

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-6270/3-9 од 21.9.2011. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Ненада Живковића, под називом:

„Повезаност депресивног поремећаја са локализацијом, величином и патохистолошким налазом тумора мозга”

Чланови комисије су:

- 1. проф. др Горан Михајловић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Психијатрија
- 2. проф. др Славица Ђукић-Дејановић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Психијатрија
- 3. проф. др Даница Грујичић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за уже научне области Неурохирургија.

2.1 Кратка биографија кандидата

Др **Ненад Живковић** је рођен у Јагодини 02.07.1978. године где је завршио основну школу и гимназију. Медицински факултет у Београду је завршио 2008. године. По завршеном приправничком стажу на одељењу хирургије КЦС у Београду, положио је стручни испит. Радио је као лекар опште праксе у ДЗ "Милутин Ивковић" до октобра 2009. године од када ради као клинички лекар на одељењу Неурохирургије КБЦ Земун. Студент је 3. године академских докторских студија на Медицинском факултету у Крагујевцу. Говори енглески, француски и немачки језик.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Повезаност депресивног поремећаја са локализацијом, величином и патохистолошким налазом тумора мозга”

Предмет: Ова студија ће се бавити утврђивањем односа испољене депресивне епизоде са локализацијом, величином и врстом тумора мозга, клиничким карактеристикама и дијагностичким значајем депресивне епизоде код пацијената са тумором мозга.

Хипотезе:

- Тумори мозга дијаметра већег од 4 цм учесталије изазивају депресивни поремећај
- Мултифокални тумори чешће изазивају депресивни поремећај
- Тумори фронталног режња чешће изазивају депресивни поремећај
- Тумори леве доминатне хемисфере чешће изазивају депресивни поремећај
- Менингиоми чешће изазивају депресивни поремећај
- Глиоми високог степена малигнитета чешће изазивају депресивни поремећај

2.3 Подобност кандидата

Кандидат је објавио један рад у целини у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- **Живковић Н**, Берисавац И, Марковић М, Беновић Р, Самарцић М, Поповић И. Психијатријске манифестације тумора мозга. Материја Медика 2010; 26:173-176

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Промене психичког статуса почетни су симптоми код 15-20% пацијената са можданом тумором. Промене у психичком статусу могу бити узроковане директним дејством тумора или индиректно, повећањем интракранијалног притиска насталим услед растућег експанзивног процеса. Психички поремећаји могу бити први и једини знак присуства интракранијалног тумора, а сматра се да око 2% психијатријских пацијената има недијагностиковано присуство можданог тумора. Постоје бројни прикази случајева који приказују историју лечења депресије којима је касније дијагностикован тумор мозга.

Многе од карактеристика тумора мозга-величина тумора, локализација, хистопатологија се истражују у вези са њиховим могућим утицајима на депресију. Од симптома јавља се смањење мотивације, анхедонија, депресивни афекат и други корелати депресије (инапетивија, опстипација, инсомнија и др). Некада се са побољшањем општег стања и неуролошких дефицита депресија смањује или чак нестаје ако је била реактивног типа. Неке студије су откривале повезаност између тумора левог фронталног режња и појаве депресије, а друге везу између лезија десне хемисфере и појаве апатије или еуфорије. Гупта и Кумар су пронашли да 21% пацијената са менингиомима има психијатријске симптоме као што су депресија, анксиозни поремећај, поремећаји личности, међутим није било тачних података колико пацијената има само депресију као симптом. Постоје ставови да је тумор десне хемисфере повезан са депресијом када се ледира дорзални фронтно-париетални пут, а са манијом или еуфоријом када је тумор у вентралном фронтно-темпоролимбичком путу. За појаву и испољавање ових психичких поремећаја важни су преморбидна личност, локализација тумора, психотична реакција на дијагнозу и њене последице, подршка породице, утицај околине. Сагледавање ове комплексне проблематике је неопходно ради благовременог дијагностиковања можданог тумора, бољег третмана и побољшања квалитета живота пацијената са овим тешким дијагнозама, али и наше разумевање можданих механизма које леже у њиховој основи. Даља истраживања повезана са дефицитом знања у овим областима би требало да донесу бенефит пацијентима са можданим туморима.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Циљ: Таксативно су наведени циљеви истраживања:

- Утврдити однос испољене депресивне епизоде са величином тумора мозга
- Утврдити однос испољене депресивне епизоде са локализацијом тумора мозга
- Утврдити однос испољене депресивне епизоде са патохистолошким налазом тумора мозга
- Утврдити клиничке карактеристике депресије код пацијената са тумором мозга
- Утврдити дијагностички значај појаве депресивне епизоде код пацијената са тумором мозга

Значај: Студија треба да допринесе бољем упознавању фактора који утичу на појаву депресије код пацијената са тумором мозга и свеобухватно објасни везу између тумора мозга и депресивног поремећаја. Обзиром на досадашње недовољно разумевање у овој области, резултати ове студије треба да утврде дијагностички значај појаве депресије код пацијената са тумором мозга и помогну при бољем разумевању фактора и механизма настанка депресивног поремећаја код ове групе пацијената.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Психијатријски поремећаји се често јављају код тумора мозга, а неретко могу представљати једину манифестацију и могу бити иницијални симптом тумора мозга. Инциденца депресије код пацијената са тумором мозга варира у опсегу од 10% до 50%. У неким студијама су анализирани груписани различити типови тумора заједнички, а друге студије су анализирале само једну врсту тумора, па је права учесталост депресије код тумора мозга и даље нејасна.

Механизми настанка депресије код пацијената са тумором мозга нису потпуно разјашњени. Испитивани су бројни фактори у литератури. Депресија као иницијални симптом тумора мозга је недовољно описана у литератури. Бенсон је пријавио да је код 1-4% психијатријских пацијената пронађен тумор мозга на аутопсији. Јужноафричка студија показала је да 27 од 200 пацијената (13,5%) хоспитализованих у психијатријским установама има тумор мозга. Обављени су бројни извештаји о пацијентима са психијатријским обољењима који имају тумор мозга, али они мало доприносе разумевању учесталости тумора мозга код депресивних пацијената. Сматра се да је локализација тумора повезана са депресијом. Тумори фронталног режња могу бити повезани са симптомима депресије. Према неким студијама тумори леве доминантне хемисфере су више повезани са депресијом него десно хемисферични тумори. Са друге стране, у великој студији о исходима глиома, пронађено је да локализација тумора не утиче на појаву депресије.

И величина тумора се доводи у везу са депресивним поремећајем. Мултифокални тумори и тумори већи од 4 цм у пречнику, су повезани са повећаним настанком депресије код пацијената са тумором мозга. Међутим како ови фактори утичу на настанак депресије није потпуно објашњено. Фокс и група сарадника су у студији груписаних симптома код пацијената са глиомима нашли да су депресија, умор, инсомнија и когнитивни дефицити значајно повезани. Прингл је сугерисао да се код пацијената женског пола са менингиомима чешће појављивала депресија у односу на друге типове тумора. Манинио је открио већу инциденцу депресије код пацијената са менингиомима (29,8%) у поређењу са глиомима ниског (20,8%) и високог (19,5%) степена малигнитета. Глиоми са високим степеном малигнитета су повезани са депресијом у опсегу од 8-50%.

2.7 Методе истраживања

Студија је дизајнирана као случај-контрола студија. Популација су пацијенти примљени на одељење неурохирургије КБЦ Земун који ће у току 2011. и 2012. године бити оперисани због тумора мозга. Код свих пацијената ће стандардном (парафинском) биопсијом бити потврђен хистолошки тип тумора, а величина и локализација тумора ће бити одређена ЦТ/НМР прегледом ендокранијума. У обе групе пацијената, групи са дијагностикованом епизодом депресије од стране психијатра (дијагноза Ф 32.0, Ф 32.1 и Ф 32.2), и контролној групи без дијагнозе депресивног поремећаја, ће бити урађена Хамилтон и Бек скала за процену симптома депресије и нивоа депресивности. Величину група одређујемо на основу односа контролне и експерименталне групе 1:4, снаге студије од 80% , вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05 коришћењем одговарајућег рачунарског програма ("Power and Sample Size Calculations"). Укупан студијски узорак је израчунат на најмање 115 пацијената.

Студијске варијабле

Као категоријске варијабле биће узете редом:

- а. **Присуство тумора мозга** – утврђује се на основу ЦТ/НМР прегледа ендокранијума.
- б. **Врста тумора мозга** – утврђује се на основу парафинске биопсије, патохистолошким методама.
- в. **Присуство депресивног поремећаја** – утврђује психијатар клиничким прегледом на основу МКБ 10 класификације.
- г. **Значајни коморбидитети** – ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијента, медицинском документацијом и клиничким прегледом.
- д. **Значајна комедикација** – навести медикаментозну терапију, врсту лека, дозу, трајање терапије.
- ђ. **Уношење алкохола** – навести врсту, количину и учесталост. Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијента.
- е. **Старост пацијента** – у годинама.
- ж. **Пол.**
- з. **Степен образовања** - ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијента.
- ј. **Постојање трауматске повреде главе** – забележена у последње две године.

Снага студије и величина узорка

Студијски узорак је израчунат на основу претпостављене разлике учесталости менингиома и глиобластома високог степена малигнитета код особа са депресијом (експериментална група) у односу на болеснике без депресије (контролна група). Узето је да је та учесталост 80% у експерименталној групи, контролној 49% (разлика 31%), а да је однос броја испитаника у групама 1:4. Одабрана је снага студије 0.8, алфа грешка 0.05, а у одговарајућем рачунарском програму ("Power and Sample Size Calculations") селектован χ^2 -тест за два независна проспективно праћена узорка. На овај начин установљен је укупан студијски узорак на најмање 115 болесника, од чега 23 у експерименталној и 92 у контролној групи испитаника.

Статистичка обрада података

Добијени подаци ће најпре бити приказани дескриптивним показатељима, навођењем фреквенци, процената, аритметичких средина и стандардних девијација, за одговарајуће врсте података.

За тестирање статистичке значајности користићемо т-тест за независне узорке (за тестирање значајности разлика две групе), анализу варијансе (за тестирање значајности разлика већег броја група), коефицијент корелације (за тестирање повезаности нумеричких показатеља), регресиону анализу (за тестирање предикције нумеричких показатеља) и каноничку дискриминативну анализу (за тестирање евентуалног дијагностичког значаја депресије на појаву тумора).

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Студија треба да допринесе бољем упознавању фактора који утичу на појаву депресије и свеобухватно објасни везу између тумора мозга и депресивног поремећаја. Обзиром на досадашње недовољно разумевање у овој области, резултати ове студије треба да утврде дијагностички значај појаве депресије код пацијената са тумором мозга и помогну при бољем разумевању фактора и механизма настанка депресивног поремећаја код ове групе пацијената.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Психијатријски поремећаји често се јављају код тумора мозга, могу да представљају једину манифестацију или су иницијални симптом тумора мозга. Мада је присуство депресије код пацијената са тумором мозга честа појава, односи ова два патолошка ентитета су некомплетно истражени и нејасни. Циљ ове студије је утврђивање односа испољене депресивне епизоде са локализацијом, величином и врстом тумора мозга, као и клиничким карактеристикама и дијагностичким значајем депресивне епизоде код пацијената са тумором мозга. Популација су пацијенти примљени на одељење неурохирургије КБЦ Земун који ће у току 2011. и 2012. године бити оперисани због тумора мозга. Код свих пацијената ће стандардном (парафинском) биопсијом бити потврђен хистолошки тип тумора, а величина и локализација тумора ће бити одређена ЦТ/НМР прегледом ендокранијума. У обе групе пацијената, групи са дијагностикованом епизодом депресије од стране психијатра (дијагноза Ф 32.0, Ф 32.1 и Ф 32.2), и контролној групи без дијагнозе депресивног поремећаја, ће бити урађена Хамилтон и Бек скала за процену симптома депресије и нивоа депресивности. Обзиром на досадашње недовољно разумевање у овој области, резултати ове студије треба да утврде дијагностички значај појаве депресије код пацијената са тумором мозга, као и разумевање фактора и механизме настанка депресивног поремећаја код ове групе пацијената.

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже **проф. др Горан Михајловић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Психијатрија.

2.11 Научна област дисертације

Медицина. Уже области Неуропсихијатрија и Неурохирургија.

2.12 Научна област чланова комисије

- 1. проф. др Горан Михајловић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Психијатрија
- 2. проф. др Славица Ђукић-Дејановић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Психијатрија
- 3. проф. др Даница Грујичић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за уже научне области Неурохирургија.

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научног рада и публикованих радова, **др Ненад Живковић** испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу, где се утврђује однос испољене депресивне епизоде са локализацијом, величином и врстом тумора мозга, као и клиничким карактеристикама и дијагностичким значајем депресивне епизоде код пацијената са тумором мозга.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза **др Ненада Живковића** бити од великог научног и практичног значаја, да се допринесе бољем упознавању фактора који утичу на појаву депресије код пацијената са тумором мозга и свеобухватно објасни веза између тумора мозга и депресивног поремећаја.
4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Ненада Живковића** под називом „**Повезаност депресивног поремећаја са локализацијом, величином и патохистолошким налазом тумора мозга.**” и одобри њену израду.

проф. др Горан Михајловић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Психијатрија

проф. др Славица Ђукић-Дејановић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Психијатрија

проф. др Даница Грујичић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за уже научне области Неурохирургија

У Крагујевцу, 24.10.2011.