

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 03.04.2024. godine, broj 19/XXIII-4/3-OT, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„ MORFOLOŠKO-KLINIČKE, NEUROPSIHOLOŠKE I GENETSKE KORELACIJE  
DEGENERATIVNIH CEREBELARNIH ATAKSIJA“**

kandidata dr Olivere Tamaš, zaposlene u Klinici za neurologiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Mentor: prof. dr Vladimir Kostić

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Jelena Drulović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, predsednik komisije
2. Prof. dr Nataša Dragašević-Mišković, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, član komisije
3. Prof. dr Marija Žarkov, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, član komisije

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

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr Olivere Tamaš napisana je na ukupno 176 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijali i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 8 shema, 51 slika i 56 tabela, od čega su rezultati prikazani kroz 34 slika i 48 tabela. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su definisane neurodegenerativne ataksije (DCA), klasifikacija ataksija, etiologija, ispitivanje pacijenata sa kliničkom slikom ataksija, pregled dopunskih pretraga, genetska ispitivanja, neurovizualizacione metode, evaluacija i dijagnostički algoritam za DCA. Detaljno je opisana epidemiologija, mehanizam patogeneze i klinička slika DCA. Pored toga dat je detaljan pregled motorne i nemotorna uloge cerebeluma kao i istorijska evolucija shvatanja njegove uloge. Pored svoje dobro utvrđene uloge u motornoj kontroli, opisan je širok spektar kognitivnih i afektivnih funkcija malog mozga. Dat je detaljan pregled odnosa cerebeluma i značaja modernih dijagnostičkih modaliteta – magnetne rezonancije mozga (MR) i sekvenciranje nove generacije u definisanju strukturne i genetske etiologije DCA.

**Ciljevi rada** su precizno definisani i podeljeni u šest celina: a) utvrđivanje specifičnosti kliničkog ispoljavanja ispitivanih formi DCA, b) utvrđivanje kognitivnog, psihijatrijskog i bihevioralnog profila kao i socijalne kognicije; c) utvrđivanje genetskih karakteristika ispitanika iz spektra DCA; d) utvrđivanje morfoloških specifičnosti mozga konvencionalnom i nekonvencionalnom MR; e) ispitivanje međusobne povezanosti rezultata kliničkih, genetskih, neuropsiholoških, psihijatrijskih i radioloških analiza u ispitivanim formama DCA i f) utvrđivanje kvaliteta života povezanim sa zdravljem (HRQoL) ispitanika iz spektra DCA.

U poglavlju **material i metode** jasno su definisani kriterijumi odabira bolesnika. Navedeno je da se radi o studiji slučajeva i kontrola kao i studiji preseka. Kontrolnu grupu (KG) činili su subjekti upareni prema uzrastu, polu i obrazovanju. Za prikupljanje podataka o sociodemografskim i fenotipskim karakteristikama bolesnika sa različitim formama DCA, korišćen je unapred dizajniran semistrukturisan upitnik. U istraživanju je korišćena opsežna baterija testova i upitnika za procenu težine motornih simptoma, bihevioralnog statusa bolesnika, kao i kvaliteta života. Detaljno je navedena procedura sprovođenja molekularno-genetičkog testiranja. U delu istraživanja koji se odnosio na morfološke i topografske distribucije izmena sive mase (SM) i bele mase (BM) mozga kod obolelih od različitih formi DCA korišćene su najsavremenije tehnike analize MR mozga. 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 451 reference.

## **B) Provera originalnosti doktorske disertacije**

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije, utvrđeno je da podudaranje teksta iznosi 8%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove

disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

### **C) Kratak opis postignutih rezultata**

Ispitano je ukupno 107 bolesnika obolela od različitih formi DCA. Najveći broj ispitanika imao je autozomno dominantnu (AD) ataksiju ili „naizgled dominantan“ vid nasleđivanja – 38,3%; zatim su sledile sporadična ataksija kasnog početka (SAOA) – 32,7%; potom grupa ispitanika sa autozomno recesivnom (AR) ataksijom ili „naizgled recesivnim“ tipom nasleđivanja – 19,7%; a na posletku multipla sistemska atrofija cerebelarnog tipa (MSAc) – 9,3%. Ispitanici sa AD ataksijom i sporadičnim ataksijama nisu se međusobno razlikovali po aktuelnom uzrastu i uzrastu na početku bolesti ( $p=0,578$ ), dok su ispitanici sa AR ataksijom bili značajno mlađi ( $p=0,005$ ), a ispitanici iz grupe MSAc značajno stariji na početku bolesti ( $p<0,001$ ) u odnosu na ostale tipove ataksija. Najkraću prosečnu dužinu trajanja bolesti imali su ispitanici iz grupe MSAc ( $2,9\pm 1,8$ ), a najdužu ispitanici sa AR ataksijama ( $20,0\pm 11,5$ ). Skorovi za procenu cerebelarnih i necerebelarnih znakova nisu pokazali signifikantnu razliku između tipova ataksije. Zbirni pokazatelj autonomne disfunkcije, kao i prosečni skorovi za gastrointestinalni ( $p=0,001$ ), urinarni ( $p=0,001$ ), kardiovaskularni ( $p=0,001$ ), pupilomotorni ( $p=0,001$ ), seksualni domen za muški i ženski pol ( $p=0,001$ ) bili su značajno viši kod MSAc. Statistički značajne razlike u prisustvu ekstracerebelarnih znakova između različitih tipova ataksije zabeležene su u slučaju: hiperrefleksije ( $p<0,05$ ), arefleksije ( $p<0,01$ ), znaka Babinskog ( $p<0,01$ ), spasticiteta ( $p<0,001$ ) i rigiditeta ( $p<0,001$ ). Sve četiri grupe DCA imale su deficit u svim ispitanim kognitivnim domenima ( $p<0,001$ ). Na grupnom nivou najveći broj deficita registrovan je kod bolesnika sa AR, a najmanji kod pacijenata sa sporadičnom ataksijom. Kod bolesnika sa AR ataksijom najteže su oštećeni pažnja i orijentacija, u MSAc grupi egzekutivne funkcije, a verbalno pamćenje u grupama sa AD i sporadičnom ataksijom. U celoj kohorti DCA najveću učestalost su imale distimija (14,1%), major depresija (9,4%) i melanholija (7,6%). Najčešći (>50,0%) psihijatrijski i bihejvioralni simptomi procenjeni NPI testom (Neuropsihijatrijski test) u svim DCA podgrupama bili su anksioznost, depresija i apatija, dok su u MSAc podgrupi visoku učestalost imali i poremećaji ishrane (>40,0%) i iritabilnost (>30,0%). Ispitanici iz grupe DCA pokazuju značajno slabije postignuće na svim parametrima socijalne kognicije (RMET od eng. reči *Reading the Mind in the Eyes Test* i *Faux Pas* priče) u odnosu na KG ( $p<0,001$ ). Deficit egzekutivnih funkcija (*Digit Ordering Test* – DOT:  $\beta=0,333$ ,  $p=0,002$ ) i konfrontacionog imenovanja (*Boston Naming Test* – BNT:  $\beta=0,47$ ,

$p=0,007$ ) pokazuju najveću moć u predikciji deficita na testovima socijalne kognicije u DCA grupi. U uzorku DCA 34,6% ispitanika imalo je genetski determinisanu bolest: SCA1 12,32%; SCA2 i *ANO10* mutacija 7,19%; SCA7 1,3%; AOA2 i ARSACS 1,3%; mutacija u *RFC1* genu 3,8% i FRDA 5,13%. SCA su se međusobno statistički značajno razlikovale po učestalosti hiperrefleksije ( $p<0,05$ ), arefleksije ( $p<0,05$ ), spasticiteta ( $p<0,05$ ) i pareze (0,05), a AR ataksije po hiperrefleksiji ( $p<0,01$ ), spasticitetu ( $p<0,05$ ), kognitivnoj disfunkciji ( $p<0,01$ ), arefleksiji ( $p<0,05$ ) i senzitivnim smetnjama ( $p<0,05$ ). Pokazana je značajna supratentorijalna atrofija SM u poređenju sa KG u: a) bilateralnim medijalnim temporalnim girusima, insuli, kalkarinealnoj kori i desnom orbitofrontalnom korteksu kod AR ataksija; b) desnom donjem orbitofrontalnom korteksu, postcentralnom, gornjem girusu temporalnog režnja, levom gornjem girusu temporalnog režnja i cingularnom korteksu kod AD ataksija; c) desnom donjem orbitofrontalnom korteksu, levom donjem parijetalnom korteksu, levom lingvalnom girusu kod sporadičnih ataksija i d) levom paracentralnom korteksu kod MSAc. MSAc je pokazao veću atrofiju medijalnog Crus-I i Crus-II u poređenju sa AD ataksijama. Analizom moždanog stabla, AD ataksije i MSAc su pokazale značajnije smanjenje zapremine celog moždanog stabla i ponsa u poređenju sa sporadičnim ataksijama, a AD ataksije i smanjenje zapremine srednjeg mozga. Pored toga, AD ataksije su pokazale smanjenu zapreminu gornjeg cerebelarnog pedunkula (GCP) u poređenju sa sporadičnim ataksijama, kod kojih je u odnosu na KG zabeležena redukcija samo u GCP. *Spatially unbiased infratentorial template* volumetrijsko ispitivanje mozga zasnovano na vokselima (SUIT VBM) SM nije ukazala na statistički značajne razlike između MSAc i ILOCA, dok je VBM i SUIT VBM BM ukazala na razlike između ispitivanih grupa. U poređenju sa KG, ILOCA imaju izraženiju atrofiju srednjeg mozga i cerebeluma, a MSAc i ponsa. MSAc pokazuje veći stepen atrofije ponsa i srednjeg cerebelarnog pedunkula u odnosu na ILOCA. VBM i SUIT VBM SM i BM ukazala je da ispitanici sa *ANO10* mutacijom imaju prominentnu cerebelarnu atrofiju i atrofiju moždanog stabla SM i BM u odnosu na KG, a uočeno je i zahvatanje supratentorijalnih regiona: desni donji orbito-frontalni region, insula, operkulum, leva suplementarna motorna area, desni i levi medijalni frontalni region, temporalni regioni. Prosečan ukupan SF-36 skor (Skala za procenu kvaliteta života) bio je  $50,6\pm 20,5$ . Prosečna vrednost kompozitnog skora fizičkog zdravlja (PCS) iznosila je  $43,6\pm 20,3$ , a prosečan kompozitni skor mentalnog zdravlja (MCS) iznosio je  $57,7\pm 23,8$ . Hijerarhijska regresiona analiza pokazala je da su u slučaju PCS skora najznačajniji prediktori za HRQoL aktuelna starost pacijenta, težina ataksije i onesposobljenost, kao i ukupan ACE skor, a u slučaju MCS najvažniji pokazatelj HRQoL bio je Hamiltonov skor depresije, gde su

viši skorovi odgovarali nižem MCS. Konzistentno najniže vrednosti HRQoL u gotovo svim domenima na SF-36 upitniku imali su ispitanici iz podrupe MSAc.

#### **D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Ispitivanjem je obuhvaćeno 107 bolesnika sa DCA lečenih ambulanto ili na Odeljenju za neurodegenerativne bolesti Klinike za neurologiju, UKCS. U ispitivanoj grupi pacijenata više od jedne trećine ispitanika imalo je genetski determinisanu bolest, a najzastupljeniji je bio AD vid nasleđivanja slično kohorti Garsije i sar. koju su činili ispitanici sa hereditarnim ataksijama (García et al., 2022). Prosečan uzrast na početku bolesti kod AD ataksija bio je 34,7 godina što je u skladu sa najčešćim periodom početka bolesti SCA (Klockgether et al., 2019). Približno 32,7% kohorte ispunilo je dijagnostičke kriterijume za SAOA. Za uključivanje u istraživanje, usvojen je uzrast na početku bolesti od 30 godina, što je manje nego u prethodno objavljenim kriterijumima za SAOA (Giordano et al., 2017; Klockgether, 2018).

MSAc činilo je 9,3% kohorte sa prosečnim uzrastom od 57,1 godina na početku bolesti. Prosečna latenca od početka simptoma do pojave teške autonomne disfunkcije je prema mnogim autorima četiri godine (Klockgether et al., 1990; Polo et al., 1991), dok je pojava autonomne disfunkcije kod MSAc više od 10 godina od pojave motornih simptoma izuzetno retka (Petrovic et al., 2012). Uzimajući u obzir prosečnu dužinu trajanja bolesti SAOA u našoj kohorti, koja je iznosila 10 godina, manje je verovatno da će ovi pacijenti razviti MSAc.

Prosečna dužina trajanja bolesti razlikovala se između pojedinih tipova ataksija. Naime najkraću prosečnu dužinu trajanja bolesti imali su ispitanici iz grupe MSAc, a najdužu ispitanici sa AR ataksijama. I pored razlike u dužini trajanja bolesti sve četiri grupe ataksija se nisu međusobno razlikovale u pogledu težine ataksije, prisustva cerebelarnih znakova i ukupnog SARA skora (prosečna vrednost 15), čak ni u poddomenima, kao ni u pogledu prisustva necerebelarnih znakova koji su procenjavani INAS skalom (prosečna vrednost 5).

U ispitivanoj kohorti stariji uzrast ispitanika na početku bolesti korelirao je sa manjom verovatnoćom ispoljavanja piramidnih znakova bolesti kao što su hiperrefleksija, znak Babinskog i spasticitet, zatim distonije i poremećaji kognicije. S druge strane, stariji uzrast ispitanika na početku bolesti, bio je povezan sa većom verovatnoćom pojave arefleksije, a pored toga ukupan INAS skor je bio niži kod osoba kod kojih se bolest javila u starijoj životnoj dobi (Giordano et al., 2017).

Rigiditet i disfunkcija mokraćne bešike bili su češći kod MSAc u odnosu na druge ataksije i SAOA, što se poklapa sa studijom drugih autora (Giordano et al., 2017). Takođe, zbirni pokazatelj autonomne disfunkcije kod MSAc imao je značajno veću vrednost prosečnog ukupnog skora u odnosu na ostale tipove DCA što se takođe poklapa sa ranije objavljenim rezultatima (Giordano et al., 2017) s tim da nije bilo značajne razlike za seksualni domen za ženski pol između MSAc i AR ataksije.

U poređenju sa MSAc, pacijenti sa SAOA su imali blažu kliničku sliku i sporiji napredak bolesti. Blaži fenotip dokazan je nižim SCOPA-AUT skorom uprkos dužem trajanju bolesti. Zapravo pozitivni dijagnostički kriterijumi za MSAc bili su glavna odrednica težine ataksije.

Iako su sve četiri grupe DCA imale definitivno kognitivno propadanje, ipak na osnovu rezultata ovog istraživanja, moglo bi se zaključiti da se nazire profil karakterističan za pojedinu grupu ataksija. S druge strane komparativna analiza između različitih hereditarnih ataksija u uzorku Garcija i sar. nije pokazala značajne razlike između kognitivnih domena što sugerise zajednički kognitivni profil za sve pacijente sa ataksijom, bez obzira na njihovu dijagnozu (García et al., 2022).

Uloga cerebeluma u kogniciji tema je raznih istraživanja dve decenije unazad. Inicijalno pitanje je bilo *da li cerebellum učestvuje u kogniciji*, što je u daljem toku potvrđeno mnogim kliničkim studijama (Baillieux et al., 2010; Frings et al., 2006; Hoche et al., 2018; Koziol et al., 2014; Middleton and Strick, 1994; Ravizza et al., 2006; Riva and Giorgi, 2000b; Schmahmann, 1998; Stoodley et al., 2012; Stoodley and Schmahmann, 2010). Sada kada je uloga potvrđena, nameće se sledeće pitanje: *kako cerebellum učestvuje u kogniciji?* Mnogi naučnici se još uvek ne slažu oko tačne uloge malog mozga u kogniciji (Cooper et al., 2010). Neki sugerisu da su različite kognitivne funkcije lokalizovane u specifičnim regionima malog mozga (Cooper et al., 2010). Mnoga istraživanja sugerisu da pacijenti sa poremećajima malog mozga mogu imati deficit u radnoj memoriji, vizuo-prostornim, jezičkim i EF (Ahmadian et al., 2019; Silveri, 2021).

Učestalost psihijatrijskih poremećaja procenjivana MINI upitnikom u ispitivanoj grupi je bila 37,6%, a od toga su najučestaliji bili distimija (14,1%), major depresija (9,4%) i melanholija (7,6%). Leroi i sar. su pokazali da je učestalost javljanja poremećaja raspoloženja

znatno veća kod pacijenata sa DCA (Leroi et al., 2002). U njihovoj studiji 35,5% pacijenata je u nekom trenutku bolesti ispunjavalo kriterijume za major depresiju, dok je 32,2% pacijenata imala kriterijume za non-major depresiju, gde je između ostalog pripadala i distimija (Leroi et al., 2002). Ovakva razlika u učestalosti poremećaja raspoloženja se pre svega može objasniti različitom metodologijom s obzirom da su se rezultati u ovoj studiji odnosili na psihijatrijski status pacijenata u trenutku testiranja. Osim toga u grupi pacijenata sa non-major depresijom pored distimije kod *Leroi* i sar. su uvršteni i pacijenti sa minor depresijom i rekurentnim depresivnim poremećajem. Mnogo približnije rezultate dobili su (Liszewski et al., 2004). Njihova studija je takođe obuhvatila heterogenu grupu pacijenata sa DCA, a 41% pacijenata su imali neki psihijatrijski poremećaj. Iako nije korišćen nijedan konkretan upitnik, pacijenti su klasifikovani prema DSM-IV klasifikaciji. Osim ukupne zastupljenosti, rezultati ove studije su odgovarali rezultatima ovog ispitivanja i u pogledu depresivnih poremećaja kao najučestalijih.

Ovo istraživanje je pokazalo da ispitanici iz grupe DCA imaju teškoće i na nivou društvenih sposobnosti, kada je ono procenjivano RMET i *Faux Pas* pričama. Nezavisno od tipa ataksije, svi ispitanici pokazuju značajno slabije sposobnosti u aspektima socijalnog funkcionisanja kao što su percepcija i interpretacija emocionalnih izraza (RMET) kao i razumevanje verbalno prezentovanih socijalnih situacija (*Faux Pas* priče). Ovakav nalaz je u potpunosti očekivan obzirom na deficite koji su detektovani i u svim ispitanim kognitivnim domenima, a pre svih egzekutivnom, na kojima počivaju teškoće u interpretaciji socijalnih sadržaja. Naime, socijalno funkcionisanje, odnosno sposobnost procesuiranja i reagovanja na sadržaje iz socijalnog konteksta, pre svega počiva na decentraciji, odnosno sposobnosti razmatranja problema iz perspektive sagovornika, što je pre svega direktno posredovano egzekutivnim sposobnostima koje podrazumevaju radnu memoriju, fleksibilnost mišljenja, planiranje, samokontrolu i autokorekciju, organizaciju vremena i ponašanja (Hintermair and Korneffel, 2013). U prilog prethodno rečenom dodatno govori i podatak da je uspeh na testu radne memorije (DOT) u ovom uzorku DCA ispitanika imao najveću moć u predikciji teškoća u razumevanju socijalnih sadržaja.

Ovo istraživanje je pokazalo da, u poređenju sa KG, pacijenti sa (SCA1 i SCA2) i ILOCA postižu lošije rezultate kako za *Faux Pas* priče tako i na RMET. Naime ovi rezultati potvrđuju da pacijenti sa različitim cerebelarnim ataksijama imaju poteškoće u razumevanju mentalnih stanja drugih ljudi kroz svakodnevnu interakciju ali i u prepoznavanju i donošenju zaključaka na osnovu izraza lica. Lošiji rezultati obe grupe ispitanika u odnosu na KG sugerišu da bi cerebelarna patologija sama po sebi mogla izazvati poremećaj socijalne kognicije, što su

Hohe i sar. već pokazali u svom istraživanju (Hoche et al., 2016). S druge strane, pacijenti sa (SCA1 i SCA2) postigli su najlošije postignuće na testovima socijalne kognicije, što potencijalno ukazuje na to da socijalna kognicija uključuje i ekstraserebelarne strukture (Van Overwalle et al., 2015).

Pacijente sa *ANO10* mutacijom činila je romska populacija sa homozigotnom delecijom 1150\_1151, verovatno zbog čestog srodstava u ovoj kulturi (Mišković et al., 2016). Od uobičajenih neuroloških znakova *ANO10* mutacije u ovoj kohorti uočena je ataksija hoda i ekstremiteta, dismetrija, hiperrefleksija, semiptoza, poremećaj očne pokretljivosti – *downbeat* nistagmus i paretični horizontalni nistagmus i tortuozitet krvnih sudova konjuktiva (Bogdanova-Mihaylova et al., 2017; Milovanović et al., 2024; Vermeer et al., 2010).

Identifikovan je smo jedan slučaj AOA2 sa uobičajenim uzrastom na početku bolesti i kliničkom slikom u vidu ataksije, okulomotorne apraksije, senzomotorne neuropatije, a pored toga pacijentkinja je imala i piramidne znake u vidu hiperrefleksije što je manje često. Kod ove pacijentkinje je zabeležen i blaži kognitivni pad. Drugi autori su u okviru ovog entiteta opisivali nevoljne pokrete, poremećaj gutanja, sfinkterijalne smetnje, pes cavus i reproduktivni poremećaj (Anheim et al., 2009).

Identifikovan je i jedan slučaj ARSACS sa klasičnom trijadom simptoma: cerebelarna ataksija, spasticitet donjih ekstremiteta i aksonalno-demijelinizirajuća senzomotorna polineuropatija (Synofzik et al., 2019). Prosečno vreme do pomagala pri hodu kod ovog bolesnika bilo je 25 godina, što se poklapa sa literaturnim podacima i ukazuju da je prosečan uzrast pacijenata kada izgube sposobnost hodanja i stajanja, bez podrške, oko 41 godina, sa rasponom od 17 do 57 godina (Synofzik et al., 2019).

Pacijenti sa FRDA imali su tipičnu kliničku sliku koja obuhvata sporu progresivnu, pretežno senzornu ataksiju, povezanu sa perifernom senzornom neuropatijom, cerebelarno, vestibularno i kortikospinalno oštećenje, kao i zahvatanje srca, skeleta i poremećaj endokrinog sistema (Delatycki and Corben, 2012). Pored toga registrovan je tremor u miru. U ispitivanom uzorku pacijenti sa FRDA ostajali su vezani za invalidska kolica posle 11,1 godine što je u skladu sa klasičnom formom FRDA sa početkom pre 25 godine, dok pacijenti sa LOFA mogu ostati pokretni duže vreme i mogu imati dodatne neurološke znake poput spazmodične distonije (Rota et al., 2014).



Mutaciju u *RFC1* genu imalo je tri bolesnika, koji su imali uobičajenu kliničku sliku u vidu ataksije, bilateralne vestibulopatije i senzornu neuropatiju (Migliaccio et al., 2004), a pored toga zabeleženi su i tremor u miru, mišićna atrofija i spasticitet.

Prethodna istraživanja su utvrdila da analiza zasnovana na vokselima može biti korisna u otkrivanju značajnih ali i suptilnih promena u strukturi mozga, ali da je prilikom proučavanja cerebelarnih ataksija neophodno usmeravanje na specifične regione malog mozga. Napredak u MR morfometrijskoj analizi, upotrebom SUIT VBM malog mozga omogućava detaljnu kvantitativnu procenu malog mozga na lobularnom nivou i precizno merenje malog mozga, što je primenjeno i u ovom istraživanju.

U ispitivanoj kohorti, VBM celog mozga nije ukazala na razlike u volumenu SM i BM između različitih tipova ataksija, s druge strane kod svih tipova DCA dokazana je značajna atrofija SM malog mozga u poređenju sa KG. Kod AD ataksija pokazana je značajna supratentorijalna atrofija SM u poređenju sa KG u desnom donjem orbitofrontalnom korteksu, postcentralnom, gornjem girusu temporalnog režnja, levom gornjem girusu temporalnog režnja i cingulatnom korteksu. Supratentorijalnu atrofiju SM kod AD ataksija potvrdili su i drugi autori (Giuffrida et al., 1999) Međutim, zaključci dosadašnjih VBM studija u pogledu zahvaćenosti supratentorijalnih regiona pojedinih SCA su kontradiktorni. Dok su neke studije kod SCA2 ukazale na cerebralnu atrofiju u frontalnim, parijetalnim i temporalnim režnjevima, što je potvrđeno i ovim istraživanjem (Brenneis et al., 2003a; Goel et al., 2011; Hernandez-Castillo et al., 2015; Mercadillo et al., 2014), druge studije su sugerisale samo infratentorijalnu atrofiju (D'Agata et al., 2011; Riccardo Della Nave et al., 2008a; Heike Jacobi et al., 2013; H. Jacobi et al., 2013; Olivito et al., 2018).

Nadalje, supratentorijalna atrofija SM kod AR ataksija potvrđena je u bilateralnim medijalnim temporalnim girusima, insuli, kalkarinealnoj kori i desnom orbitofrontalnom korteksu, a veoma sličan obrazac atrofije potvrdili su i drugi autori (Rezende et al., 2017; Selvadurai et al., 2016).

Pacijenti iz grupe sporadičnih ataksija imali su atrofiju SM u desnom donjem orbitofrontalnom korteksu, levom donjem parijetalnom korteksu, levom lingvalnom girusu što potvrđuje zahvatanje ekstracerebelarnih struktura, iako se ovaj tip ataksija tradicionalno smatrao izolovanom cerebelarnom ataksijom.

Kod MSAc atrofija SM zabeležena je u levom paracentralnom korteksu. Dosadašnje VBM studije kod MSAc bolesnika ukazale su na smanjenje volumena SM u supratentorijalnim regionima (Brenneis et al., 2006; Chang et al., 2009; Minnerop et al., 2007), dok su druge studije ukazale da je smanjenje volumena SM ograničeno isključivo na mali mozak kod ovih bolesnika (Dash et al., 2019; Specht et al., 2005).

Nisu pronađene značajne razlike u atrofiji SM celog mozga između različitih tipova ataksija, izuzev SM u desnom kalkaninom korteksu između AR ataksija i MSAc, a MSAc je pokazao veću atrofiju medijalnog Crus-I i Crus-II u poređenju sa AD ataksijama.

Rezultati ovog istraživanja su u skladu sa prethodnim neuropatološkim i MR studijama koje su ispitivale obrasce atrofije kod SCA1, SCA3, SCA6 i MSAc, koristeći pretežno VBM, a koje su ukazale na zahvaćenost ekstracerebelarnih struktura kod ovih bolesnika (Adanyeguh et al., 2018; Chandrasekaran et al., 2023; Riccardo Della Nave et al., 2008a; Hernandez-Castillo et al., 2016). Supratentorijalna atrofija mozga mogla bi da bude rezultat primarne degeneracije kao dela procesa bolesti i/ili sekundarne degeneracije zbog oštećenja cerebelarnih puteva. Naime, primarna degeneracija malog mozga koja se viđa kod pojedinih pacijenata sa DCA, ima značajan uticaj na prefrontalni korteks i njegovu funkciju s obzirom na dokazano postojanje čvrstih anatomskih i funkcionalnih veza između ovih struktura.

Pored SM, SUI VBM BM ukazala je na značajnu razliku između pojedinih podtipova ataksija. U poređenju sa sporadičnim ataksijama ispitanici sa AD ataksijom i MSAc imali su veći stepen atrofije ponsa, a AR ataksije su imale veći stepen atrofija srednjeg mozga i medule. U većini ispitivanja, obrazac atrofije BM imao je veći dijagnostički značaj u odnosu na obrazac atrofije SM (Riccardo Della Nave et al., 2008b; Sajjadi et al., 2013).

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da je HRQoL u značajnoj meri lošiji kod bolesnika sa DCA, što se naročito odrazilo na fizički aspekt QoL, dok je mentalni aspekt QoL bio manje narušen. Najniži skorovi kod bolesnika zabeleženi su u domenu opšteg zdravlja, fizičkog zdravlja i onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja, što je ustanovljeno i u drugim istraživanjima (López-Bastida et al., 2008). Rezultati ovog istraživanja su veoma slični zaključcima studije koja se prva bavila ispitivanjem QoL i koja je identifikovala nekoliko faktora koji su značajni za QoL pacijenata sa ataksijom, a to su pre svega povezanost otežane pokretljivosti, stepena funkcionalne onesposobljenosti i HRQoL (D'Ambrosio et al., 1987).

Prilikom ispitivanja HRQoL fokus je bio na otkrivanju komponenti koje utiču na njegovo pogoršanje upotrebom hijerarhijske regresione analize. Hijerarhijska regresiona analiza pokazala je da su u slučaju PCS najznačajniji prediktori HRQoL aktuelna starost pacijenta, težina ataksije i onesposobljenost, kao i ukupan ACE skor.

U drugoj hijerarhijskoj regresionoj analizi, pokazano je da je u slučaju MCS najvažniji pokazatelj za HRQoL bio Hamiltonov skor depresije, gde su viši skorovi odgovarali nižem MCS. Ovakav rezultat nije neočekivan, obzirom na rezultate drugih studija koje su ispitivale psihijatrijske i bihevioralne simptome u DCA. Naime depresija i simptomi depresije su bili najčešća psihijatrijska ispoljavanja u nekoliko studija koje su obuhvatile pacijente sa cerebelarnim poremećajima (Leroi et al., 2002; Liszewski et al., 2004).

Prethodna tri istraživanja (Abele and Klockgether, 2007; López-Bastida et al., 2008; Wilson et al., 2007) su za procenu HRQoL kod osoba sa ataksijom koristila generičke upitnike *Medical Outcomes Study, 36-Item Short Form Health Survey* ili *Euro-qual 5D*, koji su takođe korišćeni i u ovom istraživanju. Još jedna sličnost sa ovim istraživanjem jeste da su sva tri istraživanja ispitivala QoL kod progresivnih ataksija (uključujući SAOA, FRDA ili SCA). Svi rezultati pokazuju da, u poređenju sa zdravim kontrolama, pacijenti sa DCA imaju smanjen QoL u pogledu motornih domena i fizičkog funkcionisanja, socijalnog funkcionisanja, onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja i opšte percepcije zdravlja.

Različiti aspekti bolesti koji podrazumevaju motorne, kognitivne i psihijatrijske simptome, koji se vremenom multipliciraju ili pogoršavaju, značajno onemogućavaju svakom bolesniku sa DCA da razvije pravovremene i ispravne modele adaptacije na nove životne situacije, ograničenja i poteškoće koje limitiraju različite aspekte života.

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

1. Tamaš O, Kostić M, Kačar A, Stefanova E, Đokić BS, Stanisavljević D, Milovanović A, Đorđević M, Glumbić N, Dragašević-Mišković N. **Social Cognition in Patients With Cerebellar Neurodegenerative Disorders.** *Front Syst Neurosci* 2021; 15:664223. doi: 10.3390/fnsys.2021.664223 (M22 IF: 3.785, 2021)
2. Tamaš O, Marić G, Kostić M, Milovanović A, Đurđević K, Salak Đokić B, Stefanova E, Pekmezović T, Dragašević-Mišković N. **The Impact of Demographic and Clinical Factors on the Quality of Life in Patients with Neurodegenerative Cerebellar Ataxias.** *Brain Sci* 2023;14(1):1. doi: 10.3390/brainsci14010001 (M22 IF: 3.3, 2023)

3. Tamaš O, Mijajlović M, Švabić T, Kostić M, Marić G, Milovanović A, Jeremić M, Dragašević-Mišković N. **Transcranial Sonography Characteristics of Cerebellar Neurodegenerative Ataxias**. Brain Sci 2024; 14: 340. doi.org/10.3390/brainsci14040340 (M22 IF: 3.3, 2024)

4. Tamaš O, Kostić V. **Magnetic resonance in the diagnosis of the most common forms of spinocerebellar ataxia**. MedPodml 2023; 74(2):44-48. doi: 10.5937/mp74-42355

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

Doktorska disertacija pod naslovom „Morfološko-kliničke, neuropsihološke i genetske korelacije degenerativnih cerebelarnih ataksija” dr Olivere Tamaš kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju ove heterogene grupe poremećaja.

U ovom istraživanju je predstavljena velika grupa različitih formi DCA, sa posebnim akcentom na fenotiskoj prezentaciji i specifičnostima morfološkog i patofiziološkog supstrata. Potvrđeno je da osim uloge u regulaciji motornih funkcija, promene u cerebelumu imaju za posledicu i promene u kognitivnoj i bihevirolnoj sferi funkcionisanja. Zaključeno je da motorni deficit kao i teškoće u regulaciji raspoloženja značajno remete kvalitet života bolesnika. Primenom najsavremenijih metoda multimodalnog neuroimidžinga pruženi su dokazi o različitim strukturnim promenama mozga kod pacijenata sa DCA u čijoj osnovi su različiti patogenetski procesi, što doprinosi boljem razumevanju osnovnih degenerativnih procesa i ima implikacije na dijagnostiku i buduće terapijske pristupe prilagođene različitim formama DCA.

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 Olivere Tamaš i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 12.04.2024.

Mentor:

Prof. dr Vladimir Kostić

---

Članovi Komisije:

Prof. dr Jelena Drulović

---

Prof. dr Nataša Dragašević Mišković

---

Prof. dr Marija Žarkov

---