

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Izveštaj o ispunjenosti uslova i ocena opravdanosti predloga teme za izradu doktorske disertacije

„PROCENA KOGNITIVNOG STATUSA KOD BOLESNIKA SA RAZLIČITIM KLINIČKIM FENOTIPOVIMA MULTIPLE SKLEROZE”

Kandidat: Dr. Jelena Dačković, mr sci med

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu od 17.11.2011. godine imenovana je Komisija za ocenu podobnosti prijavljene doktorske disertacije **“PROCENA KOGNITIVNOG STATUSA KOD BOLESNIKA SA RAZLIČITIM KLINIČKIM FENOTIPOVIMA MULTIPLE SKLEROZE ”** kandidata dr. Jelene Dačković, u sastavu:

- 1. Akademik Prof. dr Vladimir Kostić**
- 2. Prof. dr Elka Stefanova**
- 3. Prof. dr Gordana Očić, profesor u**

Mentor: Prof. dr Jelena Drulović

Na osnovu analize priložene dokumentacije u vezi sa temom predložene doktorske disertacije, nakon razgovora sa kandidatom, a prema kriterijumima za procenu podobnosti teme, članovi Komisije podnose Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. Podaci o kandidatu:

B.

Jelena R. Dačković rođena je 1971. godine u Beogradu. Završila je Matematičku gimnaziju „Veljko Vlahović“. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu završila je 1997. godine sa prosečnom ocenom 9.36. Specijalistički ispit iz neurologije položila je 2003. godine. Na Institutu za neurologiju KCS zaposlena je od 2000. godine. Radila je na Odeljenju za kognitivne i bihevioralne poremećaje u periodu od 2003.-2010.godine. Na Odeljenju za multiplu sklerozu i demijelizacione bolesti radi od 2010.godine. Oblast od interesa: imunski posredovane bolesti centralnog nervnog sistema, multipla skleroza, Hashimoto encefalopatija, kognitivni i bihevioralni poremećaji kod bolesnika sa imunski posredovanim bolestima centralnog nervnog sistema. Na Medicinskom fakultetu u Beogradu odbranila je magistarsku tezu pod nazivom "Egzekutivne funkcije kod bolesnika sa supkortikalnom ishemijskom vaskularnom bolešću"- mentor Prof Dr Gordana Očić, komentor Prof Dr Tatjana Stošć Opinčal. Član je Lekarske komore Srbije, Srpskog lekarskog društva, Evropske federacije neuroloških društava (EFNS) i Svetske federacije neurologa (WFN).

B. Spisak publikovanih radova kandidata objavljenih u celini

1. Mijajlovic M, Mirkovic M, Dackovic J, Zidverc-Trajkovic J, Sternic N. Clinical manifestations, diagnostic criteria and therapy of Hashimoto's encephalopathy: report of two cases. J Neurol Sci 2010;288:194-6.
2. Keckarevic-Markovic M, Milic-Rasic V, Mladenovic J, Dackovic J, Kecmanovic M, Keckarevic D, et al. Mutational analysis of GJB1, MPZ, PMP22, EGR2, and LITAF/SIMPLE in Serbian Charcot-Marie-Tooth patients. J Peripher Nerv Syst 2009;14:125-36.
3. Dacković J, Keckarević-Marković M, Komazec Z, Rakocević-Stojanović V, Lavrnić D, Stević Z, et al. Hereditary motor and sensory neuropathy Lom type in a Serbian family. Acta Myol 2008;27:59-62.
4. Rakocevic-Stojanovic V, Skender-Gazibara M, Grujicic D, Lavrnic D, Dackovic J, Vujic A, et al. S. Tumor-like brain lesions in a patient with Hashimoto encephalopathy and hereditary motor and sensory neuropathy. Acta Myol 2006;25:38-9.
5. Zamurović N, Milić V, Dacković J, Zamurović D, Culjković B, Parlović S, et al. Analysis of mutations in the chromosome 17p11.2 region in patients with Charcot-Marie-Tooth type 1 disease and in patients with tomaculous neuropathy. Srp Arh Celok Lek 2002;130:59-63.
6. Dacković J, Rakocević-Stojanović V, Pavlović S, Zamurović N, Dragasević N, Romac S, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies associated with central nervous system myelin lesions. Eur J Neurol 2001;8:689-92.
7. Milošević V, Dačković J, Očić G., Ilić V, Salak B. Posteriorna kortikalna atrofija: prikaz slučaja. Praxis Medica 2009;37:157-60.

C. OBRAZLOŽENJE TEME:

1. NAUČNA OBLAST:

MEDICINA (Neurologija)

2. PREDMET RADA:

Kognitivni poremećaji imaju značajan uticaj na kvalitet života bolesnika sa multiplom sklerozom (MS). Zbog toga se u aktuelnim istraživanjima nameće potreba utvrđivanja korelacije između dobro definisanih kliničkih fenotipova MS i kognitivnih manifestacija. U okviru ovog istraživanja planira se i određivanje normi za Raovu Kratku Ponovljivu Neuropsihološku Bateriju (The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests - BRNB) testova i Stroop test u našoj populaciji. Po definisanju normi, proceniće se kognitivni status naših bolesnika od MS različitih fenotipova, što će doprineti boljoj proceni i razumevanju kognitivnih poremećaja u različitim kategorijama bolesnika od MS, kao i njihovoj potencijalnoj rehabilitaciji. Time bi bilo omogućeno i naknadno učešće u multicentričnim studijama koje se bave kognitivnim poremećajima u MS, a koje su neophodne da bi se uključivanjem većeg broj bolesnika i donosili adekvatni zaključci kada je u pitanju visoko heterogen klinički poremećaj kakva je MS.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA:

1. Ispitati razlike u kognitivnom statusu kod bolesnika sa različitim kliničkim fenotipovima MS u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih ispitanika
2. Utvrditi korelaciju između neuropsihološkog profila i kliničkog fenotipa MS

4. METODE ISTRAŽIVANJA:

Planirano je da se sprovede studija preseka na Klinici za neurologiju KCS u periodu od 01.01.2012. do 01.01.2014. g. U studiju će biti uključeno 210 konsekutivnih bolesnika sa dijagnozom MS prema modifikovanim McDonaldovim kriterijumima i 210 zdravih dobrovoljaca uparenih prema uzrastu, polu i nivou edukacije. Kriterijumi uključivanja za uzorak ispitanika: odsustvo oštećenja vida, sluha ili problema sa motorikom ruku koje može imati uticaja na postignuće u neuropsihološkim testovima, srpski maternji jezik, neuropsihološko testiranje u intervalu najmanje 30 dana nakon relapsa ili primene kortikosteroidne terapije. Kriterijumi isključenja za uzorak ispitanika: konkomitantna terapija antidepresivima ili drugim psihoaktivnim supstancama, manje od 8 godina obrazovanja, prisustvo srčane insuficijencije, bubrežne i/ili jetrine insuficijencije, maligne ili druge sistemske bolesti, teški psihijatrijski poremećaji, alkoholizam, anamneza o traumi mozga. Kriterijumi uključivanja za kontrolnu grupu: minimalni obrazovni nivo od 8 godina, odsustvo anamneze ili nalaza koji bi govorio u prilog prisustva neurološkog oboljenja i istorijata depresivnog poremećaja, odsustvo alkoholizma, povrede glave, oštećenja vida, sluha ili problema sa motorikom dominantne ruke, isključivanje ispitanika kojima srpski jezik nije maternji jezik.

Instrumenti merenja će obuhvatiti neurološki pregled, uključujući Proširenu Skalu Stepena Onesposobljenosti (Expanded Disability Status Scale -EDSS) i bateriju neuropsiholoških testova, odabranu za potrebe ove studije. Ova baterija obuhvata sledeće testove: Raovu Kratku Ponovljivu Neuropsihološku Bateriju (The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests - BRNB), Stroop test, Suptest Rečnik iz Vekslerovog individualnog testa inteligencije (VITI) i Beck-ovu skalu depresije. BRNB obuhvata sledeće testove: Test verbalnog serijskog sabiranja (Paced Auditory Serial Addition Test - PASAT) za procenu pažnje i brzine obrade auditivnih informacija, Test analogije simbola i brojeva (Symbol Digit Modalities Test-SDMT) – za procenu vizuelnog pretraživanja, praćenja i motorne brzine tj. brzine obrade vizuelnih informacija, Test kontrolisanih usmenih asocijacija reči (Controlled Oral Word Association Test -COWAT) kao test verbalne fluentnosti, tj. sposobnosti spontane produkcije reči određene kategorije u ograničenom vremenskom periodu, Selective Reminding Test (SRT) kao test auditivnog verbalnog pamćenja, i 10/36 Spatial Recall Test (10/36) - test vizuelnog pamćenja. Stroop test se ubraja u testove ezekutivnih funkcija i meri sposobnost promene perceptivnih setova. Registruje se vreme za koje je ispitanik završio test i broj grešaka. U najčešćoj upotrebi je Victoria verzija. Suptest Rečnik iz VITI-ja je test premorbidnih intelektualnih sposobnosti.

Statistička obrada podataka će obuhvatiti T test, analizu varijanse (ANOVA) i Hi kvadrat test.

5. AKTUELNOST PROBLEMATIKE U SVETU:

U neuropsihološkim studijama, kognitivni poremećaji su nađeni kod 40%-65% bolesnika sa multiplom sklerozom (MS), sa izraženim poremećajima pamćenja, pažnje i brzine obrade informacija. Dugoročno pamćenje, jedna od najčešće pogođenih kognitivnih funkcija u MS, javlja se kod oko 40%-65% bolesnika. Kognitivni poremećaji se mogu javiti u svim stadijumima i kliničkim fenotipovima MS, mada se generalno ređe javljaju kod bolesnika sa relapsno-remitentnom (RR) MS u poređenju sa bolesnicima sa sekundarno progresivnom (SP) MS, a najređe se javljaju kod obolelih od primarno progresivne (PP) MS. Kognitivno oštećenje je takođe opisano u do 45% bolesnika sa benignom formom MS (BMS). Danas se u različitim kohortama bolesnika od MS detaljno analiziraju deficiti ne samo u stepenu kognitivnog oštećenja, veći i u tipu kognitivnog poremećaja u različitim kliničkim fenotipovima MS. Kognitivni poremećaji imaju značajan uticaj na kvalitet života, aktivnosti svakodnevnog života, posao i društveni život bolesnika sa MS, nezavisno od stepena njihove fizičke onesposobljenosti. Zbog toga se neuropsihološka procena smatra neophodnom za utvrđivanje stepena ukupnog deficita u MS. U najširoj upotrebi za ovu procenu je Raova Kratka Ponovljiva Neuropsihološka Baterija (BRNB).

6. OČEKIVANI REZULTATI:

Očekuje se detekcija deficita u kognitivnom statusu bolesnika sa različitim fenotipskim karakteristikama MS u poređenju sa zdravim kontrolama.

Očekuje se detekcija: a) lošijeg postignuća na testovima radne memorije i poremećaj vizuospacijalnih funkcija kod bolesnika sa RRMS, b) poremećaj verbalnog pamćenja, radne memorije, smanjenje brzine obrade kao i poremećaj vizuospacijalnih funkcija kod bolesnika sa SPMS, i c) smanjenje brzine obrade podataka i poremećaj kratkoročnog pamćenja kod bolesnika sa PPMS.

Rezultati istraživanja treba da doprinesu boljem razumevanju kognitivnih poremećaja kod obolelih od MS različitih fenotipova i treba da bude osnova strategije njihove potencijalne rehabilitacije.

D. ZAKLJUČAK (obrazloženje opravdanosti teme)

Na osnovu analize priložene dokumentacije, članovi komisije smatraju da je predložena tema doktorske disertacije “**PROCENA KOGNITIVNOG STATUSA KOD BOLESNIKA SA RAZLIČITIM KLINIČKIM FENOTIPOVIMA MULTIPLE SKLEROZE**” kandidata dr Jelene Dačković značajna i aktuelna i da u potpunosti ispunjava uslove za originalan naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na kognitivno funkcionisanje kod obolelih od MS. Kognitivni poremećaji se mogu javiti u svim stadijumima i kliničkim fenotipovima MS i imaju značajan uticaj na kvalitet života obolelih. Ovo nameće potrebu za utvrđivanjem korelacije između kliničkog fenotipa MS i kognitivnih manifestacija u našoj populaciji bolesnika od MS. Rezultati istraživanja će doprineti boljoj proceni i razumevanju kognitivnih poremećaja kod MS. Dosadašnji stručni i naučni rad kandidata dr Jelene Dačković, ali i mentora Prof. dr Jelene Drulović, kao i aktuelnost predložene teme, predstavljaju realnu osnovu da će istraživanje biti izvršeno kompetentno i na savremen način.

Stoga, na osnovu celokupne analize priloženog materijla, Komisija jednoglasno zaključuje da su, pored zakonskih, ispunjeni i svi ostali formalni uslovi i na osnovu toga predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta da kandidatu dr Jelena Dačković odobri izradu doktorske disertacije sa predloženom temom.

Komisija:

Beograd, 14.12. 2011. godine

1. Akademik Prof. dr Vladimir Kostić

2. Prof. dr Elka Stefanova

3. Prof. dr Gordana Očić, profesor u penziji