna starost na početku bolesti (56 godina), kao i visok procenat bolesnika sa početkom bolesti pre 60. godine (60%) u grupi ispitanika aktuelne studije su mogući razlozi ove disproporcije.

Interesantan je nalaz udruženosti rane forme bolesti sa izolovanom depresijom sa jedne, odnosno viših skorova na skalama depresivnosti u podgrupi sa uznapredovalom formom PB sa druge strane. Iako na prvi pogled paradoksalan ovaj nalaz naglašava relativno izolovanu depresiju u ranom stadiju bolesti, odnosno postojanje pored depresije, i značajan stepen psihičke anksioznosti i apatije, kao i kognitivnog deficita, u podgrupi bolesnika u uznapredovalom stadijumu, dok su PIGD forma bolesti i frizing identifikovani kao nezavisni prediktori težine depresije. Udruženost između aksijalnih simptoma bolesti i depresije je pokazana i u prethodnim studijama (*Burn i sar., 2012, Negre-Pages i sar., Mov Disor 2010*). Ovakvi nalazi ukazuju na kliničku heterogenost depresije tokom progresije PB, odnosno postojanje dominantno izolovane depresije u ranom stadijumu bolesti, dok se sa progresijom patološkog procesa poremećaja afekta usložnjava, uz pojavu i drugih afektivnih sindroma odnosno apatije i anksioznosti u zavisnosti od profilisanja i diferencijacije kliničkog (motornog) podtipa bolesti. Ovakav nalaz razlučivanja apatije od depresije u ranim, odnosno komorbiditet ova dva poremećaja u kasnijim fazama bolesti može biti od praktičnog (terapijskog) značaja. Primera radi su skorijoj studiji (*Devos i saradnici JNNP 2014*) pokazuju specifičan pozitivan efekat rivastignina na težinu kliničkog ispoljavanja apatije kod 30 nedementnih bolesnika sa PB na optimalnoj dopaminergičkoj terapiji. Autori ukazuju na, gledano sa stanovišta neurohemijske osnove, postojanje najmanje dve podgrupe apatičnih bolesnika u PB, "dopaminergičke i holinergičke". Nalaz, visokog stepena apatije u afektivnim podgrupama 4 i 5 u aktuelnom istraživanju, kao i klinički korelati ovih podgrupa bar delom podržavaju ovu pretpostavku.

Poredeći kliničke korelate pojedinih afektivnih podgrupa aktuelnih i nalaza ranijih istraživanja (*Browna i sar., 2012*) podgrupa 4 odgovara podgrupi 2 u pomenutom istraživanju, koju autori imenuju kao "moguća apatično-depresivna" podgrupu. U prilog ovome govori

podatak da je u oba istraživanja osnovni klinički prediktor ove podgrupe bio je PIGD fenotip PB.

Drugi mogući patofiziološki mehanizam koji povezuje aksijalne simptome i depresiju u PB su hiperintenzivne promene bele mase mozga, koje su se u dosadašnjim istraživanjima pokazale kao značajan prediktor poremećaja hoda, aksijalnih simptoma i kognitivnog deficita u PB (*Bohnen i Albin, Nat Rev Neurol 2011,*) autičan ovaj promena na depresiju doktora testira u delovima istraživanja koji se odnose na nalaze neurovizuelizacionih studija.

Rezultati istraživanja ukazuju na povezanost između u depresivno-anksiozne (Cluster 3) podgrupe bolesnika i početka bolesti pre 55. godine života. U regresionoj analizi, rani početak bolesti se, pored frizinga i PIGD fenotipa bolesti, pokazao se kao nezavisni prediktor težine anksioznosti. Ovakav nalaz je u saglasnosti sa rezultatima sve većeg broja studija koje ukazuju na povećan rizik od anksioznog poremećaja kod podgrupe bolesnika sa ranijim početkom PB. Specifično, Burn i saradnici nalaze udruženost između u anksiozne i anksiozno-depresivne podgrupe, ali ne i podgrupe sa izolovanom depresijom i početka bolesti pre 55. godine. Specifičnost dizajna aktuelne studije i dihotomizacija anksioznosti na psihiku i somatsku omogućila je dalje profilisanje ove podgrupe bolesnika, odnosno ukazala da se radi o podgrupi sa dominantno simptomima psihike anksioznosti, odnosno poremećaju koji je fenomenološki sličan generalizovanom anksioznom poremećaju sa predominacijom osećaja napetosti, zabrinutosti i iritabilnosti.

Istraživanje nije potvrdilo ranije nalaze o izraženijem stepenu depresije u podgrupi bolesnika sa bržom progresijom motornih simptoma bolesti (*Lewis i sar., JNNP 2005; Reijnders i sar., Park Relat Disord 2005*). Autor sugerisana kompleksniji mehanizam odnos motornih i psihijatrijskih simptoma, i verovatno njihove nezavisne patofiziološke mehanizme. Ovakvo tumačenje rezultata potkrepljeno je nalozom udruženosti između u podgrupa sa naglašenim stepenom anksioznosti (Clusteri 3 i 5), ali ne i podgrupe sa izolovanom depresijom i komplikacijama motornog odgovora i diskinezijama, što autor tumači reaktivnim mehanizmom nastanka anksioznosti u ovoj podgrupi bolesnika.

Konačno autor kritički sugerisane nedostatke svog istraživanja i upozorava na limitiranost nalaza prilikom izvođenja definitivnih zaključaka. S ovim u vezi autor navodi da "Studije preseka uopšteno govore i imaju ograničenu mogućnost uspostavljanja definitivnih relacija između u uzroka i posledica, i zahtevaju potvrdu dobijenih rezultata u prospektivnim studijama specifično dizajniranim kako uspostavljanju relacija između u motornih i afektivnih simptoma PB".

U zaključku se navodi da rezultati istraživanja potvrđuju i upotpunjuju ranije nalaze o udruženosti specifičnih fenotipova PB sa depresijom, anksioznošću i apatijom, odnosno nameću neophodnost detaljnijeg sagledavanja heterogenosti afektivnih poremećaja u budućim istraživanjima potencijalnih etioloških uzroka. Osim ovoga autor sugerisane da ukoliko se ovi nalazi, kao i nalazi skorijih interventnih studija (*Bohnen i sar., JNNP 2007*), potvrde i u

budu im, posebno prospektivnim istraživanjima mogu e je pretpostaviti njihov direktni uticaj na terapijsku strategiju le enja PB.

Nalaz udruženosti izme u težine specifi no lokalizovnih HIS promena bele mase je pionirski rad na ovu temu i zbog toga ga nije mogu e porediti sa drugim nalazima u literaturi. Me urim, ovakvi nalazi su u skladu sa nalazima ranijih studija koje ukazuju da stepen leukoarajoze negativno uti e na kognitivne sposobnosti (*Bayer i sar., Mov Disord 2006*) i aksijane simptome (*Bohnen i sar., Brain 2011*) kod bolesnika sa PB. Osim ovoga, ovakav nalaz je u saglasnosti sa konceptom “vaskularne depresije” kod osoba starije životne dobi u opštoj populaciji, odnosno pretpostavkom da „cerebrovaskularna bolest može predisponirati, precipitirati, ili pogoršati gerijatrijsku depresiju“ (*Alexopoulos Arch Gen Psychiatry 1997*). Svi ovi nalazi sugerišu da rana detekcija i le enje faktora rizika za KVB kod bolesnika sa PB, može biti jedan od vidova terapije koja modifikuje tok PB.

Nalaz gubitka volumena bele mase u projekciji cingulatne petlje i delova bele mase orbitalnog dela PFK na VB-MRI kod depresivnih u pore enju sa bolesnicima bez depresije, u kombinaciji sa izostankom zna ajnije razlike promena volumena sive mase u istraživanju govori u prilog koncepta disfunkcije specifi nih neuronskih mreža kao klju nog morfološkog korelata depresije u PB (*Mayberg i sar., Neuropsychiatry Clin Neurosci 1997*). O zna aju ovog nalaza možda najbolje govori podatak da je do sada citiran u preko 45 radova koji su vidljivi na PubMedu i da predstavlja polazište za dalja istraživanja na ovu temu. Primera radi polaze i od ovih nalaza Luo i saradnici (*JNNP 2014*) upotrebom *resting state* fMRI metode i upotrebom napredne taktike funkcionalne povezanosti 19 frontostrijatnih regiona potvr uju snižen stepen funkcionalne povezanosti u prefrontalno-limbi koj neuronskoj mreži kao osnovni morfološko-funkcionalni korelat depresije u PB.

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

1. **Petrovic IN**, Stefanova E, Kozic D, Semnic R, Markovic V, Daragasevic NT, Kostic VS. White matter lesions and depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2012 Nov 15;322(1-2):132-6. **IF-2.243, M22.** Received 13 February 2012, Received in revised form 1 July 2012, Accepted 10 July 2012.
2. Kostic VS, Agosta F, **Petrovi I**, Galantucci S, Spica V, Jecmenica-Lukic M, Filippi M. Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease. *Neurology.* 2010 Sep 7;75(10):857-63. **IF-8.017, M21.** Received December 29, 2009. Accepted in final form March 30, 2010.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija "Funkcionalni i morfološki korelat depresije kod Parkinsonove bolesti" dr Igora Petrovića je originalni naučni doprinos u razumevanju afektivnih poremećaja, njihovog međusobnog odnosa kao i relacija sa motornim i demografskim karakteristikama PB, odnosno specifičnih morfoloških korelata depresije. Rezultati studije predstavljaju dobru polaznu osnovu za dalja istraživanja na ovu temu o čemu možda najbolje govori podatak da su radovi koji su proistekli iz ove studije (ukupno dva) do sada citirani preko 50 puta u relevantnoj naučnoj literaturi. Praktičan značaj istraživanja ogleda se u rezultatima koji potvrđuju ulogu vaskularnih promena bele mase u modifikaciji kliničke ekspresije idiopatske PB i upućuju na potrebu agresivnijeg detektovanja i lečenja faktora rizika koji stoje u njihovoj osnovi. Lečenje i prevencija pomenutih promena prema nalazima ove, kao i drugih skorijih studija na ovu temu jedan su od potencijalnih načina modifikovanja toka PB i uspešnijeg lečenja depresije, demencije i aksijalnih motornih simptoma koji su se do sada pokazali kao najrefraktarniji na standardne metode lečenja ove bolesti.

Dizajn studije, odabir ciljeva, primenjena metodologija i usmerenost diskusije i zaključaka su u skladu sa principima naučnog istraživanja, a poseban kvalitet studije se ogleda u činjenici da je istraživanje samo deo šireg naučnog opusa istraživačke grupe čiji je dr Igor Petrović deo. U prilog ovome govori i značajan broj autocitata u uvodnom delu i diskusiji ove doktorske teze.

Na osnovu svega navedenog komisija predlaže Naučnom veću u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Igora Petrovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 14.04.2015.

Članovi Komisije:

Prof. dr Marina Svetel

Prof. dr Elka Stefanova

Prof. dr Marija Žarkov

Mentor:

Prof. dr Vladimir S. Kostić
