

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 1.12.2016. godine, broj 5940/8, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Korelacija nalaza transkranijalnog ultrazvu nog pregleda cerebralnih arterija i klini ke slike kod osoba sa epizodi nim primarnim glavoboljama“

kandidata dr Ane Podgorac, zaposlene u Institutu za mentalno zdravlje u Beogradu. Mentor je Doc. Dr Jasna Zidverc-Trajkovi , a komentor Akademik Dušica Le i Toševski.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Akademik Vladimir S. Kosti , redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. Dr Nadežda ovi kovi -Šterni , redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, u penziji
3. Prof. Dr Svetlana Simi , redovni 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 slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Ane Podgorac je na ukupno 122 strane i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, metod istraživanja, rezultati istraživanja, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 77 tabela i pet grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** su definisane epizodi ne glavobolje i naj eš i tipovi epizodi nih primarnih glavobolja. Detaljno je predstavljena klasifikacija epizodi nih primarnih glavobolja prema elementima klini ke slike. Na adekvatan na in je i u potpunosti opisan ultrazvu ni pregled cerebralnih arterija mozga primenom transkranijalnog Doplera uklju uju i indikacije i mogu nosti ovog dijagnosti kog postupka. Posebno su opisani dijagnosti ki postupci kojima

se primenom transkranijalnog Doplera procenjuje cerebralna hemodinamika, vaskularna rezerva mozga i emboligeni potencijal. Tako e su detaljno prikazana dosadašnja saznanja o epidemiologiji i klini koj prezentaciji epizodi nih primarnih glavobolja, o pretpostavljenom patofiziološkom zna aju stanja krvnih sudova mozga procenjivanog ultrazvukom i drugim dijagnosti kim postupcima. Predstavljani su i zaklju ci dosadašnjih istraživanja o cerebralnoj hemodinamici, vaskularnoj rezervi i emboligenom potencijalu kod osoba sa primarnim glavoboljama.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od pore enja elemenata klini ke slike naj eš ih epizodi nih primarnih glavobolja kod pacijenata koji se le e u Centru za glavobolje i dijagnosti kih kriterijuma MKG za epizodi ne primarne glavobolje, pore enja hemodinamskih parametara – SBP i IP kod razli itih tipova epizodi nih primarnih glavobolja u korelaciji sa klini kom slikom, pore enja funkcionalne rezerve arterija mozga merene BHI kod razli itih tipova epizodi nih primarnih glavobolja u korelaciji sa klini kom slikom, pore enja emboligenog potencijala – detekcija MES i nalaz TCD - bubble testa kod razli itih tipova epizodi nih primarnih glavobolja u korelaciji sa klini kom slikom i pore enja razli itih tipova epizodi nih primarnih glavobolja prema elementima klini ke slike, hemodinamskim parametrima, funkcionalnoj rezervi arterija mozga i emboligenom potencijalu.

U poglavlju **metodologija** opisan je protokol istraživanja sprovedenog u Klinici za neurologiju KCS. Detaljno su navedeni kriterijumi za uklju enje u studiju, kao i kriterijumi za isklju enje iz studije, te precizno definisane grupe ispitanika. Detaljno je predstavljena tehnika osnovnog transkranijalnog Dopler pregleda moždanih arterija i drugih, na ovom metodu zasnovanih dijagnosti kih testova. Posebno su opisani svi beleženi elementi klini ke slike, kao i hemodinamski parametri, odnosni elementi nalaza transkranijalnog ultrazvu nog pregleda cerebralnih arterija, formule i principi skorovanja dobijenih nalaza. Posebno su opisani statisti ki postupci koriš eni pri obradi podataka. Ovo istraživanje je dobilo odobrenje za izvo enje od strane Eti kog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i ra eno je prema principima dobre nau ne prakse Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uklju enja 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 260 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Analizom elemenata kliničke slike ispitivanih pacijenata sa glavoboljom pokazano je da oni odgovaraju dijagnostičkim kriterijumima MKG, podržavaju i njihovu validnost za razlikovanje pojedinih tipova primarnih glavobolja i dokazuju i da su ispitanici pravilno dijagnostikovani. Pokazano je da su tipovi ne migrenske osobine kod pacijenata koji se leče u Centru za glavobolje zastupljenije u grupi migrene bez aure u odnosu na grupu migrene sa aurem, što ukazuje na to da se u Centru za glavobolje, koji funkcioniše u okviru ustanove tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite, javljaju pacijenti sa epizodnom formom migrene bez aure. Ijaki su napadi veoma onesposobljavajući, odnosno, u kojima su sve osobine glavobolje veoma izražene. Pokazano je da se kod četvrtine pacijenata sa klaster glavoboljom, javlja bar jedan tipičan migrenski fenomen. Pokazano je i da su kod osoba sa klaster glavoboljom najčešći migrenski fenomeni mučnina ili povraćanje, prisutni kod 18,1% ispitanika, a zatim obostrana fotofobija prisutna kod 12,3% bolesnika, fonofobija koju je imalo 5,2% ispitanika i osmofobija registrovana kod 0,6% bolesnika, dok je aura imalo 2,6% bolesnika. U korelaciji sa dijagnostičkim kriterijumima MKG, pokazano je da osnovne kliničke razlike između migrene i klaster glavobolje, kao što su trajanje napada, lateralizacija bola i priroda udruženih fenomena, ostaju korisni pokazatelji u postavljanju ispravne dijagnoze.

Analizom interiktalnih vrednosti hemodinamskih parametara SBP i IP, merenih nad svim arterijama Willisovog poligona, za sva tri tipa ispitivanih epizoda njihove glavobolje, pokazano je da je cerebralni protok kod svih ispitanika u okvirima referentnih vrednosti za zdravu populaciju. Kod osoba sa migrenom, sa i bez aure, pokazano je da se interiktalno održava relativno povećanje obima protoka u zadnjoj moždanoj arteriji i relativno povećanje protoka u prednjoj moždanoj arteriji, pri čemu relativno povećanje protoka u prednjoj moždanoj arteriji korelira sa zastupljenošću udruženih migrenskih fenomena. Utvrđena je povezanost uestalosti napada glavobolja i rezistencije arteriola u smislu da kod osoba sa migrenom sa povećanjem uestalosti napada opada relativno povećana rezistencija arteriola, a kod osoba sa GTT sa povećanjem uestalosti glavobolje rezistencija arteriola raste. U grupi ispitanika sa klaster glavoboljom, sa dužim trajanjem klaster perioda, promene cerebralnog protoka se održavaju i potenciraju, tako da se izvestan poremećaj distribucije cerebralnog

protoka u vidu relativne vazodilatacije sa posledicnim padom srednjih brzina protoka održava i van bolnog perioda.

Pri proceni funkcionalne rezerve arterija mozga pokazana je da su vrednosti BHI povišene kod osoba sa migrenom sa aure u odnosu na osobe sa epizodnim formama migrene bez aure, glavobolje tenzionog tipa i klaster glavobolje, kao i u odnosu na zdrave kontrole. Na ovaj način pokazano je da je funkcionalna rezerva kod epizodnih formi primarnih glavobolja ovisna, pa čak i povećana kod osoba sa migrenom sa aure. Takođe, utvrđeno je i da postoji pozitivna povezanost između funkcionalne rezerve arteriola mozga i intenziteta bola kod osoba sa migrenom sa aure.

Detekcija mikroembolijskih signala i test sa vazдушnim mehurićima, kao posebni dijagnostički testovi, primenjivani su u cilju procene emboligenog potencijala ispitanika. Pozitivan nalaz mikroembolijskih signala isključivo kod osoba sa migrenom sa aure i značajno veća uestalost pozitivnog nalaza desno-levog šanta u istoj grupi, ukazuje da je kod osoba sa migrenom sa aure emboligeni potencijal veći i u odnosu na druge epizodne primarne glavobolje. U korelaciji ovih nalaza sa elementima kliničke slike pokazano je da je nalaz desno-levog šanta u pozitivnoj korelaciji sa prisustvom pogoršanja bola pri fizičkom naporu. Pokazano je da su ispitanici sa migrenom sa aure koji su imali pozitivan nalaz mikroembolijskih signala bili stariji u vreme pojave prve glavobolje, da je njihova aura trajala duže i da je već obuhvatala poremećaje viših kortikalnih funkcija. U grupi ispitanika sa migrenom bez aure nalaz desno-levog šanta je bio u pozitivnoj korelaciji sa mesečnom uestalosti napada i pulsirajućim kvalitetom bola.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Ne postoje podaci o do sada sprovedenom ispitivanju kojim su primenom transkranijalnog Doplera istovremeno obuhvaćena sva tri najprevalentnija tipa primarnih glavobolja. Do sada sprovedenim TCD istraživanjima ispitivani su najčešće jedan do dva tipa primarnih glavobolja primenom pojedinačnih TCD tehnika, dok je ovom studijom u svim grupama sprovedeno sveobuhvatno sagledavanje cerebralne hemodinamike izvođenjem standardnog TCD pregleda, merenjem vazomotorne reaktivnosti, detektovanjem mikroembolijskih signala i desno-levog šanta (Vernieri i sar., 2008, Arjona i sar., 2007, Silvestrini i sar., 2004, Rosengarten i sar., 2003, Tahooni i sar., 2013, Chambers i sar., 2013).

Odnos broja pacijenata u okviru pojedinih grupa primarnih glavobolja u ovom istraživanju sprovedenom u Centru za glavobolje Klinike za neurologiju KCS, koji funkcioniše u okviru ustanove tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite, druga je u odnosu na onaj koji postoji u opštoj populaciji, odgovara zastupljenosti pojedinih entiteta primarnih glavobolja u drugim specijalizovanim centrima za glavobolje (Jensen i sar., 2008, Göbel i sar., 2007, Evers i sar., 2007). U skladu sa podacima u literaturi je rezultat da je u ispitivanoj grupi sa migrenom sa aurom trećina ispitanika imala i migrenu bez aure (Rasmussen i sar., 1992). Analizom elemenata kliničke slike pojedinih tipova primarnih glavobolja pokazano je da se kod svakog četvrtog pacijenta sa klaster glavoboljom tokom svakog napada glavobolje javlja i barem jedan migrenski fenomen. Slični rezultati dobijeni su i u drugim studijama (Gaul i sar., 2012).

U svim ispitivanim grupama dobijene su normalne vrednosti SBP i IP za sve arterije Willisovog poligona. Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima drugih istraživanja (Abernathy i sar., 1994, Kastrup i sar., 1998, Arjona i sar., 2007). Utvrđena povezanost uestalosti napada glavobolja i rezistencije arteriola u smislu da kod osoba sa migrenom sa povećanjem uestalosti napada opada relativno povećana rezistencija arteriola u skladu je sa podacima koji postoje u literaturi (Lee i sar., 2016).

Podataka o poretku vazomotorne reaktivnosti, izmerene interiktalno, kod obolelih od primarnih glavobolja nema. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je BHI povišen kod osoba sa migrenom sa aurom u odnosu na osobe sa epizodnim formama migrene bez aure, glavobolje tenzionog tipa i klaster glavobolje, kao i u odnosu na zdrave kontrole. Ovim rezultatima potvrđeni su rezultati prethodnih studija kojima je pokazana povećana cerebrovaskularna reaktivnost isključivo kod osoba sa migrenom sa aurom u poretku sa migrenom bez aure (Vernieri i sar., 2008). Dobijeni rezultati nisu podržali saopštenja o povećanoj vazomotornoj reaktivnosti kod osoba sa migrenom bez aure (Dora i sar., 2002, Wallasch i sar., 2011). Povećana uestalost pozitivnog TCD-bubble testa u grupi osoba sa migrenom sa aurom i njegova uestalost u grupama drugih tipova glavobolja koja se ne razlikuje od uestalosti zabeležene u kontrolnoj grupi nalaz je koji odgovara rezultatima drugih istraživanja (Moaref i sar., 2009, Schwedt i sar., 2008, Koppen i sar., 2016). Prethodna saopštenja povećane uestalosti desno-levog šanta kod osoba sa klaster glavoboljom, nisu potvrđena našim istraživanjem (Finocchi i sar., 2004, Dalla Volta i sar., 2005, Amaral i sar., 2010). Podaci o detekciji mikroembolijskih signala kod osoba sa primarnim glavoboljama ograničeni su na prikaz slušaja i jednu studiju izvedenu u grupi ispitanika sa migrenom sa

aurom. Rezultat ovog istraživanja u kome su mikroembolijski signali detektovani samo kod osoba sa migrenom sa aurom, i zaključak o povezanom emboligenom potencijalu kod ovih bolesnika, iako posredno, u skladu je sa rezultatima drugih istraživanja o postojanju hiperintenzivnih lezija, najverovatnije vaskularne etiologije, lokalizovanih u moždanim regionima zadnje lobanjske jame kod osoba sa migrenom sa aurom (Kruit i sar., 2010).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Zidverc-Trajkovic Jasna J, Podgorac Ana Lj, Radojicic Aleksandra P, Sternic Nadezda M (2013) **Migraine-Like Accompanying Features in Patients With Cluster Headache. How Important Are They?**, Headache (2013) 53;9:1464-9

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Korelacija nalaza transkranijalnog ultrazvučnog pregleda cerebralnih arterija i kliničke slike kod osoba sa epizodnim primarnim glavoboljama“ dr Ane Podgorac, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju međusobnog odnosa epizodnih primarnih glavobolja.

Ukazuju i na kliničke specifičnosti, razlike i preklapanja, koja postoje u okviru već dobro definisanih entiteta, ovim istraživanjem potkrepljen je stav pojedinih autora da su sve primarne glavobolje deo jednog istog kliničkog spektra. Zaključci izvedeni iz korelacije elemenata kliničke slike i ultrazvučnih parametara, analizom pojedinačnih kliničkih korelata doprinose potpunijem razumevanju patofiziologije primarnih glavobolja. Hemodinamski parametri, funkcionalna rezerva krvnih sudova mozga i emboligeni potencijal, procenjeni interiktalno metodama transkranijalnog Dopplera, razlikuju se između grupa pacijenata sa pojedinim tipovima epizodnih primarnih glavobolja, kao i unutar pojedinih tipova primarnih glavobolja zavisno od kliničke prezentacije. Posebno treba izdvojiti zaključke dobijene ispitivanjem pacijenata sa migrenom sa aurom, kod kojih je, po prvi put u poređenju sa drugim tipovima primarnih glavobolja analizirana vazomotorna reaktivnost i emboligeni potencijal. Novodobijeni rezultat povezanosti pozitivnog nalaza detekcije mikroembolijskih signala, uz rezultat kojim se potvrđuju rezultati drugih istraživanja o povezanosti desno-levog šanta, zbirno ukazuje na povezan emboligeni potencijal na osnovu koga se zaključuje da kod ovih pacijenata ispitivanje moždane cirkulacije podrazumeva obavezni deo kliničke procene.

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 i zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veće u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Ane Podgorac i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 19.12.2016.

Članovi Komisije:

Akademik Vladimir S. Kostić

Prof. dr Nadežda Čović -Šterni

Prof. dr Svetlana Simić

Mentor:

Doc. dr Jasna Zidverc-Trajković

Komentor:

Akademik Dušica Lečić Toševski
