

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 13.06. 2016. godine, broj 5940/5 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Dugoročno praćenje motornih i nemotornih simptoma u Parkinsonovoj bolesti”

kandidata mr dr Mirjane Petrović, zaposlene u Klinici za neurologiju Kliničkog Centra u Kragujevcu, kao lekar specijalista neurologije. Mentor je Prof. dr Elka Stefanova.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Akademik Prof dr Vladimir S. Kostić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Doc. dr Nataša Dragašević Mišković, Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu
3. Prof dr Nadežda Čovičković Šternić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, u penziji

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Mirjane Petrović napisana je na 103 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, metod istraživanja, rezultati, diskusija, zaključci i

literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 16 tabela i 5 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji, spisak skraćenica korišćenih u tekstu i prilog sa skalama i testovima koji su primenjeni tokom istraživanja.

U **uvodu** su prikazana aktuelna saznanja o etiopatogenezi Parkinsonove bolesti (PB), kao drugog po učestalosti neurodegenerativnog oboljenja odmah iza Alchajmerove bolesti i najčešćeg oblika parkinsonizma; kao i aktuelna saznanja o heterogenosti kliničkog ispoljavanja i kliničkim formama PB u smislu potrebe shvatanja različitosti toka i progresije ovog oboljenja.

Takođe je ukazano na kliničke manifestacije bolesti kako motorne kardinalne simptome tako i na brojne nemotorne simptome koji predstavljaju značajan i sastavni deo kliničke slike PB čije je ispoljavanje moguće kako na početku tako i tokom daljeg trajanja bolesti, a da pri tome često ostaju ne prepoznati, zanemareni i bez adekvatne terapije. Posebno je ukazano na najčešće nemotorne manifestacije u vidu poremećaja raspoloženja i ponašanja i to apatije, depresije, anksioznosti i različitog stepena kognitivnog deficita sve do nivoa demencije čiji je nesumnjiv uticaj na kvalitet života i stepen onesposobljenosti pacijenata sa PB.

Imajući u vidu progresivan tok PB predloženo je da uprkos brojnim naporima shvatanja patofiziologije PB mnogi aspekti kada govorimo o toku i prognozi bolesti i dalje ostaju nerazjašnjeni. Pri čemu PB nije sama po sebi fatalna bolest ali je životni vek pacijenata skraćen prevashodno zbog komplikacija koje nastaju tokom trajanja bolesti (zagrcnjavanje i gušenje, pneumonija, padovi i povređivanja) i posledičnim komorbiditetima i smrtnim ishodom.

Ciljevi rada su precizno definisani. Ciljevi doktorske teze i sprovedenog istraživanja podrazumevali su utvrđivanje stepena progresije motornih simptoma bolesti u petogodišnjem periodu praćenja u zavisnosti od kliničke forme bolesti i njihov značaj na stepen onesposobljenosti i kvalitet života kao i nastanak komplikacija u zavisnosti od samog toka bolesti i dugotrajne primene terapije. Takođe utvrđivanje ispoljavanja nemotornih simptoma bolesti u petogodišnjem periodu praćenja i utvrđivanje stepena učestalosti i vrste nemotornih simptoma, njihovu detekciju u zavisnosti od godina života pacijenta, dužine trajanja bolesti, kliničke forme bolesti i primenjene terapije kao i utvrđivanje njihove korelacije sa motornim simptomima bolesti i njihov značaj kada je u pitanju stepen onesposobljenosti i kvalitet života pacijenata uz svakako utvrđivanje njihovog značaja u pogledu terapijskog rešavanja.

U poglavlju **Bolesnici i metode** navedeno je da sprovedeno istraživanje podrazumeva dugoročno praćenje kliničkog uzorka od 360 pacijenata sa dijagnozom PB postavljene na osnovu kriterijuma UK Parkinson disease Society Brain Bank Kriterija koji su ambulantno i/ili hospitalno lečeni u Klinici za neurologiju KC Srbije u Beogradu i Klinici za neurologiju, KC Kragujevac u Kragujevcu u periodu od 01.01.2004. do 31.12. 2008. godine (baseline) i sa praćenjem toka bolesti, redovnim kontrolisanjem i lečenjem istih u narednom petogodišnjem intervalu i sa follow-up periodom longitudinalnog praćenja u periodu od 01.01.2009. do 31.12.2013.godine.

Detaljno je prikazana metodologija rada: 1) klinička procena PB u praćenoj kliničkoj populaciji koja je podrazumevala je primenu Unifikovane skale za procenu Parkinsonove bolesti (UPDRS) uz utvrđivanje stadijuma bolesti primenom Hoehn i Yahr (HiY) Modifikovane skale koja je inkorporirana u UPDRS skor; 2) bihevioralna procena pacijenata sa PB sa primenom Hamiltonove skale za procenu anksioznosti i Hamiltonove skale za procenu depresivnosti, Marinove skale apatije, kao i Neuropsihijatrijskog upitnika; 3) kognitivna procena pacijenata sa PB sa primenjenom standardnom i proširenom formom Mini- Mental testa (MMSE) i Kliničkom skalom za procenu demencije.

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 365 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovim istaživanjem utvrđena je progresija motornih simptoma bolesti tokom petogodišnjeg praćenja sa statistički značajnim povećanjem skora na nivou svih delova kao i ukupnom UPDRS skor; pri čemu je naročito povećanje skora upravo na nivou motornog dela ove skale (UPDRS III) ali i na nivou celokupnog skora skale.

Utvrdjivanje stepena težine kliničke slike PB u ispitanoj kohorti, odnosno utvrđivanje stadijuma bolesti obavljen je primenom Hoehn i Yahr- ove modifikovane podele Parkinsonove bolesti na stadijume sa utvđenom bržom progresijom u prvom HiY stadijumu bolesti (posle pet godina praćenja samo je jedan pacijent ostao u ovom stadijumu bolesti) dok je progresija u

ostalim HiY stadijumima sporija. Ovakvim praćenjem u ispitanoj kohorti nakon pet godina je statistički značajno manji broj pacijenata u prvom HiY stadijumu PB, bez statistički značajne razlike u broju kada govorimo o drugom odnosno trećem HiY stadijumu, dok je statistički značajno veći broj pacijenata nakon pet godina u četvrtom HiY stadijumu, dok iako veći broj pacijenata u petom HiY stadijumu PB je ipak bez statistički značajne razlike.

Praćenjem nemotornih simptoma PB nakon pet godina praćenja ukazano je na apatiju i depresiju kao najčešće poremećaje raspoloženja čija je zastupljenost približno ista, uz potom anksioznost koja je ipak prisutna kod manjeg broja praćenih pacijenata. U petogodišnjem periodu na ovakav način je utvrđena statistički značajno manja zastupljenost apatije u odnosu na početak ispitivanja, dok je i zastupljenost depresije i anksioznosti manja ali bez statističke značajnosti u odnosu na početak praćenja dok je težina kliničkog ispoljavanja nakon pet godina praćenja značajno izraženija. Neuropsihijatrijskim upitnikom koji je formiran tako da se podaci dobijaju primarno od strane negovatelja je takođe ukazano da su depresija, apatija i anksioznost najčešći poremećaji raspoloženja u praćenoj kohorti, pri čemu je na ovakav način dobijen rezultat ukazao na anksioznost kao najčešći poremećaj raspoloženja i to praktično bez promene u odnosu na početak i petogodišnji period praćenja (73,3% odnosno nakon pet godina u 73,42% ispitanе kohorte). Kada su depresija odnosno apatija u pitanju koje slede po svojoj učestalosti uz manji broj pacijenata sa ovim poremećajem nego na početku ispitivanja pri čemu je ta razlika bez statističke značajnosti u slučaju depresije, od početnih 55,85% do 42,79% ispitanе kliničke populacije, odnosno kada je apatija u pitanju od početnih 51,57% do 29,75% ukupne praćene populacije pacijenata sa PB što predstavlja statistički značajnu razliku. Neuropsihijatrijskim upitnikom verifikovana je i značajna zastupljenost poremećaja spavanja prisutna u nešto više od polovine pacijenata (120 pacijenata odnosno 54,05% nakon pet godina što svakako minimalna razlika u odnosu na početnu zastupljenost ovih poremećaja koja je utvrđena u 50% celokupne populacije pacijenata sa PB).

Primena MMSE testa ukazala je na smanjenje u broju pacijenata bez kognitivnog deficita ali bez statističke značajnosti u razlici, a uz takođe manji broj pacijenata sa Blagim kognitivnim poremećajem koji je tokom petogodišnjeg praćenja bez statistički značajne razlike. Primena ovog testa ukazala je na procentualno veću zastupljenost demencije u pacijenata sa PB nakon pet godina praćenja ali bez bitne razlike u odnosu na početak praćenja pri čemu nema bitne razlike kada govorimo o blagoj odnosno umerenoj demenciji, dok je kada govorimo o teškoj demenciji

značajno veći broj pacijenata nakon pet godina praćenja sa ovim stepenom kognitivnog deficita. Uz utvrđenu predikciju nižeg MMSE skora (ukazuje na kognitivni deficit) sa starijom životnom dobi, nižim nivoom obrazovanja i lošijim UPDRS III skorom (ukazuje na teži stepen motorne onesposobljenosti). Primenom Kliničke skale za procenu demencije nakon petogodišnjeg praćenja 20,20% (45 pacijenata) kliničke populacije ima kognitivni deficit nivoa demencije što je statistički značajno veći broj nego na početku praćenja pri čemu i dalje najveći deo ove grupe pacijenata čini blaga, a značajno manje umerena i teška forma demencije.

Smrtnost u ispitanoj populaciji pacijenata sa PB iznosi 29,17%, pri čemu je utvrđena prosečna starost umrlih pacijenata sa PB $75,14 \pm 7,25$ godina, dok je dužina trajanja bolesti u ovom delu ispitanke kliničke populacije $11,75 \pm 4,89$ godina.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Većina dosadašnjih istraživanja ukazuje na nešto veću učestalost oboljevanja muškaraca (1.5 veći rizik od PB je kod osoba muškog pola), i taj odnos muškaraca i žena obolelih od PB kreće se uglavnom 3:2, tako da je i u našoj praćenoj populaciji pacijenata sa PB zastupljenost muškaraca veća i tokom celokupnog istraživanja (baseline/follow-up) je gotovo bez ikakve promene (Poewe W., 2006).

Očekivana progresija motornih simptoma sa trajanjem PB tokom petogodišnjeg praćenja je u skladu sa najvećim brojem dosadašnjih istraživanja (DATATOP studija, 1989.; Luis i saradnici, 2012.). Takođe je utvrđena brža progresija bolesti tokom pet godina praćenja kod pacijenata u prvom HiY stadijumu PB koji su ovom vremenskom periodu najvećim delom prema težini ispoljavanja prešli u drugi HiY stadijum bolesti i ipak sporija progresija težih HiY stadijuma PB, tako da su ovako dobijeni rezultati u skladu sa većinom do sada objavljenih praćenja pacijenata sa PB, odnosno sa time da je više studija koje su ukazale da progresija motornih simptoma PB nije linearna tokom trajanja same bolesti i da je progresija značajno brža u početnim stadijumima bolesti (HiY stadijumima 1-2) i da sa trajanjem bolesti postaje sporija (HiY stadijumi 3-5).

Praćenje nemotornih simptoma u našoj kohorti tokom pet godina ukazuje na povećanu zastupljenost ovih simptoma sa trajanjem bolesti i njihov sve veći značaj i negativni uticaj na funkcionalnost pacijenata i stepen njihove onesposobljenosti. Ovako dobijeni rezultati u skladu sa većinom do sada objavljenih praćenja pacijenata sa PB, pri čemu nemotorne manifestacije u

uznapredovalo PB ne moraju da dominiraju kliničkom slikom ali zajedno sa motornim simptomima i motornim komplikacijama bolesti u značajnoj meri dovode do onesposobljenosti i uzrokuju potrebu za stalnom negom i pomoći pacijentu. Kao i u većini dosadašnjih praćenja pacijenata sa PB i u našoj kohorti su najčešći poremećaji raspoloženja apatija i depresija, kao i anksioznost (Aarsland D et al., 1999; PRIAMO studija, 2008; Ruiping X et al., 2012).

Očekivana progresija kognitivnog deficita u ispitanjoj populaciji pacijenata sa povećanjem prevalence demencije nakon pet godina praćenja i naročito povećanjem broja pacijenata sa teškom demencijom uz utvrđen stepen značajne korelacije kognitivnog deficita sa nivoom obrazovanja, godinama života, poremećajem raspoloženja u vidu apatije, lošijim UPDRS (III) motornim skorom. Naši rezultati su u skladu sa dosadašnjim praćenjima koja ukazuju da su pacijenti sa PB su u 6x većem riziku za razvoj demencije u odnosu na zdravu populaciju iste životne dobi odnosno da 40-50% pacijenata sa PB ima šansu da razvije demenciju u bilo kom stadijumu bolesti, i skorija istraživanja ukazuju da se prevalenca demencije u pacijenata sa PB kreće u rasponu od 24-31% (Aarsland D et al., 2005; Burn DJ et al., 2006; Buter TC et al., 2008).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. **Mirjana Petrovic**, Elka Stefanova, Ljubomir Žiropadja, Tanja Stojkovic, Vladimir S. Kostic. Neuropsychiatric symptoms in Serbian patients with Parkinson's disease. Journal of the Neurological Sciences 367 (2016); 342-346. Article reference: JNS14619. DOI information: 10.1016/j.jns.2016.06.027.
2. Elka Stefanova, Ljubomir Ziropadja, **Mirjana Petrovic**, Tanja Stojkovic and Vladimir Kostic. Screening for Anxiety Symptoms in Parkinson Disease: A Cross- Sectional Study. J Geriatr Psychiatry Neurol 2013; 26 (1): 34- 40.
3. Lj. Ziropadja, E.Stefanova, **M.Petrovic**, T.Stojkovic, V.S.Kostic. Apathy and depression in Parkinson's disease: The Belgrade PD study report. Parkinsonism and Related Disorders 18 (2012): 339- 342.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Veliko je interesovanje i potreba za sprovođenjem istraživanja u vidu dugoročnog praćenja motornih i nemotornih simptoma u pacijenata sa PB iz razloga stvaranja uvida u brzinu i način progresije pojedinačnih kako motornih tako i nemotornih manifestacija PB kao i njihovoj međusobnoj korelaciji, a sve sa ciljem shvatanja potreba pacijenata za rešavanjem problema vezanih za ispoljavanje ovih simptoma ali i razmatranja različitih načina i uspešnosti njihovog lečenja i poboljšanja kvaliteta života pacijenata sa Parkinsonovom bolešću.

Doktorska disertacija **„Dugoročno praćenje motornih i nemotornih simptoma u Parkinsonovoj bolesti”** dr Mirjane Petrović predstavlja originalni naučni doprinos boljem shvatanju potreba pacijenata za rešavanjem problema vezanih za ispoljavanje motornih i nemotornih simptoma ali i razmatranju različitih načina i uspešnosti njihovog lečenja i poboljšanja kvaliteta života pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, jer u ispitanoj kliničkoj populaciji pacijenata upravo analiziraju pored motornih i nemotorne manifestacije Parkinsonove bolesti u petogodišnjem periodu praćenja utvrđujući pojedinačnu zastupljenost i progresiju simptoma bolesti, njihov uticaj na kvalitet života pacijenata i shvatanje potrebe njihovog lečenja čineći ga podjednako važnim kao što je i lečenje motornih tzv.kardinalnih simptoma 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 veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Mirjane Petrović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 17.06.2016.

Članovi Komisije:

Akademik Prof dr Vladimir S. Kostić

Doc. dr Nataša Dragašević Mišković

Prof. dr Nadežda Čovičković Šternić

Mentor:

Prof. dr Elka Stefanova
