

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-5586/3-11, од 03. 06. 2015. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Др Бобана Јоксимовића, под називом:

„Прогностичка улога интраоперативног мониторинга у неурохирургији мозга и кичмене мождине“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Гордана Тончев**, председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија,
2. **Проф. др Бранко Ристић**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија,
3. **Проф. др Лукас Расулић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија

2. Извештај комисије о подобности теме

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Бобан Јоксимовић је рођен 03. 05. 1975. године у Крагујевцу. Медицински факултет Универзитета у Београду је уписао 1994. и завршио 2001. године. Општи стаж обавио на ВМА 2001-2002. године. Имао је више тренинга из области интраоперативног мониторинга у неурохирургији, као и функционалне неурохирургије, обављених од 2004-2008 у Тенингену, Немачка. Специјалистички испит из неурологије одбранио 2010. године на Медицинском факултету Универзитета у Новом Саду. Од 2009. године је студент докторских академских студија, смер неуронауке на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Има 8 година искуства из интраоперативне неурофизиологије у неурохирургији, преко 500 операција. 8 година искуства у студијама II и III фазе клиничких испитивања лекова. Комерцијално искуство са медицинским средствима за неурохирургију. 6 месеци едукације из интраоперативне неурофизиологије на Клиници за неурохирургију, JWG Универзитета-Франкфурт на Мајни. Радио је у више СРО, које се баве клиничким истраживањима лекова. 4 године клиничког искуства из неурологије, психијатрије, интерне медицине, педијатрије, ОРЛ, офталмологије и инфективних болести. Члан Београдске групе за мултиплу склерозу која је направила веб-басед Регистар пацијената са мултиплом склерозом. Истраживање у лабораторији професора Улфа Зимана. Едукација из интраоперативне неурофизиологије на Клиници за неурохирургију код Др Андреа Сзеленуи. Од 2008. године је укључен у интраоперативну неурофизиологију, мониторинг моторне и сензитивне функције, говора и слуха током

неурохируршких процедура, електрокортикографија код операција епилепсије у Клиници за неурохирургију Клиничког центра Србије. Аутор је више радова из области клиничке неурофизиологије.

Говори македонски, енглески и немачки језик.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Прогностичка улога интраоперативног мониторинга у неурохирургији мозга и кичмене мождине“

Предмет: Одређивање оптималних параметара трансранијалне електричне стимулације (ТЕС) за добијање моторних евоцираних потенцијала (МЕП) код одраслих пацијената са нормалним моторним статусом, као и испитивање промена МЕП добијених оптималних параметара и њихове везе са новим нежељеним постоперативним моторним исходима у хирургији мозга и кичме.

Хипотеза: Не постоји функционална зависност потребне јачине струје трансранијалне електричне стимулације од интерстимулус интервала и промене евоцираних потенцијала нису у вези са новим нежељеним постоперативним моторним исходом.

2.3. Подобност кандидата

Кандидату је објављен један рад у целини за штампу у рецензираном часопису, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Joksimovic B, Damjanovic A, Damjanovic A, Rasulic L. Transcranial electric stimulation for intraoperative motor evoked potential monitoring: dependence of required stimulation current on interstimulus interval value. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2015 May; 76(3): 190-8. doi: 10.1055/s-0034-1396438. **M23 – 3 бода**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

До данас не постоји стандард у стручним круговима за монтажу електрода за ТЕС или за параметре стимулације. Зато су параметри стимулације различитих аутора ретко упоредиви. Два званична водича дискутују дужину импулса, број импулса и ИСИ за мониторинг МЕП. Број импулса у низу и ИСИ у милисекундама или фреквенца у херцима нису стандардизовани. Додавање импулса смањује праг за МЕП и повећава амплитуду, трајање и полифазу. Calancie и сар. су користили 3 или 4 импулса што је логичан почетак за МЕП лица. Пет импулса се такође препоручује за почетак, иако је мање довољно за неке пацијенте, док је за друге потребно више импулса. Неки аутори користе 6-8 импулса за дуге полифазичне МЕП.

Студије су показале да ИСИ од 4 ms омогућава потпуни опоравак директног (Д) таласа, смањује праг за МЕП и добар је за почетак мониторинга. Почине се са ИСИ од 1-2 ms када се прати само лице и рука да би се одвојио стимулус артефакт од МЕП лица кратке латенце. Америчка академија за неурологију (ААН) је објавила први водич за мониторинг кичмене мождине. Америчко друштво за неурофизиолошки мониторинг (АДНМ) је издало први свеобухватни водич за мониторинг МЕП. У водичу за кичмену мождину експертска комисија је изабрала објављене студије релевантне за циљ. Инклузиони критеријум је био 100 пацијената за ортопедске процедуре и 20 пацијената за неурохируршке или кардиоторакалне процедуре. Водич за кичмену мождину је рангирао 40 радова у 4 класе

према ААН класификацији за рангирање доказа дијагностичких студија. Догађаји парализације, парализација или квадриплегија су се десили код 16%–40% пацијената са променама евоцираних потенцијала (стварно позитивни), и није било нежељених догађаја код пацијената без промена евоцираних потенцијала (лажно негативни).

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

До данас не постоји стандард у стручним круговима за монтажу електрода за ТЕС или за параметре стимулације. Зато су параметри стимулације различитих аутора ретко упоредиви. Два званична водича дискутују дужину импулса, број импулса и ИСИ за мониторинг МЕР. Број импулса у низу и ИСИ у милисекундама или фреквенца у херцима нису стандардизовани. Додавање импулса смањује праг за МЕР и повећава амплитуду, трајање и полифазност. Calancie и сар. су користили 3 или 4 импулса што је логичан почетак за МЕР лица. Пет импулса се такође препоручује за почетак, иако је мање довољно за неке пацијенте, док је за друге потребно више импулса. Неки аутори користе 6–8 импулса за дуге полифазне МЕР.

Студије су показале да ИСИ од 4 ms омогућава потпуни опоравак директног (Д) таласа, смањује праг за МЕР и добар је за почетак мониторинга. Почиње се са ИСИ од 1–2 ms када се прати само лице и рука да би се одвојио стимулус артефакт од МЕР лица кратке латенце. Америчка академија за неурологију (ААН) је објавила први водич за мониторинг кичмене мождине. Америчко друштво за неурофизиолошки мониторинг (АДНМ) је издало први свеобухватни водич за мониторинг МЕР. У водичу за кичмену мождину експертска комисија је изабрала објављене студије релевантне за циљ. Инклузиони критеријум је био 100 пацијената за ортопедске процедуре и 20 пацијената за неурохируршке или кардиоторакалне процедуре. Водич за кичмену мождину је рангирао 40 радова у 4 класе према ААН класификацији за рангирање доказа дијагностичких студија. Догађаји парализације, парализација или квадриплегија су се десили код 16%–40% пацијената са променама евоцираних потенцијала (стварно позитивни), и није било нежељених догађаја код пацијената без промена евоцираних потенцијала (лажно негативни).

Циљ и хипотезе студије

Главни циљ истраживања је да се одреде оптималне параметре ТЕС за добијање мишићних МЕР, да се испита веза између јачине стимулуса ТЕС константне струје и ИСИ за евоцирање МЕР у три мишића руке, као и да ли су промене МЕР у вези са новим нежељеним постоперативним моторним исходима у хирургији мозга и кичмене мождине. Главна хипотеза истраживања је да не постоји функционална зависност потребне јачине струје транскранијалне електричне стимулације од интерстимулус интервала и промене евоцираних потенцијала нису у вези са новим нежељеним постоперативним моторним исходом

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

До данас не постоји стандард у стручним круговима за монтажу електрода за ТЕС или за параметре стимулације. Зато су параметри стимулације различитих аутора ретко упоредиви. Два званична водича дискутују дужину импулса, број импулса и ИСИ за мониторинг МЕР. Број импулса у низу и ИСИ у милисекундама или фреквенца у херцима нису стандардизовани. Додавање импулса смањује праг за МЕР и повећава амплитуду,

трајање и полифазну. Calancie и сар. су користили 3 или 4 импулса што је логичан почетак за МЕР лица. Пет импулса се такође препоручује за почетак, иако је мање довољно за неке пацијенте, док је за друге потребно више импулса. Неки аутори користе 6-8 импулса за дуге полифазне МЕР.

Студије су показале да ИСИ од 4 ms омогућава потпуни опоравак директног (Д) таласа, смањује праг за МЕР и добар је за почетак мониторинга. Почине се са ИСИ од 1-2 ms када се прати само лице и рука да би се одвојио стимулус артефакт од МЕР лица кратке латенце. Америчка академија за неурологију (ААН) је објавила први водич за мониторинг кичмене мождине. Америчко друштво за неурофизиолошки мониторинг (АДНМ) је издало први свеобухватни водич за мониторинг МЕР. У водичу за кичмену мождину експертска комисија је изабрала објављене студије релевантне за циљ. Инклузиони критеријум је био 100 пацијената за ортопедске процедуре и 20 пацијената за неурохируршке или кардиоторакалне процедуре. Водич за кичмену мождину је рангирао 40 радова у 4класе према ААН класификацији за рангирање доказа дијагностичких студија. Догађаји парализације, парализа или квадриплегија су се десили код 16%–40% пацијената са променама евоцираних потенцијала (стварно позитивни), и није било нежељених догађаја код пацијената без промена евоцираних потенцијала (лажно негативни).

Међутим, процена оптималних параметара ТЕС за добијање мишићних МЕР, веза између јачине стимулуса ТЕС константне струје и ИСИ за евоцирање МЕР у три мишића руке, као и промене МЕР у односу на нове нежељене постоперативне моторне исходе у хирургији мозга и кичмене мождине до сада нису спроведена у било ком свеобухватном истраживању.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Реч је о клиничкој ретроспективној кохортној студији.

Популација која се истражује

Планирано истраживање ће обухватити интраоперативно различити број монофазних импулса константне струје у низу и ИСИ код 22 пацијента и 27 мишића у првом делу студије. Укључујући критеријуми су: тумори мозга и васкуларне лезије које не захватају кортикоспинални пут или моторну кору, нормалан моторни статус преоперативно на неуролошком прегледу, док су искључујући критеријуми: тумори мозга са лезијом која захвата кортикоспинални пут или моторну кору, тумори кичмене мождине, епилептични напади и уграђени уређаји (нпр. срчани пејсмејкер, дубока мождана стимулација, кохлеарни имплант).

Пацијенти са редовног оперативног програма ће бити подвргнути различитим неурохируршким процедурама за мозак и кичму у другом делу студије. У мождану групу ћемо укључити 84 пацијената, у спиналну 48. Укључујући критеријуми су: тумори и васкуларне лезије мозга и кичмене мождине које захватају кортикоспинални пут или моторну кору, моторни испалили нормалан моторни статус преоперативно на неуролошком прегледу, док су искључујући критеријуми само уграђени уређаји. Потписани информисани пристанак ће бити услов за укључивање у истраживање.

Материјал и методе

За индукцију анестезије биће коришћен интравенски пропофол, ремифентанил и мидазолам, а за одржавање пропофол и ремифентанил. Кратко делујући мишићни релаксант биће коришћен само за интубацију. За ТЕС и снимање мишићних МЕР биће коришћен систем ISISIOM (Иномед, Емендинген, Немачка) са стимулатором константне струје (максимална јачина 220 mA). Corkscrew електроде за ТЕС се постављају субкутано на С1 и С2, према интернационалном 10 – 10 систему за ЕЕГ. Биће коришћени оптимални параметри из првог дела студије: низ од 5 импулса, дужина импулса 0.5 ms, ИСИ 3ms, до 220 mA. Мишићне МЕР ће бити регистроване паром иглених електрода у мишићима АПБ, ББ, ЕДК, тибialis антериор и абдуктор халуцис обострано, с растојањем од 2-3 cm између електрода.

У обе студије ће бити укључивани узастопни пацијенти са редовног оперативног програма. Моторни праг је дефинисан као јачина стимулације која изазива мишићни МЕР минималне амплитуде 30 μ V у три узастопна мерења са фреквенцијом од 1 Hz.

ТЕС се спроводи вишеструким нивовима од 2, 3 и 5 импулса. У сваком низу дужина једног импулса је 0.5 ms, али ће ИСИ варирати да би одредили конфигурацију низа за најниже моторне прагове при изазивању мишићних МЕР. Максимална јачина струје је 220 mA. Код свих пацијената биће тестирани нивои од 2, 3 и 5 импулса и шест различитих ИСИ (1, 2, 3, 4, 5 и 10 ms). Вршиће се процена неуролошког статуса по стандардном протоколу пре хирургије, по буђењу из анестезије, 7 дана и 3 месеца после хирургије.

Нове нежељене постоперативне моторне исходе биће нотирани у групи пацијената са променама МЕР и без промена МЕР. Тако ће се добити следеће четири групе резултата: стварно позитивни, лажно позитивни, стварно негативни и лажно негативни.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Студије су показале да ИСИ од 4 ms омогућава потпуни опоравак директног (Д) таласа, смањује праг за МЕР и добар је за почетак мониторинга. Почине се са ИСИ од 1-2 ms када се прати само лице и рука да би се одвојио стимулус артефакт од МЕР лица кратке латенце. Америчка академија за неурологију (ААН) је објавила први водич за мониторинг кичмене мождине. Америчко друштво за неурофизиолошки мониторинг (АДНМ) је издало први свеобухватни водич за мониторинг МЕР. У водичу за кичмену мождину експертска комисија је изабрала објављене студије релевантне за циљ. Инклузиони критеријум је био 100 пацијената за ортопедске процедуре и 20 пацијената за неурохируршке или кардиоторакалне процедуре. Водич за кичмену мождину је рангирао 40 радова у 4 класе према ААН класификацији за рангирање доказа дијагностичких студија. Догађаји парализа, париплегија или квадриплегија су се десили код 16%–40% пацијената са променама евоцираних потенцијала (стварно позитивни), и није било нежељених догађаја код пацијената без промена евоцираних потенцијала (лажно негативни).

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Проф. др Лукас Расулић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Примењена неурофизиологија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Гордана Тончев**, председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија,
2. **Проф. др Бранко Ристић**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија,
3. **Проф. др Лукас Расулић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Др Бобана Јоксимовића комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да одреди оптималне параметре и њихове везе са новим нежељеним постоперативним моторним исходима у хирургији мозга и кичме.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза Др Бобана Јоксимовића бити од великог научног и практичног значаја у смислу проучавања нових метода за процену постоперативног неуролошког статуса код пацијанета након хирургије мозга и кичме.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Мр мед. сци др Драгана Васиљевића под називом „**Прогностичка улога интраоперативног мониторинга у неурохирургијимозга и кичмене мождине**“ и одобри њену израду.

Проф. др Гордана Тончев, председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија

Проф. др Бранко Ристић, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија

Проф. др Лукас Расулић, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија

У Крагујевцу, 23. 06. 2015.