

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:

„METABOLI KI PROFIL CENTRALNOG NERVNOG SISTEMA ODRE EN  
POZITRONSKOM EMISIONOM TOMOGRAFIJOM POMO U 18  
FLUORODEOKSIGLUKOZE U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI PARKINSONIZMA “

kandidata dr Leposave Brajkovi , zaposleneu Centru za nuklearnu medicinu,Klini kog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Akademik Prof dr Vladimir Kostić , komentor je Prof dr Dragana Šobi -Šaranović .

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. Doc dr Branislava Radović , docent Medicinskog fakulteta u Prištini

sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

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 Leposave Brajkovi napisana je na ukupno 76 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod,aktuelnost teme i radna hipoteza, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 8 tabela i 16 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 definisano šta je parkinsonizam kao klini ki sindrom i u kojim bolestima se naj eš e javlja.Navedena je detaljna klasifikacija parkinsonizma prema etiologiji. Opisani su detaljno neurodegenerativni oblici parkinsonizma:Idiopatska Parkinsonova bolest

(IPB), Multipla sistemska atrofiya (MSA), Progresivna supranuklearna paraliza (PSP) uključuju: kliničku sliku, etiopatogenezu, važne kliničke dijagnostičke kriterijume za postavljanje dijagnoze, dopunske dijagnostičke postupke koji se preporučuju kao pomoćni dijagnostički kriterijumi. Također je opisan dijagnostička vrednost pojedinih postojećih dijagnostičkih postupaka i njihovih kriterijuma i njihovih nedostaci (niska senzitivnost i specifičnost) u ranoj fazi bolesti, koji dovode do poteškoća u diferencijalnoj dijagnozi ovih parkinsonskih sindroma. Također je obrazložena potreba za novim dijagnostičkim postupcima koji se sa visokom dijagnostičkom tačnošću, u ranoj fazi bolesti omogućiti postavljanje dijagnoze, što je preduslov za adekvatan terapijski tretman i prognozu bolesti.

**Aktuelnost teme i radna hipoteza** daju obrazloženje da je zaživotna dijagnoza IPB, MSA, PSP klinička, da se postavlja na osnovu važnih kliničkih kriterijuma. Ovi kriterijumi imaju nisku senzitivnost i specifičnost, i diferencijalna dijagnoza ovih sindroma, u ranoj fazi bolesti, praktično nije moguća, iako je značajna zbog različitog terapijskog pristupa, prognoze i ishoda bolesti. Zato postoji potreba za uvođenjem novih dijagnostičkih postupaka kojima se ubrzati postavljanje dijagnoze, definisati subtipovi bolesti, pratiti progresiju bolesti i pratiti efikasnost terapijskih tretmana. Takve mogućnosti imaju funkcionalne PET i SPECT i imaging metode. Također je dat uporedni pregled karakteristika rezultata FDG-PET ispitivanja metabolizma i drugih nuklearnomedicinskih metoda (receptorske studije, studije sa dopaminskim transporterom, studije kardijalne simpatičke inervacije pomoću  $^{123}\text{J}$ -MIBG) dobijenih u istraživačkim studijama. Ovi rezultati istraživačkih studija ukazuju da FDG-PET karakteristični obrasci regionalnog metabolizma glukoze imaju najveću u dijagnostičku tačnost, u diferencijalnoj dijagnozi gore pomenutih parkinsonskih sindroma u ranoj fazi bolesti. PET dijagnostika je postala dostupna u kliničkoj praksi i primena ove metode može pomoći u diferencijalnoj dijagnostici nejasnih slučajeva parkinsonizma u ranom stadijumu bolesti, što ovu temu čini aktuelnom. Definisanje karakteristika FDG-PET nalaza kod obolelih od IPB, MSA i PSP predstavlja doprinos diferencijalnoj dijagnostičkim kriterijumima za uvođenje ove metode u kliničku praksu, jer još uvek nema dovoljno validnih kliničkih studija koje standardizuju primenu ove metode u te svrhe. Određivanjem FDG-PET karakteristika obrascu regionalnog metabolizma glukoze kod IPB, MSA, PSP dobio bi se dodatni, merljiv kriterijum za diferencijalnu dijagnozu ovih sindroma i odabir pacijenata za buduća istraživanja i praćenje efekata novih terapijskih tretmana u lečenju ovih bolesti.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Cilj ove studije preseka je da se kod različitih oblika neurodegenerativnog parkinsonizma: idiopatske Parkinsonove bolesti (IPB), multiple sistemske atrofije (MSA) i progresivne supranuklearne paralize (PSP), pozitronskom emisionom tomografijom (PET) pomoću 18-fluorodeoksiglukoze (FDG) odrede karakteristike, za bolest specifični obrasci regionalnog metabolizma glukoze u mozgu i proceni njihov značaj u diferencijalnoj dijagnozi ovih parkinsonskih sindroma u kliničkoj praksi. Sastoje se od ispitivanja regionalnog metabolizma glukoze metodom FDG-PET kod bolesnika sa IPB i atipičnim parkinsonskim sindromima (MSA, PSP) i poređenje sa normalnim vrednostima metabolizma kod kontrolne grupe zdravih osoba, određivanja karakterističnih obrasci regionalnog metabolizma glukoze-metaboličkog profila CNS, karakterističnih za pojedine parkinsonske sindrome grupnom analizom FDG-PET nalaza po grupama pacijenata sa IPB, MSA i PSP. Takođe je cilj rada bio i određivanje dijagnostičke vrednosti (senzitivnost, specifičnost, tačnost) FDG-PET metode za pojedinačnog pacijenta u diferencijalnoj dijagnozi neurodegenerativnog parkinsonizma (IPB, MSA, PSP).

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji preseka koja je sprovedena u saradnji Centra za nuklearnu medicinu (Nacionalni PET centar) KCS i Neurološke klinike (Odeljenje za bolesti nevoljnih pokreta i neurodegenerativne bolesti) KCS u Beogradu. Detaljno su opisani kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju, odabir i grupisanje pacijenata, kao i dijagnostički postupci koji su sprovedeni u okviru ispitivanja od strane neurologa (detaljan neurološki pregled, procena težine i stadijuma bolesti, i ispitivanje kognitivnog i psihikog statusa). U studiju je uključeno 29 pacijenata sa kliničkom dijagnozom IPB, 20 pacijenata sa dijagnozom MSA, 21 pacijent sa dijagnozom PSP i 2 pacijenta sa dijagnozom kortikobazalna degeneracija (KBD). Detaljno je opisan način izvođenja dijagnostičke procedure FDG-PET: priprema pacijenata, akvizicija, rekonstrukcija snimaka, kao i karakteristike PET/CT aparata na koje je snimanje obavljeno. Detaljno je opisana vizuelna-kvalitativna i kvantitativna SPM (Statistical parametric mapping) analiza snimaka i interpretacija nalaza. Opisane su karakteristike kontrolne grupe iz baze podataka INLAB laboratorije WEB servisa koji je korišten za kvantitativnu analizu snimaka kao i karakteristike softvera za analizu pojedinačnih nalaza i grupnu analizu snimaka. Dati su kriterijumi za interpretaciju FDG-PET nalaza na osnovu podataka iz literature. Obrazložen je način dobijanja karakterističnih obrasci regionalnog metabolizma glukoze, a to je grupnom SPM analizom FDG-PET snimaka po grupama pacijenata formiranim na osnovu kliničke dijagnoze: IPB, MSA, PSP. U okviru dijagnoze IPB formirane su dve grupe. Jednu grupu su

inili pacijenti sa IPB i motornim poremećajima bez kognitivnih poremećaja, drugu grupu su inili pacijenti sa IPB i demencijom. Objasnjeno je da je dijagnostička vrednost FDG-PET metode, raunata poredjenjem kliničke dijagnoze kao „zlatnog standarda“ i FDG-PET dijagnoze i da su izraunate vrednosti za senzitivnost, specifičnost, i tačnost.

Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključenja 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 176 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Merenjem regionalnog metabolizma glukoze mozga pozitronskom emisionom tomografijom pomoću  $^{18}\text{F}$ -deoksiglukoze kod pacijenata sa IPB, MSA, PSP, dobijeni su karakteristični za bolest specifični obrasci regionalnog metabolizma glukoze za pojedine oblike neurodegenerativnog parkinsonizma:

IPB karakteriše očuvan (normalan) metabolizam glukoze u bazalnim ganglijama (nukleus lentiformis), uz manje zone hipometabolizma kortikalno frontalno (medijalno, polarno, dorzolateralno) kod IPB sa dominantnim motornim simptomima bez kognitivnih poremećaja, i snižen metabolizam glukoze kortikalno frontalno, parijetalno, parijetotemporalno i parijetookcipitalno kod IPB sa demencijom.

MSA karakteriše bilateralni hipometabolizam u nivou strijatuma (naročito putamena) moždanog stabla (ponsa) i cerebeluma uz manje zone sniženog metabolizma kortikalno frontalno i insularno.

PSP karakteriše hipometabolizam glukoze frontalno (medijalno, dorzolateralno premotorno, polarno), insularno, u nivou strijatuma (više kaudatusa) obostrano, talami no obostrano i u nivou mezencefalona.

Na individualnom nivou, FDG-PET dijagnoza (dobijena vizuelnom i SPM analizom pojedina nih snimaka) pokazala je IPB kod 27/29 pacijenata, MSA kod 18/20 pacijenata, PSP kod 19/21 i KBD kod 2/2pacijenta

Analizom slaganja klini ke dijagnoze (kao“zlatnog standarda“) i FDG-PET dijagnoze, dobijen je visok stepen slaganja za ceo uzorak i po specifi nim dijagnozama. Slaganje izme u FDG-PET dijagnoze i klini ke dijagnoze je utvr eno kod 92% pacijenata (kappa = 0.88 (95%CI 0,78, 0,97)), a po specifi nim dijagnozama 93%kod IPB, 90% kod MSA, 91% kod PSP i 100% kod KBD.

Odredjena je dijagnosti ka vrednost FDG-PET dijagnoze izra unavanjem senzitivnosti, specifi nosti i ta nosti za specifi ne dijagnoze. Analizirano po specifi nim dijagnozama (IPB, MSA, PSP) senzitivnost FDG-PET metode se kretala od 90% (PSP, MSA) do 93% (IPB), specifi nost od 93%(IPB), 94% (MSA) do 100% (PSP), dok je ta nost bila 93% (IPB, MSA) i 97% (PSP).

Ova studija je pokazala da razli iti oblici neurodegenerativnog parkinsonizma (IPB, MSA, PSP) manifestuju razli ite, karakteristi ne, za bolest specifi ne FDG-PET metaboli ke obrasce regionalnog metabolizma glukoze, koji se mogu koristiti u diferencijalnoj dijagnozi pojedina nih pacijenata u klini koj praksi,sa visokom dijagnosti kom ta noš u (>90%).

### **C) Uperedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Ovo je prva studija u našoj sredini i regionu koja se odnosi na ispitivanje uloge i utvrđivanje dijagnosti ke vrednosti pozitronske emisije tomografije pomo u  $^{18}\text{F}$ -deoksiglukoze (FDG-PET)u oblasti neurodegenerativnog parkinsonizma i diferencijalnoj dijagnozi parkinsonih sindroma (IPB, MSA, PSP).Ova studija je pokazala visoku dijagnosti ku pouzdanost FDG-PET metode u diferencijalnoj dijagnozi razli itih parkinsonih sindroma (IPB, MSA,PSP),što proizilazi iz visokog stepena slaganja FDG-PET dijagnoze i finalne klini ke dijagnoze (92%). FDG PET pokazuje visoku senzitivnost, specifi nost i dijagnosti ku ta nost za specifi ne dijagnoze(>90%), a takodje daje i dodatne informacije o klini kim varijantama pojedinih sindroma (MSA-P vs. MSA-C), IPB sa demencijom vs. IPB sa motornim simptomima. Ovi nalazi potvr uju rezultate prethodnih studija iz literature i ukazuju na zna aj FDG-PET

imidžinga kao korisnog dopunskog dijagnostičkog metoda za diferencijalnu dijagnozu parkinsonizma u neurološkoj klinici u praksi.

Ova studija je pokazala da različiti oblici neurodegenerativnog parkinsonizma (IPB, MSA, PSP, KBS) manifestuju različite karakteristike, za bolest specifične FDG-PET metaboličke obrasce regionalnog metabolizma glukoze, koji se mogu koristiti u diferencijalnoj dijagnozi pojedinačnih pacijenata u klinici u praksi. Ove karakteristične metaboličke obrasci su dobijeni grupnom SPM analizom FDG-PET nalaza pacijenata sa kliničkom dijagnozom IPB, MSA i PSP i u skladu su sa nalazima istraživačkih studija iz literature. Dobro slaganje FDG-PET imidžing dijagnoze i definitivne kliničke dijagnoze (92%) potvrđuje značaj ove metode kao pomoćnog dijagnostičkog sredstva u diferencijalnoj dijagnozi parkinsonizma, kod pojedinačnih pacijenata. Rezultati ove studije su u saglasnosti sa do sada objavljenim nalazima FDG-PET studija iz oblasti neurodegenerativnog parkinsonizma (Eckert 2005, Juh 2004, Yong 2007, Teune 2010, Tripathi 2013) u kojima je korišćen slikan dizajn i metodologija, što potvrđuje značaj karakterističnog metaboličkog profila dobijenog FDG-PET kao suštinske, bitne karakteristike pojedinih parkinsonskih sindroma, iako se radi o različitim populacijama pacijenata i različitim PET skenerima. Ovo je objašnjeno time da FDG-PET vizuelizacijom topografske distribucije regionalnog metabolizma glukoze u mozgu u stvari daje informaciju o topografskoj distribuciji funkcionalnih poremećaja u pojedinim strukturama mozga i neuronskim mrežama koji leže u osnovi različitih patofizioloških mehanizama kod ovih različitih parkinsonskih sindroma. Detaljno su opisani karakteristični obrasci regionalnog metabolizma glukoze, koji mogu biti dijagnostički kriterijumi za diferencijalnu dijagnozu za uvodjenje ove dijagnostičke procedure u neurološku kliničku praksu. Ukazano je na značaj primene kvantitativne univarijantne i multivarijantne statističke analize funkcionalnih slika za dobijanje karakterističnih obrazaca regionalnog metabolizma glukoze kod pojedinih parkinsonskih sindroma u određivanju pojedinih subtipova bolesti, praćenju progresije bolesti, utvrđivanju funkcionalnih poremećaja u specifičnim regionima mozga kojisu povezani sa ispoljavanjem određene simptomatologije i praćenju efekata terapije na ispoljenost te simptomatologije.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

1. Brajkovic LD, Svetel MV, Kostic VS, Sobic-Saranovic DP, Pavlovic SV, Artiko VM, Obradovic VB. Dopamine transporter imaging (123)I-FP-CIT (DaTSCAN) SPET in

differential diagnosis of dopa-responsive dystonia and young-onset Parkinson's disease. Hell J Nucl Med. 2012 May-Aug;15(2):134-8, M23

2. Brajković L, Kostić V, Sobić-Saranović D, Stefanova E, Jecmenica-Lukić M, Jesić A, Stojiljković M, Odalović S, Gallivanone F, Castiglioni I, Radović B, Trajković G, Artiko V. The utility of FDG-PET in the differential diagnosis of Parkinsonism. Neurol Res. 2017 Apr 5:1-10. doi: 10.1080/01616412.2017.1312211. [Epub ahead of print], M23

### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „METABOLSKI PROFIL CENTRALNOG NERVNOG SISTEMA ODREĐEN POZITRONSKOM EMISIONOM TOMOGRAFIJOM POMOĆU 18 FLUORODEOKSIGLUKOZE U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI PARKINSONIZMA“ dr. Leposave Brajković, kao prvi ovakav rad u našoj sredini i regionu predstavlja originalni naučni doprinos u primeni FDG-PET metode u diferencijalnoj dijagnostici neurodegenerativnog parkinsonizma u kliničkoj praksi. Ovaj rad je pokazao da različiti oblici neurodegenerativnog parkinsonizma (IPB, MSA, PSP) pokazuju karakterističan za bolest specifičan obrazac regionalnog hipometabolizma glukoze. Rezultati ovog rada pokazuju da ovi karakteristični obrasci regionalnog hipometabolizma glukoze mogu sa velikom dijagnostičkom tačnošću (>90%) pomoći u diferencijalnoj dijagnozi gore navedenih parkinsonskih sindroma u kliničkoj praksi. Ovi karakteristični obrasci regionalnog hipometabolizma glukoze predstavljaju doprinos dijagnostičkim kriterijumima za uvođenje ove savremene imidžing metode kao dopunskog dijagnostičkog sredstva u diferencijalnoj dijagnostici neurodegenerativnog parkinsonizma. Određivanjem FDG-PET karakterističnog obrasca regionalnog metabolizma glukoze kod IPB, MSA, PSP dobio bi se dodatni, merljiv kriterijum za diferencijalnu dijagnozu ovih sindroma i odabir pacijenata za buduća istraživanja i praćenje efekata novih terapijskih tretmana u lečenju ovih 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, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom vešću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati

doktorsku disertaciju dr Leposave Brajkovi i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 25.05.2017.g

lanovi Komisije:

Mentor:

Prof. dr Marina Svetel Akademik Prof dr Vladimir Kostić

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Prof. dr Elka Stefanova Komentor:

\_\_\_\_\_

Prof dr Dragana Šobi -Šaranović

\_\_\_\_\_

Doc. dr Branislava Radović

\_\_\_\_\_