

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО- НАУЧНОМ ВЕЋУ

Примљено	24.10.17	Лист	17
Орг. јед.		Број	
05	12428/5-5	Датум	

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-829/57 од 08.09.2017. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Снежане Лазаревић, под називом:

„Предиктивна вредност евоцираних потенцијала на дугоготрајни исход мултипле склерозе“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Гордана Тончев**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, председник
2. **Проф. др Милан Мијаиловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, члан
3. **Проф. др Слободан Војиновић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Неурологија, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Снежана Р. Лазаревић је рођена 30. 09. 1985. године у Ужицу где је завршила основну и средњу школу са одличним успехом. Медицински факултет у Крагујевцу је завршила 31.03.2011. са просечном оценом 8,61 (осам и 61/100). Након завршених студија, обавила је редован лекарски стаж и положила стручни испит у новембру 2011. године. Од августа 2012. године волонтира на Клиници за неурологију КЦ Крагујевац. Школске 2012/2013. године уписала је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Неуронауке. Од септембра 2013. године запослена на Факултету медицинских наука у звању сарадника у настави, а од децембра 2016. године у звању истраживача приправника за ужу научну област Неурологија. Активно учествује у извођењу практичног дела наставе на ИАСМ, ИАСС, ИАСФ, ОСС, као и у организацији рада катедре за Неурологију. Специјализацију из Неурологије започела у априлу 2014. године. Учествује у научноистраживачком пројекту: Серумски ниво витамина D као фактор тежине функционалне

онеспособљености код пацијената оболелих од мултипле склерозе. Члан је Друштва младих неуролога Србије.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Предиктивна вредност евоцираних потенцијала на дугоготрајни исход мултипле склерозе“

Предмет: Испитивање значаја визуелних и когнитивних евоцираних потенцијала као биомаркера за процену тока и исхода мултипле склерозе.

Хипотеза: Налази визуелних и когнитивних евоцираних потенцијала могу помоћи у идентификацији пацијената са вишим ризиком од прогресије болести који се документује већим бројем лезија на магнетној резонанци ендокранијума и клиничким током мултипле склерозе.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио рад у целини у часопису М51 категорије у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву теме докторске дисертације:

Simović S, Aleksić D, Bosković Matić T, Vesić K, Tončev S, Miletić Drakulić S, Tončev G. Temporal variations of stroke occurrence. *Ser J Exp Clin Res* 2016 DOI: 110.1515/SJECR-2016-0025

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Последњих година је постигнут напредак у лечењу мултипле склерозе (МС) употребом терапије која модификује ток болести, мада ниједан од доступних лекова не може да заустави болест или доведе до потпуног излечења. Више неуролошких функција може да буде оштећено, укључујући вид, ход, моторне функције, когнитивне функције, координацију и равнотежу, контролу сфинктера и сексуалне функције. Когнитивно оштећење, уз прогресивну моторну онеспособљеност штетно утиче на квалитет живота оболелих од МС.

Тренутна пракса је да се лечење започиње терапијом прве линије, а затим се уводе ефикаснији лекови ако одговор није адекватан. Последњих година се појавила нова стратегија - "treating to target", чији је циљ да се постигне одсуство активности болести (енгл. *no evidence of disease activity*, NEDA) која се дефинише као одсуство релапса, прогресије онеспособљености, и одсуство активности болести на магнетној резонанци ендокранијума (MP). Половина пацијената достигне NEDA након једногодишњег праћења, а трећина пацијената након двогодишњег праћења.

Евоцирани потенцијали (ЕП) су добри показатељи прогресије онеспособљености, али још увек није истражена њихова предиктивна вредност у достизању NEDA. Према прелиминарним резултатима истраживања, показано је да постоји утицај евоцираних потенцијала, MP лезија, ЕДСС скора и трајања болести на

вероватноћу достизања NEDA. Дат је предлог да се ЕП скор узме у обзир при доношењу одлуке о започињању лечења оболелих од МС.

Прогноза тока болести на индивидуалном нивоу представља изазов због варијабилности у клиничком току болести и у топографији лезија. ЕП откривају супклиничке лезије и представљају потенцијално прогностичко средство за откривање напредовања онеспособљености. За мерење патолошког налаза користи се ЕП скор који је описан у литератури. Низак скор на почетку болести и клиничка стабилност која траје дуже од три године показала се као предиктор за бенигну форму болести.

Визуелни евоцирани потенцијали (ВЕП) важно су средство за евалуацију болесника са клиничким и супклиничким оптичким неуритисом (ОН). Постојање абнормалних ЕП током прве епизоде ОН представља предикторни фактор за клиничку конверзију у МС који је сензитивнији него иницијални налаз МР.

Достизање NEDA захтева додатна истраживања, јер још увек није добро познато да ли одсуство онеспособљености и МР активности подразумева мању акумулацију кортикалних лезија које би могло утицати на когнитивну онеспособљеност. Двогодишњим праћењем, 30.8% пацијената који су достигли NEDA, показало је да 58,3% њих још увек има когнитивни дефицит. Једногодишње праћење у групи пацијената који нису достигли NEDA показало је прогресију онеспособљености, док у групи пацијената који су достигли NEDA није било прогресије болести. Истовремено, у обе групе није дошло до промена у когнитивним функцијама током времена.

2.5.Значај и циљ истраживања

Значај студије

ВЕП би могли бити коришћени као индикатор успешности употребе имуномодулаторне терапије у циљу постизања NEDA, док би когнитивни евоцирани потенцијали били показатељ когнитивне очуваности код пацијената који су достигли NEDA.

Циљ студије

Основни циљ истраживања је да се испита да ли визуелни и когнитивни ЕП могу служити као биомаркер за процену тока МС и указати на пацијенте који ће имати лош исход болести.

У складу са основним циљем постављени су следећи задаци:

1. Одредити прогностичку вредност ЕП код болесника са РРМС и њихову предиктивну вредност у постизању NEDA током више година примене имуномодулаторне терапије прве линије.
2. Одредити да ли постоје разлике између група пацијената са имуномодулаторном терапијом и пацијената без терапије у ЕП, ЕДСС, учесталости релапса, налаза на МР ендокранијума и неуропсихолошким тестовима.

3. Одредити да ли промене у налазу ЕП у одеређеним групама пацијената корелирају са променама у ЕДСС, степену тежине замора и депресије, налазу МР ендокранијума током дугогодишњег праћења.
4. Утврдити разлику патолошких налаза ЕП на почетку болести код пацијената који су на имуномодулаторној терапији прве линије или нису на имуномодулаторној терапији са актуелним налазима ЕП.
5. Утврдити постојање патолошких налаза ВЕП код оболелих од МС који су имали и који нису имали ОН, и њихову корелацију са физичком онеспособљеношћу, дужином трајања болести, учесталости релапса и налаза на МР ендокранијума.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Како се до сада ниједно истраживање није бавило сличном проблематиком, ова студија представља покушај да се испита утицај налаза ЕП на клинички исход болести, и достизање NEDA.

У лечењу МС уведен је концепт NEDA који се дефинише као одсуство релапса, прогресије онеспособљености и активности на МР (нове лезије које се пребојавају Гадолинијумом и увећане лезије). Дугогодишње студије су показале да NEDA статус после две године има оптималну прогностичку вредност за ток и исход болести. Присуство две или три мере активности болести (нове МР лезије, релапси са повећањем ЕДСС за 1) током прве године лечења Интерфероном бета је било предиктивно за лош терапијски одговор.

Предиктивна улога ЕП је описивана у бројним студијама. Све вредности ЕП мерене на почетку праћења, биле су значајно лошије код пацијената чије су се моторне функције погоршавале током времена, при чему су латенце биле бољи предиктор погоршања у односу на амплитуде. Патолошке ВЕП латенце корелирају са вишим нивоима клиничке онеспособљености после 10 година праћења. Пацијенти који су у терапији имали интерферон су имали значајно смањење ВЕП скорa у односу на пацијенте на терапији глатирамер ацетатом и пацијенте без терапије. ЕП скор и временски период између прва два релапса су најјачи показатељи погоршања болести.

Новија истраживања се спроводе у циљу процене когнитивних функција код оболелих од МС који су достигли NEDA. Након двогодишњег праћења, показало се да је 30.8% пацијената достигло NEDA, али да 58,3% од њих још увек има погоршања у когнитивним доменима. Друга студија је показала да је након једногодишњег праћења пацијената који су на почетку имали сличне скорове на тестовима депресије, замора и тестирања когнитивних функција, потврђено погоршање у вербалној меморији код пацијената који нису достигли NEDA, док у другим доменима није било значајних разлика у скоровима.

Ова студија би требало да укаже на предиктивну вредност ЕП за клинички исход болести у смислу достизања NEDA, као и на постојање патолошких налаза који би указивали на лошију прогнозу болести и немогућност достизања исте. Истовремено, указаћемо на утицај когнитивног статуса, замора и депресије на достизање NEDA.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Ово истраживање је дизајнирано као обједињена ретроспективна и проспективна клиничка студија.

Популација која се истражује

Пацијенти оболели од клинички дефинитивне и дијагностички потврђене релапсно ремитетне форме мултипле склерозе код којих је дијагноза болести постављена на основу McDonald-ових критеријума.(2010). Пацијенти ће пре укључења потписивати сагласност за учешће у студији у складу са важећом регулативом Добре клиничке праксе (Good Clinical Practice-GCP) и претходним одобрењем надлежног Етичког комитета.

Укључујући критеријуми су: клинички и дијагностички потврђена мултипла склероза.

Искључујући критеријуми су: 1. примена антихолинергичне терапије, антидепресивне терапије и неуролептичке терапије у времену истраживања; 2. историја примене кортикостероидне, друге имуномодулаторне терапије и имunosупресивне терапије у последњих 6 месеци; 3. постојање других болести ЦНС-а; 4. Постојање оштећења слуха демонстрирано на налазу адиометрије; 5. постојање емоционалних и промена понашања који би угрозили кооперативност болесника.

Узорковање

У истраживање ћемо укључити све пацијенте који испуњавају укључујуће критеријуме и не подлежу искључујућим критеријумима, који су били на прегледу код неуролга на Клиници за неурологију, до прикупљања довољног броја пацијената.

Од пацијената оболелих од РРМС биће прикупљани демографски подаци. На основу анамнезе и медицинске документације скупљаћемо податке о старости, трајању болести, току болести, броју и учесталости релапса болести, терапији коју користе, дужини лечења, нивоу едукације.

Ретроспективна клиничка студија:

Болесници су подељени у групе у зависности од тога да ли примају имуомодулаторну терапију или нису на имуномодулаторној терапији. Увидом у медицинску документацију добијени су налази визуелних и когнитивних ЕП, вредности амплитуде и латенце таласа p100 и p300 на почетку болести. Такође, добијени су подаци о ранијем ОН, једностраном или обостраном код пацијената који су га имали.

Сваког болесника ће прегледати независни неуролог и при томе ће бити одређен степен клиничке онеспособљености применом Kurtzke-ове скале онеспособљености

EDSS и одређиван индекс прогресије болести (PI) који се добија поделом EDSS скорa са дужином трајања болести израженим у годинама. На основу неуропсихолошког тестирања сваком пацијенту биће процењена когниција применом теста PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*) и SDMT (*Symbol Digit Modalities Test* - тест замене симбола бројевима). За процену депресивности биће примењена Бекова скала депресије. Сваком болеснику биће процењена и тежина замора применом MFIS (*Modified Fatigue Impact Scale* – Модификована скала замора) скале и FSS (*Fatigue Severity Scale* - Скала тежине замора). Свим пацијентима биће урађени визуелни ЕП (п100) и когнитивни ЕП (п300) и у налазу измерена амплитуда и латенца таласа, и урађена МР ендокранијума. Налази евоцираних потенцијала су скоровани од 0 од 3. Налаз магнетне резонанце је скорирани у 3 класе према броју лезија (0–2 лезија, 3–8 лезија, >8 лезија). Праћен је број гадолинијум позитивних лезија.

Проспективна клиничка студија:

У проспективном делу студије учествоваће оболели код којих је предвиђено започињање терапије прве линије, и оболели од МС који су без имуномодулаторне терапије прве линије. Свима ће бити одрађени визуелни и когнитивни ЕП на почетку праћења, односно пре примене терапије.

На почетку праћења сваког пацијента ће прегледати независни неуролог да би се одредио степен клиничке онеспособљености - ЕДСС, биће му одређен индекс прогресије болести (PI). Свим пацијентима биће урађени визуелни и когнитивни ЕП и у налазу измерена амплитуда и латенца и урађена МР ендокранијума, који ће бити скорирани на исти начин као у ретроспективном делу истраживања, урађено комплетно неуропсихолошко тестирање које обухвата PASAT и SDMT, такође и BICAMS (*Brief International Cognitive Assessment for MS*).

Сви болесници ће бити праћени клинички и неурорадиолошки током времена, а сви наведени прегледи биће реализовани у две временске тачке- пре започињања терапије и две године након увођења терапије.

Испитаћемо да ли постоји предиктивна вредност мерених параметара ЕП за исход болести. Исход болести ће бити изражен достизањем или недостизањем NEDA, на основу тежине клиничке онеспособљености, броја релапса болести и налаза на МР ендокранијума. Испитаће се да ли ће на њих утицати дужина лечења, тежина замора, тежна депресије, и тежина когнитивног оштећења.

Сви учесници студије потписаће информисани пристанак којим ће, као и усменим путем, бити обавештени о природи истраживања и разлогу обављања дијагностичких прегледа и неуропсихолошког тестирања, као и о апсолутној тајности добијених података и употребе искључиво у научне сврхе.

Варијабле које се мере у студији

У ретроспективном делу студије независне варијабле ће бити вредности скорa евоцираних потенцијала на почетку болести, а зависне варијабле степен неуролошке онеспособљености – EDSS и индекс прогресије болести (PI).

У проспективном делу студије независна варијабла ће бити вредности скорa евоцираних потенцијала на почетку праћења, а зависне варијабле процена да ли је оболели досигао или није достигао NEDA (налаз на МР ендокранијума, број релапса, степен неуролошке онеспособљености – EDSS).

Збуњујуће варијабле у ретроспективном и проспективном делу студије су трајање болести, ток болести, број и учесталост релапса болести, дужина лечења код пацијената који су на имуномодулаторној терапији прве линије, ниво едукације, резултати постигнути на неуропсихолошком тестирању које обухвата PASAT А, PASAT В, SDMT, такође и BICAMS.

Величина узорка и снага студије

Прорачун величине узорка је заснован на очекиваној разлици независне варијабле, скорa ВЕП, и зависне варијабле, дихотомног исхода NEDA. На основу података студије (Margaritella N, Mendozzi L, Garegnani M, Nemni R, Gilardi E, Pugnetti L. The EP-score to assess treatment efficacy in RRMS patients: a preliminary study. International Journal of Neuroscience, 2015; 125(1):38-42) претпостављено је да ће у групи пацијената који су постигли позитиван клинички одговор (достигли NEDA) на крају периода праћења разлика ВЕП скорa у односу на базалну (почетак студије) бити -0.8 (средња вредност) са стандардном девијацијом 1.2. У групи болесника који не достигну NEDA одговор претпостављено је да ће средња вредност ралике ВЕП скорa бити -0.1 а стандардна девијација 0.15. На основу података студије о праћењу исхода лечења, очекује се да ће једна трећина у студијској популацији имати одговор NEDA. Имајући у виду наведене параметре, алфа грешку од 0.05, снагу студије 0.8, двоструко тестирање и однос броја испитаника у групама 1:3, коришћењем одговарајућег програма израчунат је укупан узорак од 66 испитаника, 17 у једној и 49 у другој. Студијски узорак је најзад утврђен на најмање 80 испитаника од чега најмање 20 у групи са клиничким одговором и најмање 60 у групи без клиничког одговора.

Статистичка обрада података

Прикупљени подаци биће обрађени методама дескриптивне статистике: за континуалне варијабле ће бити израчунате средња вредност, медијана и стандардна девијација. Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Вилк тестови ће бити коришћени да би се проверила нормалност расподеле нумеричких података. За параметарске варијабле ће бити коришћен Студентов Т-тест, а за непараметарске варијабле Ман-Витнијев У тест. За утврђивање повезаности између две континуалне варијабле биће коришћена статистичка метода корелације. ANOVA ће бити коришћена за поређење просечних резултата у више од две групе. Вредност $p < 0.05$ ће бити сматрана статистички значајном. Статистичка анализа биће обављена у статистичком програму SPSS.

2.8. Очекивани резултати и значај студије

Како се до сада ниједно истраживање није бавило сличном проблематиком, ова студија представља покушај да се испита утицај налаза ЕП на клинички исход болести, и достизање NEDA.

У већини случајева, МС узрокује прогресивну онеспособљеност која укључује и моторне и когнитивне функције. Два су основна патолошка процеса- неуроинфламација и прогресивно аксонално оштећење. Из клиничке перспективе, инфламација је повезана са субакутним почетком клиничких симптома и знакова, и фокалних лезија на магнетној резонанци. Аксонално оштећење и губитак неурона је повезано са непрекидном онеспособљеношћу, и може бити присутно и у раним фазама болести. Како болест напредује, равнотежа између дегенеративних и репаративних процеса се смењују, резултујући прогресивном неуроаксоналном дегенерацијом и порастом онеспособљености. Зато, клиничко праћење обухвата: активност болести, која се манифестује бројем релапса (инфламација), онеспособљеност (аксонални губитак) и функционалност (рефлектује степен компензације или церебралне резерве).

У лечењу МС уведен је концепт NEDA који се дефинише као одсуство релапса, прогресије онеспособљености и активности на МР (нове лезије које се пребојавају Гадолинијумом и увећане лезије). Дугогодишње студије су показале да NEDA статус после две године има оптималну прогностичку вредност за ток и исход болести. Присуство две или три мере активности болести (нове МР лезије, релапси са повећањем ЕДСС за 1) током прве године лечења Интерфероном бета је било предиктивно за лош терапијски одговор.

Предиктивна улога ЕП је описивана у бројним студијама. Све вредности ЕП мерене на почетку праћења, биле су значајно лошије код пацијената чије су се моторне функције погоршавале током времена, при чему су латенце биле бољи предиктор погоршања у односу на амплитуде. Патолошке ВЕП латенце корелирају са вишим нивоима клиничке онеспособљености после 10 година праћења. Пацијенти који су у терапији имали интерферон су имали значајно смањење ВЕП скорa у односу на пацијенте на терапији глатирамер ацетатом и пацијенте без терапије. ЕП скор и временски период између прва два релапса су најјачи показатељи погоршања болести.

Код оболелих од МС вредност латенце ВЕП временом постепено расте. Код пацијената са супклиничком демиелинизацијом није показан значајан ефекат ремиелинизације. Код пацијената код којих је око било захваћено оптичким неуритисом (ОН) $n=100$ латенца је временом опадала, док је незахваћено око остало стабилно. ЕП код пацијената оболелих од ОН доприноси у процени прогнозе болести, односно конверзије болести у дефинитивну МС.

Новија истраживања се спроводе у циљу процене когнитивних функција код оболелих од МС који су достигли NEDA. Након двогодишњег праћења, показало се да је 30.8% пацијената достигло NEDA, али да 58,3% од њих још увек има погоршања у когнитивним доменима. Друга студија је показала да је након једногодишњег праћења пацијената који су на почетку имали сличне скорове на тестовима депресије, замора и тестирања когнитивних функција, потврђено погоршање у вербалној меморији код

пацијената који нису достигли NEDA, док у другим доменима није било значајних разлика у скоровима.

Ова студија би требало да укаже на предиктивну вредност ЕП за клинички исход болести у смислу достизања NEDA, као и на постојање патолошких налаза који би указивали на лошију прогнозу болести и немогућност достизања исте. Истовремено, указаћемо на утицај когнитивног статуса, замора и депресије на достизање NEDA.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

У овом истраживању се очекује да ЕП могу имати предиктивну вредност за клинички исход болести. Све вредности ЕП мерене на почетку праћења, биле су значајно лошије код пацијената чије су се моторне функције погоршавале током времена, при чему су латенце биле бољи предиктор погоршања у односу на амплитуде. Патолошке ВЕП латенце корелирају са вишим нивоима клиничке онеспособљености после 10 година праћења. Новија истраживања се спроводе у циљу процене когнитивних функција код оболелих од МС који су достигли NEDA.

На основу добијених резултата моћи ће боље да се сагледа предиктивна вредност ЕП за клинички исход болести у смислу достизања NEDA, као и постојање патолошких налаза који би указивали на лошију прогнозу болести. Испитаће се и утицај когнитивног статуса, замора и депресије на достизање NEDA.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Како се до сада ниједно истраживање није бавило сличном проблематиком, ова студија представља покушај да се испита утицај налаза ЕП на клинички исход болести, и достизање NEDA.

Пацијенти који су у терапији имали интерферон су имали значајно смањење ВЕП скорa у односу на пацијенте на терапији глатирамер ацетатом и пацијенте без терапије. ЕП скор и временски период између прва два релапса су најјачи показатељи погоршања болести. Новија истраживања се спроводе у циљу процене когнитивних функција код оболелих од МС који су достигли NEDA. Након двогодишњег праћења, показало се да је око трећина пацијената достигло NEDA, али да више од половине њих још увек има погоршања у когнитивним доменима. Једногодишње праћење пацијената који су на почетку имали сличне скорове на тестовима депресије, замора и тестирања когнитивних функција, потврдило погоршање у вербалној меморији код пацијената који нису достигли NEDA, док у другим доменима није било значајних разлика у скоровима.

Ова студија би требало да укаже на предиктивну вредност ЕП за клинички исход болести у смислу достизања NEDA, као и на постојање патолошких налаза који би указивали на лошију прогнозу болести и немогућност достизања исте. Истовремено, указаћемо на утицај когнитивног статуса, замора и депресије на достизање NEDA.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже доц.др Светлана Милетић Дракулић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија. Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Радови у вези са темом докторске дисертације:

1. Drulovic J, Cukic M, Grgic S, Dincic E, Raicevic R, Nadj C, Toncev G, Vojinovic S, Mesaros S, Kistic Tepavcevic D, Dujmovic I, Tadic D, Miletic-Drakulic S, Dackovic J, Kostic S, Erakovic J, Sakalas J, Savic D, Suknjaja V, Martinovic V, Maric G, Pekmezovic T. The impact of betaplust program on patient treatment satisfaction with interferon beta-1b in multiple sclerosis: Multicentric cross-sectional survey in the western Balkan countries. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2017; 11:56–61
2. Drulovic J, Basic-Kes V, Grgic S, Vojinovic S, Dincic E, Toncev G, Kezic MG, Kistic-Tepavcevic D, Dujmovic I, Mesaros S, Miletic-Drakulic S, Pekmezovic T. The Prevalence of Pain in Adults with Multiple Sclerosis: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *Pain Med.* 2015;16(8):1597-602
3. Toncev G, Miletic Drakulic S, Knezevic Z, Boskovic Matic T, Gavrilovic A, Toncev S, Drulovic J, Pekmezovic T. Prevalence of multiple sclerosis in the Serbian district Sumadija. *Neuroepidemiology.* 2011;37(2):102-6
4. Miletic S, Toncev G, Jevdjic J, Jovanovic B, Canovic D. Fatigue and depression in multiple sclerosis: Correlation with quality of life. *Arch Biol Sci.* 2011; 63(3): 617-622

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Неуронауке

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Гордана Тончев**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, председник
2. **Проф. др Милан Мијаиловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, члан
3. **Проф. др Слободан Војиновић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Неурологија, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

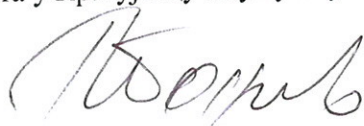
На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Снежане Лазаревић, комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

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 испита предиктивну вредност ЕП за клинички исход болести у смислу достизања NEDA, као и утицај когнитивног статуса, замора и депресије на достизање NEDA.

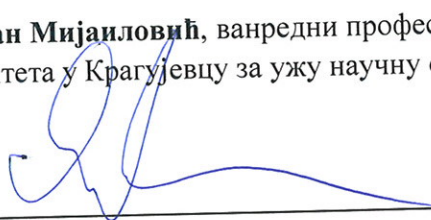
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Снежане Лазаревић са називом „**Предиктивна вредност евоцираних потенцијала на дугоготрајни исход мултипле склерозе**“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

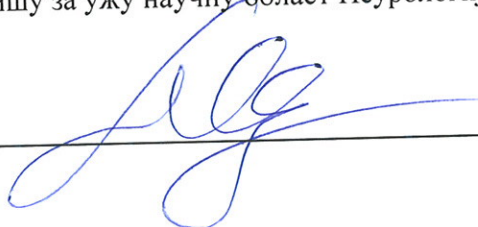
1. **Проф. др Гордана Тончев**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, председник



2. **Проф. др Милан Мијаиловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, члан



3. **Проф. др Слободан Војиновић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Неурологија, члан



У Крагујевцу, септембар 2017.