

## НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На VII редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 12.05.2017. године, прихваћен је извештај ментора др Јасне Шапоњић, научног саветника Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду и др Павла Анђуса, редовног професора Биолошког факултета Универзитета у Београду, о урађеној докторској дисертацији **Катарине Б. Лазић**, истраживача сарадника Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ под насловом:

### **„Утицај опште анестезије на спавање у експерименталном моделу холинергичке неуропатологије Паркинсонове болести – могући ризици постоперативног опоравка“**

и одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу:

1. др Јасна Шапоњић, научни саветник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду, ментор;
2. др Павле Анђус, редовни професор, Биолошки факултет, Универзитет у Београду, ментор;
3. др Тихомир Илић, редовни професор, Медицински факултет ВМА, Универзитет одбране у Београду, члан;
4. др Сања Дацић, доцент, Биолошки факултет, Универзитет у Београду, члан;
5. др Јелена Петровић, научни сарадник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Наставно-научном већу подноси следећи

## ИЗВЕШТАЈ

### ОПШТИ ПОДАЦИ О ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Докторска дисертација **Катарине Б. Лазић**, истраживача сарадника Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ под насловом:

**„ Утицај опште анестезије на спавање у експерименталном моделу холинергичке неуропатологије Паркинсонове болести**

**- могући ризици постоперативног опоравка ”,**

написана је на 106 страна текста и садржи 29 слика и 2 табеле. Текст ове докторске дисертације се састоји од 7 поглавља и то: Увод (22 стране), Циљеви истраживања (1 страна), Материјал и методе (16 страна), Резултати (33 стране), Дискусија (9 страна), Закључци (3 стране) и Литература (15 страна).

Експериментални део ове докторске дисертације је урађен на Одељењу за неуробиологију, Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, у оквиру пројекта основних истраживања (ОИ 173022, 2011-2017) под називом „Неуробиологија спавања у старењу и болести – електроенцефалографски маркери и моделирање у процени поремећаја“, финансираног од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, под непосредним руководством др Јасне Шапоњић, научног саветника.

**Главни предмет** истраживања ове докторске дисертације је био истраживање утицаја кетамин/диазепамске и пентобарбиталске опште анестезије на електроенцефалографску (ЕЕГ) микроструктуру и образац дисања током анестезије, као и на архитектуру спавања, структуру прелазних стања, динамику епизода спавања и ЕЕГ микроструктуру свих основних фаза спавања након анестезије у експерименталном моделу холинергичке неуропатологије Паркинсонове болести (ПБ).

**Циљ** ове докторске дисертације је био испитивање утицаја кетамин/диазепамске и пентобарбиталске опште анестезије оперативног нивоа на ЕЕГ микроструктуру и респираторни образац у току анестезије, као и на спавање

након опште анестезије, са могућношћу примене ових резултата у процени ризика саме опште анестезије, као и ризика за постоперативни опоравак код: пацијената са тежим обликом Паркинсонове болести, која обухвата оштећење холинергичке трансмисије, других мултисистемских неуродегенеративних болести и геријатријских пацијената.

## АНАЛИЗА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

У Уводу своје докторске дисертације **Катарина Б. Лазих** је дала детаљан приказ савремених знања о сличностима и разликама механизма регулације спавања и опште анестезије, као и о важности утицаја опште анестезије на постоперативно спавање у целокупном постоперативном опоравку.

Посебан осврт је дат на могуће ризике опште анестезије код геријатријских пацијената и пацијената са недијагностикованом Паркинсоновом болешћу, као једној од најчешћих болести старења. Такође, дат је детаљан приказ о важности холинергичког система можданог стабла у регулацији спавања, као и у Паркинсоновој болести, као мултисистемској неуродегенеративној болести.

Поред тога, у Уводу ове докторске дисертације је дат детаљан осврт на механизме централне регулације дисања, као и на могуће механизме поремећаја дисања у току спавања.

Основни предмет истраживања ове докторске дисертације је био утицај кетамин/диазепамске и пентобарбиталске опште анестезије на ЕЕГ микроструктуру и образац дисања током анестезије, као и на архитектуру спавања, структуру прелазних стања, динамику и ЕЕГ микроструктуру свих основних фаза спавања након анестезије у експерименталном моделу холинергичке неуропатологије ПБ.

Селективна билатерална лезија једра *nucleus pedunculopontinus tegmentalis* (ППТ једро) код одраслих мушких пацова Wistar соја, одн. лезија главног извора таламо-кортикалне холинергичке инервације великог мозга, је представљала модел холинергичке неуропатологије Паркинсонове болести, тј. њен тежи облик или каснији стадијум.

Утицај два режима анестезије оперативног нивоа, различитих основних механизма деловања, на постоперативно спавање, је праћен укупно 6 дана након анестезије.

Основни **Циљ** ове докторске дисертације је био испитивање утицаја кетамин/диазепамске и пентобарбиталске опште анестезије оперативног нивоа на ЕЕГ микроструктуру и респираторни образац у току анестезије, као и на спавање након опште анестезије, са могућношћу примене ових резултата у процени ризика саме опште анестезије, као и ризика за постоперативни опоравак код: пацијената са тежим обликом Паркинсонове болести, која обухвата оштећење холинергичке трансмисије, других мултисистемских неуродегенеративних болести и геријатријских пацијената.

У складу са основним циљем истраживања ове докторске дисертације дефинисани су непосредни задаци:

Испитивање утицаја стабилне опште кетамин/диазепамске и пентобарбиталске анестезије на:

- респираторни образац и ЕЕГ микроструктуру моторне и сензомоторне коре за време опште анестезије оперативног нивоа код физиолошких контрола и пацова са билатералном лезијом ППТ једра.
- архитектуру спавања и ЕЕГ микроструктуру сензомоторне коре након анестезије код пацова са лезијом ППТ једра у поређењу са физиолошким контролама.
- поремећај РЕМ (REM) спавања у моторној кори након анестезије код физиолошких контрола и пацова са билатералном лезијом ППТ једра, анализом архитектуре спавања, структуре прелазних стања, динамике епизода и ЕЕГ микроструктуре свих основних фаза спавања.

У оквиру поглавља **Материјал и методе** детаљно су изложени и илустровани: експериментални протокол, експерименталне групе, оперативна процедура имплантације електрода за хронично регистровање спавања и билатералну ексцитотоксичну лезију ППТ једра, процедура регистровања спавања, процедура регистровања ЕЕГ активности и респираторних покрета у току опште анестезије стабилног оперативног нивоа, процедура припреме možданог ткива за хистохемијску идентификацију и квантификацију дефицита холинергичких неурона након билатералних ексцитотоксичних лезија ППТ једра, сви детаљи везани за анализу спавања, ЕЕГ анализу основних фаза у току спавања, анализу

респираторног сигнала, као и сви детаљи статистичке обраде експерименталних података.

У поглављу **Резултати** је најпре показано да, иако пентобарбиталска анестезија није изазвала значајне промене у ЕЕГ микроструктури моторне коре, време неопходно за успостављање стабилне пентобарбиталске анестезије оперативног нивоа је било значајно продужено код пацова са билатералном лезијом ППТ једра у односу на контролне пацове. Поред тога, стабилну пентобарбиталску анестезију оперативног нивоа је карактерисао искључиво еупнејични образац дисања. Наиме, ова анестезија је код пацова са билатералном лезијом ППТ једра довела до смањења броја стабилно продужених еупнејичних респираторних циклуса, услед продужења трајања експираторне фазе.

За разлику од пентобарбиталске анестезије, стабилна општа кетамин/диазепамска анестезија оперативног нивоа је изазвала озбиљан поремећај ЕЕГ микроструктуре и моторне и сензомоторне коре великог мозга. Ова анестезија је повећала амплитуде ниских ЕЕГ фреквентних опсега (делта и тета у сензомоторној кори, одн. делта релативна амплитуда у моторној кори), а смањила амплитуде виших ЕЕГ фреквентних опсега (сигма и бета у сензомоторној кори, одн. бета у моторној кори) у експерименталном моделу холинергичке неуропатологије ПБ. Такође, ова анестезија је далеко више утицала на респираторни образац у односу на пентобарбиталску анестезију код пацова са билатералном лезијом ППТ једра. Овај озбиљан поремећај респираторног обрасца се карактерисао повећањем броја апнеустичких брадишнеја/апнеја респираторних циклуса краћег трајања, услед скраћења обе фазе респираторног циклуса (инспиријум и експиријум). Поред овог карактеристичног поремећаја у респираторном обрасцу, кетамин/диазепамска анестезија је условила појаву уздаха, који су такође били скраћеног трајања услед скраћења обе фазе респираторног циклуса.

Резултати ове докторске дисертације су показали да су оба режима опште анестезије оперативног нивоа имала дуготрајне супримирајуће ефекте (од 48 сати до 6 дана након анестезије) на поремећај ЕЕГ микроструктуре НеРЕМ (NREM) фазе спавања у сензомоторној кори, који је био изазван самом лезијом ППТ једра: кетамин/диазепамска анестезија је супримирала повећане ЕЕГ бета и тета, док је

пентобарбиталска анестезија супримира повећане ЕЕГ сигма и тета релативне амплитуде.

За разлику од смањања ЕЕГ тета амплитуде у току НеРЕМ фазе спавања, обе анестезије су имале инверзан ефекат на тета амплитуду сензомоторне коре у току РЕМ фазе спавања, 6 дана након анестезије (повећање ЕЕГ тета амплитуде) у експерименталном моделу холинергичке неуропатологије ПБ.

Код физиолошких контрола након анестезије, ефекат кетамин/диазепамске анестезије се поред дуготрајног продужења РЕМ фазе спавања са већим тонусом мишића у моторној кори, услед повећања броја РЕМ1 епизода дужег трајања, исказао и као повећање броја свих прелазних стања. Поред тога, дуготрајан ефекат оба анестетика након анестезије се испољио као пораст броја прелаза будност/НеРЕМ/будност, као и будност/РЕМ/будност.

Иако је пентобарбиталска анестезија само краткотрајно продужила РЕМ1 фазу спавања у моторној кори код физиолошких контрола (48 сати након анестезије), ЕЕГ микроструктура ове фазе спавања је била дуготрајно измењена, тј. са повећаном тета и смањеном бета амплитудом. Поред тога обе анестезије су дуготрајно измениле ЕЕГ микроструктуру целокупне РЕМ фазе спавања (повећање делта и смањење бета релативних амплитуда), као и РЕМ фазе са атонијом (повећање делта релативне амплитуде).

Такође, оба режима анестезије су већ након 48 сати дуготрајно поништила измене у архитектури спавања, као и у динамици епизода свих фаза спавања у моторној кори, које су проузроковане самом лезијом ППТ једра. Пентобарбиталска анестезија је поништила ефекте лезије ППТ једра на структуру прелазних стања у моторној кори (смањење броја НеРЕМ/РЕМ/НеРЕМ прелаза), али је смањила и број прелаза будност/РЕМ/будност. Обе анестезије су поништиле ефекат лезије ППТ једра на ЕЕГ микроструктуру у току РЕМ спавања након анестезије (повећање лезијом смањене тета амплитуде).

У **Дискусији** добијених резултата **Катарина Б. Лазих** је показала познавање литературе везане за испитивану проблематику и указала на све значајне и нове доказе ове докторске дисертације са критичким освртом на резултате других

најновијих истраживања у овој научној области. Резултати ове докторске дисертације сугеришу кетамин/диазепамску анестезију као анестезију избора за увод у стабилну анестезију оперативног нивоа и за постоперативно НеРЕМ спавање код геријатријских пацијената и пацијената оболелих од Паркинсонове и Алцхајмерове болести. За разлику од ове анестезије, пентобарбиталска анестезија је анестезија избора за постоперативно РЕМ спавање, како у физиолошким условима, тако и у експерименталном моделу холинергичке неуропатологије Паркинсонове болести.

У поглављу **Закључци** јасно су сумирани резултати добијени у овом раду који указују на значај свих нових методолошких приступа који су омогућили добијање резултата, који представљају новине и дају веома важан допринос у истраживањима спавања.

У поглављу **Литература** наведене су **124** релевантне библиографске јединице, што указује да је кандидаткиња темељно и студиозно приступила изучавању проблематике докторске дисертације.

## БИБЛИОГРАФИЈА

### Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

#### Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Lazic K.**, Petrovic J., Ciric J., Kalauzi A., Saponjic J. (2015) Impact of anesthetic regimen on the respiratory pattern, EEG microstructure and sleep in the rat model of cholinergic Parkinson's disease neuropathology. *Neuroscience*, 304, 1-13. **M22**
2. **Lazic K.**, Petrovic J., Ciric J., Kalauzi A., Saponjic J. (2017). REM sleep disorder following general anesthesia in rats. *Physiology & Behavior*, 168, 41-54. **M22**

#### Б2. Поглавље у међународној монографији

1. Saponjic J., Petrovic J., Ciric J., **Lazic K.** Disorders of sleep and motor control during the impaired cholinergic innervation in rat – relevance to Parkinson's disease. In: Dorszewska J, Kozubski W, editors. *Challenges in Parkinson's Disease*. InTech Rijeka, Croatia; 2016, Ch 7, pp. 135-153. **M12**

#### Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Lazic K.**, Petrovic J., Ciric J., Kalauzi A., Saponjic J. Effect of pedunculopontine tegmental nucleus lesion on sleep-state related EEG. FENS Forum Abstr. 2012, 766. **M34**
2. **Lazic K.**, Petrovic J., Kalauzi A., Saponjic J. Surgical level of ketamine anesthesia induces EEG microstructure and respiratory pattern disturbances following pedunculopontine tegmental nucleus lesion in rat. FEPS Meeting 2014 August **M34**

27-30; Budapest, Hungary, pp. 148-149.

**Б4. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја**

1. **Lazić K.**, Petrović J., Kalauzi A., Šaponjić J. Different levels of ketamine anesthesia following the lesion of pedunculo-pontine tegmental nucleus in rat. VI Kongres Društva za neuronauke Srbije, 2013 Nov 14-16; Beograd, Srbija, str. 80. **M64**
2. **Lazić K.**, Kalauzi A., Petrović J., Ćirić J., Šaponjić J. Respiratory pattern and EEG microstructure disorders at surgical level of ketamine anesthesia during pontine cholinergic neuronal loss in rat. 3rd Congress of physiological sciences of Serbia with international participation, 29.10.-31.10.2014., Beograd, Srbija, str. 132. **M64**



## МИШЉЕЊЕ И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Катарине Б. Лазих** под насловом „Утицај опште анестезије на спавање у експерименталном моделу холинергичке неуропатологије Паркинсонове болести – могући ризици постоперативног опоравка“, сматра да је истраживање у оквиру дисертације засновано на савременим сазнањима, новој методологији и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су прегледни, јасни, веома добро и критички продискутовани и представљају значајан допринос у истраживању спавања као понашања, а посебно као неуропатолошког маркера. Резултати истраживања ове докторске дисертације публиковани су у 2 рада у међународним часописима, у једном поглављу у међународној монографији, и презентовани су у форми саопштења на 2 међународна и 2 домаћа научна скупа.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати Извештај о урађеној докторској дисертацији **Катарине Б. Лазих**, и овај рад узме као основ за јавну одбрану и стицање звања доктора биолошких наука.

У Београду, 20. 06. 2017. год.

### КОМИСИЈА:

---

Др Јасна Шапоњић, научни саветник,  
Институт за биолошка истраживања „Синиша  
Станковић“, Универзитет у Београду

---

Др Павле Анђус, редовни професор,  
Биолошки факултет, Универзитет у Београду

---

Др Тихомир Илић, редовни професор,  
Медицински факултет ВМА, Универзитет  
одбране у Београду

---

Др Сања Дацић, доцент, Биолошки факултет,  
Универзитет у Београду

---

Др Јелена Петровић, научни сарадник,  
Институт за биолошка истраживања „Синиша  
Станковић“, Универзитет у Београду