



ИЗВЈЕШТАЈ

о оцјени подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовао комисију: Наставно-научно вијеће Медицинског факултета
Универзитета у Бањој Луци

Датум именовања комисије: 29.09.2017 године

Број одлуке: 18/3.701/2017

Састав комисије:

1. Др Милан Скробић	Ванредни професор	Медицина / Нуклеарна медицина
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци	Предсједник	
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
2. Др Драган Стојанов	Ванредни професор	Медицина / Радиологија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Нишу	Члан	
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
3. Др Милош Стојиљковић	Редовни професор	Медицина / Фармакологија и токсикологија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Источном Сарајеву	Члан	
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме: Синиша (Томислав) Вујмиловић
2. Датум рођења: 20.05.1972 Мјесто и држава рођења: Зеница, СФРЈ

II.1 Основне студије

Година уписа: Година завршетка: Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Универзитет у Бањој Луци

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Општа медицина

Звање: Доктор медицине

II.2 Мастер или магистарске студије

Година уписа: Година завршетка: Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Универзитет у Бањој Луци

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Биомедицинска истраживања

Звање: Магистар медицинских наука

Научна област: Медицинске науке, ужа научна област - Радиологија

Наслов завршног рада: “Сензитивност и специфичност магнетне резонанце у откривању потенцијално епилептогених лезија”

II.3 Докторске студије

Година уписа:

Факултет/и:

Студијски програм:

Број ЕЦТС до сада остварених:

Просјечна оцјена током студија:

II.4 Приказ научних и стручних радова кандидата

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија ¹
1.	Вујмиловић С , Вујновић С, Ковачевић-Драгосављевић В, Вујковић З, Катана Д, Грујић-Вујмиловић Д. Могућности детекције и карактеризације епилептогених лезија примјеном магнетне резонанце јачине 1,5T и 3,0T. Биомедицинска истраживања 2017; 8(1):1-8. (бр. стр. 8) (Научни рад у научном часопису националног значаја, штампан у целини)	
<i>Кратак опис садржине:</i>		
Магнетна резонанца (MR) је поуздана метода у детекцији епилептогених лезија, али постоје подијељена мишљења о дијагностичкој вриједности MR јачине магнетног поља 3,0T у односу на 1,5T. Циљ рада је био да се утврди сензитивност и специфичност MR јачине магнетног поља 3,0T за детекцију и карактеризацију епилептогених лезија у односу на MR 1,5T.		
Од јуна 2013. до маја 2014. године у Заводу за клиничку радиологију УКЦ Р. Српске прегледано је 58 испитаника на оба MR уређаја по протоколу за епилепсију. Налазе су независно описивала два радиолога и консензусом дошли до референтног налаза. Упоређивањем промјена откривених на оба апарати за MR са референтним стандардом одредили су сензитивност и специфичност MR 1,5T и 3,0T за детекцију и карактеризацију лезија. Консензусом су идентификоване 72 референтне, потенцијално епилептогене промјене код 50 болесника. Није утврђена значајна разлика у броју идентификованих лезија нити у карактеризацији лезија између два радиолога при прегледу налаза добијених на MR 1,5T и 3,0T. Подједнака сензитивност MR (0,986) у детекцији епилептогених лезија у односу на референтни стандард је забиљежена за налазе оба радиолога и на MR 1,5T и 3,0T. Специфичност MR у детекцији лезија је била нешто нижа код првог него другог радиолога само на 3,0T (0,75 vs. 0,875). Сензитивност и специфичност MR у карактеризацији епилептогених лезија износила је за налазе првог радиолога 0,91, односно 0,87 на MR 1,5T, а 0,97, односно 0,75 на 3,0T. Сензитивност (0,94) и специфичност (0,87) MR у карактеризацији лезија код другог радиолога су биле једнаке и на MR 1,5T и 3,0T. Није утврђена статистички значајна разлика у сензитивности и специфичности MR јачине магнетног поља 3,0T у односу на 1,5T у детекцији и карактеризацији епилептогених лезија.		
Рад припада проблематици докторске дисертације: <u>ДА</u> НЕ ДЈЕЛИМИЧНО		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
2.	Vujmilović S , Vujnović S, Kovačević-Dragosavljević V, Vujković Z, Katana D, Grujić-Vujmilović D. Patient's Comfort and Technical Quality Exams at 1.5 and 3.0 T Magnetic Resonance Imaging. Open Journal of Radiology, 2016; 6:264-274. (бр. стр. 11) (Научни рад у научном часопису међународног значаја, штампан у целини)	

¹ Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публиковању научних публикација („Службени гласник РС“, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС“, бр. 102/14).

--	--	--

Кратак опис садржине:

Increased interest of clinicians for using 3.0T magnetic resonance imaging (MRI), as imaging modality of choice for their patients, has been evident in the past few years. The aim of this study was to compare the technical quality of the obtained tomography using 3.0 T and 1.5 T MRI, and to compare the subjective feeling of discomfort of patients and subjective acoustic noise experience during imaging using MRI at 3.0 T and 1.5 T. Brain MRI (1.5 and 3.0 T) was performed in 58 patients, according to a standardized protocol. All studies have been randomly described by independent two radiologists. The reference standard for the existence of technical artifact is established on the basis of both radiologists' consensus. We also compared the subjective feelings of the discomfort and acoustic noise during the both MRI (1.5 T and 3.0 T) exams. Artifacts were significantly more common during 3.0 T MRI in comparison with the 1.5 T MRI ($\chi^2 = 5.286$, $P < 0.05$), as well as in male patients ($\chi^2 = 8.841$, $P < 0.05$), and subjective assessments of discomfort and acoustic noise were higher in patients who underwent imaging using 3.0 T MRI, ($\chi^2 = 125.959$, $df = 1$, $P < 0.001$) and in females ($\chi^2 = 195.449$, $df = 1$, $P < 0.001$). Additional research is needed to prove that appropriate information for patients about the discomfort during 3.0 T MRI and their psychological preparation is very important element for optimal use of 3.0 T MRI in daily clinical practice.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	Вујмиловић С. , Вујновић С., Јефтић С. Компарадија различитих КАД система у КТ селекцији нодуларних промјена на плућима. Зборник сажетака Конгреса радиолога Србије 2013. Ниш 2013. (бр. стр. 1) (Научни рад на научном скупу националног значаја, штампан у зборнику извода навода)	

Кратак опис садржине:

Учињен је стандардни КТ преглед плућа код 31 пацијента са познатим примарним малигним оболењем. Прелиминарна идентификација нодуларних промјена је учињена од стране радиолога, а затим од стране два независна CAD система. Сензитивност CAD1 у односу на референтни стандард је 88 %, а специфичност 47 %. Сензитивност CAD2 у односу на референтни систем је 83%, а специфичност 44%. Сензитивност радиолога у односу нареферентни систем износи 79%, а специфичност 88 %. CAD може значајно помоћи радиологу у анализи нодуларних промјена у плућима.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
4.	Јефтић С., Вујновић С., Вујмиловић С. , Миловић Д. Стандардизација анализа МР прегледа дегенеративно обольелог лумбалног диска у Заводу за клиничку радиологију КЦ Бањалука. Зборник сажетака Конгреса радиолога Србије 2013. Ниш 2013. (бр. стр. 1) (Научни рад на научном скупу националног значаја, штампан у зборнику извода навода)	

Кратак опис садржине:

Анализиран је узорак од 80 написаних налаза МР прегледа дегенеративних оболења ЛС кичме у периоду од 1.1. до 30.6. 2013. године. У узорку је било по 10 налаза од 8 различитих радиолога. Анализирана је терминолошка хомогеност налаза, неуједначеност у интерпретацији врсте и степена дегенеративних промјена те подударност са ASSRDisc номенклатуром. У раду је предложена номенклатура која би требала бити кориштена у свакодневној клиничкој пракси.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
5.	Вујковић З, Жикић М, Арбутина М, Мильковић С, Рачић Д, Вујновић С, Вујмиловић С , Црнчевић С, Новосел О. Наша искуства у примјени каротидног стента. Актуелности из неурологије, психијатрије и граничних подручја 2008 ; 1-2: 43-47. (бр. стр. 5) (Прегледни научни рад у научном часопису међународног значаја или поглавље у монографији истога ранга, штампан у целини)	

Кратак опис садржине:

Атеросклеротска болест великих екстракранијалних и интракранијалних артерија је чест узрок можданог удара. Екстракранијална стеноза унутрашње каротидне артерије узрокује 25% исхемијских можданых удара. Третман болести каротидне бифуркације наставља да се усавршава. Ми смо имали четири пацијента са стентом каротидне артерије (carotid artery stenting - CAS) - три мушкарца и једну жену, просјек година 66,25 година. Није било озбиљних компликација након ЦАС. Ендоваскуларни третман са инсерцијом стента може бити корисна алтернатива каротидној ендартеректомији. CAS примијењена са емболус-протекцијом је ефикасан третман за пацијенте са каротидном стенозом.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
6.	Вујмиловић С. , Вујновић С., Грујић-Вујмиловић Д. Инцидентални налази у тораксу и врату код КТ ангиографије каротидних артерија. <i>Respiratio</i> 2016; 6 (1-2): 147-153. (бр. стр.7) (Стручни рад у часопису од националног значаја (с рецензијом), штампан у целини)	

Кратак опис садржине:

КТ ангиографија каротидних артерија (КТАКА) омогућава детекцију неваскуларних инциденталних налаза. Поједини од инциденталних налаза могу бити клинички значајни попут раних облика малигне болести.

Циљ студије је био да се одреди вјеројатноћа инциденталних налаза у приказаном дијелу грудног коша и врата код КТАКА у односу на хемодинамски значајне стенотске промјене на каротидним артеријама, да се инциденталне промјене идентификују, одреди њихова преваленца и клиничке импликације.

У проспективној студији је прегледано 100 пацијената који су подвргнути КТАКА због сумње на стенотску болест каротидних артерија. Пацијенти су прегледани од 01.12.15 до 30.03.16 године. Радиолози су сем степена стенозе каротидних артерија евидентирали и инциденталне налазе у грудном кошу и врату и класификовали их у 3 групе. Узор за класификацију је CRADS (CT colonography data and reporting system).

У 39 (19,5%) случајева (34 пацијента) пронађена је стеноза каротидне артерије од 50- 69%, а у 32 (16%) случаја (31 пацијент) пронађена је стеноза од 70-99%. Клинички веома значајни инцидентални налази (12) су били присутни код 10 пацијената, а потенцијално значајни (46) код 39 пацијената. Код укупно 49 пацијената налаз је захтјевао медицинску интервенцију или даље клиничко и дијагностичко праћење. Као резултат додатне клиничке и дијагностичке обраде дијагностиковано је укупно 9 неопластичних промјена. Инцидентални налази су чести код КТА прегледа. У нашој студији, на сваког пацијента са хемодинамски значајном стенозом долази 0.75 пацијената са веома, односно потенцијално клинички значајним инциденталним налазом. Са доступношћу КТА прегледа број инциденталних налаза ће неминовно рasti. Иако већина ових налаза није клинички значајна, неки од њих могу представљати малигна оболења.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
7.	Стајчић Љ, Вујновић С, Ковачевић Драгосављевић В, Марић Д, Томић Д, Вујмиловић С. Примарни екстраскелетални Ewing-ов сарком. Biomedicinska istraživanja 2014;5(2):60-64.(бр. стр. 5) (Стручни рад у часопису од националног значаја (с рецензијом), штампан у цјелини)	

Кратак опис садржине:

Ектраскелетални Ewing-ов сарком (EES) је неуроектодермални тумор коштаног поријекла, који се најчешће јавља у другој деценији живота. У раду је приказан EES поријекла лијеве висцералне плеуре, који је дијагностикован код двадесетједногодишњег мушкираца, са неодређеним болом у рамену. Иницијално је начињена радиографија грудног коша, на којој је уочена плеурална ефузија и јасно ограничена мекоткивна маса дуж лијевог латералног торакалног зида. Непосредно урађена је компјутеризована томографија грудног коша, која јасније приказује дифузну дистрибуцију мултиплих нодуларних мекоткивних задебљања плеуре лијевог хемиторакса. Хистолошки је доказан EES висцералне плеуре. EES примитивни неуроектодермални тумор је риједак тумор који треба разликовати од других тумора малих округлих целија на основу његове морфологије и лабораторијских налаза. Иако је екстремно риједак, EEC треба да буде узет у обзир у диференцијалној дијагнози примарних тумора зида грудног коша.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
8.	Вујмиловић С , Вујновић С, Стајчић Љ, Грујић-Вујмиловић Д. Могућност примјене компјутерски асистиране детекције (CAD) нодуларних промјена у плућима. Часопис удружења пулмолога Републике Српске 2013; 3 (1-2): 34-37. (бр. стр. 4) (Стручни рад у часопису од националног значаја (с рецензијом), штампан у цјелини)	

Кратак опис садржине:

Рана детекција нодуларних промјена у плућима може бити кључна за успешну терапију. Компјутеризована томографија (КТ) је најбољи дијагностички модалитет за детекцију и карактеризацију бенигних и неопластичних нодуларних промјена у плућном паренхиму. Један од начина да се помогне радиологу у детекцији нодуларних промјена у плућном паренхиму је компјутерски асистирана детекција (computer aided detection CAD).

Истраживање је начињено на групи 31 пацијента са познатим примарним малигним оболењем. Свим испитаницима ја начињен КТ грудног коша. Прелиминарна идентификација нодуларних промјена је учињена од стране радиолога а затим од стране CAD-а без утицаја радиолога. Након тога су два радиолога увидом у резултате обе студије консензусом одредиле референтни стандард. CAD је правилно препознао 195 (78.6%) нодуларних промјена а 53 (21,3%) промјене су биле лажно позитивне. Као лажно негативне CAD је препознао 26 (21,7%) промјена. Налаз радиолога се у односу на референтни стандард поклапао у 172 (93.4%) случаја а лажно позитивно је идентификовано њих 12 (6,52%). Радиолог није препознао 49 (22.1%) нодуларних промјена. CAD је детектовао 23 нодуларне промјене (10,4%) које нису првобитно уочене од стране радиолога.

Сензитивност CAD у односу на референтни стандард је 88% а специфичност 47%. Сензитивност радиолога у односу на референтни стандард износи 79% а специфичност 88%. Рад показује релативно високу сензитивност CAD-а те потврђује да CAD може значајно помоћи радиологу код детекције нодуларних промјена у плућима

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
9.	Марић Д, Вујновић С, Вујмиловић С , Сопренић В, Савић О, Јанковић Р. КТ мијелографија-приказ случаја. Зборник сажетака Други конгрес радиолога Србије. Нови Сад 2009; 53. (бр. стр. 2) (Рад у зборнику радова са националног стручног скупа)	

Кратак опис садржине:

Приказ случаја, пацијент старости 40 година, који двије године након фрактуре деветог торакалног пршљена и операције због параплегије долази на преглед. Како је у његовом случају МР преглед контраидикован због утрађеног ортопедског материјала уради се КТ мијелографија која је на адекватан начин приказала посттрауматско стање и морфологију кичмене мождине.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
10.	Марић Д, Вујновић С, Вујмиловић С , Сопренић В, Јанковић Р. Спинални епидурални апсцес-приказ случаја. Зборник сажетака Други конгрес радиолога Србије. Нови Сад 2009; 54. (бр. стр. 2) (Рад у зборнику радова са националног стручног скупа)	

Кратак опис садржине:

Жена старости 48 година, хоспитализована због повишене температуре и повраћања. Прегледом на 1,5 Т МР систему је установљен епидурални апсцес на нивоу цервикоторакалног прелаза. Након ламинектомије и евакуације апсцеса урађени су постоперативни КТ прегледи на 16 слојном КТ уређају.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
11.	Стјачић Љ, Вујновић С, Вујмиловић С. КТ и МР приказ случаја коарктације аорте. Зборник сажетака Први конгрес радиолога србије. Београд 2007; 41. (бр. стр. 2) (Рад у зборнику радова са националног стручног скупа)	

Кратак опис садржине:
Приказан је случај коарктације аорте, ријетке урођене мане, која је откривена у склопу дијагностике друге блести, лимфома. Сумња на коарктацију аорте је постављена на основу радиографије грудног коша. КТ и МР прегледи су потврдили постојање постдукталног типа коарктације аорте уз развијену колатералну циркулацију

Рад припада проблематици докторске дисертације: **ДА** НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Да ли кандидат испуњава услове?

ДА

НЕ

III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРУ

Руководилац дисертације-ментор : Проф. др Драган Стојанов

Биографија руководиоца дисертације

Проф. Драган Стојанов рођен је 10.07.1962. године у Босилеграду. Средњу медицинску школу завршио је у Нишу и носилац је дипломе Михајло Петровић-Алас. Дипломирао је на Медицинском факултету Универзитета у Нишу 30.06.1988. године са просјечном оцјеном 9,12. У току студија бавио се научно - истраживачким радом и презентовао радове на конгресима студената медицине и стоматологије Југославије. Стручни испит за доктора медицине положио је 27.9.1989. године. Од 23.04.1990. године ради на Институту за радиологију Клиничког центра у Нишу. Специјалистички испит из радиологије положио је 15.07.1993. године. Магистарски рад под називом Радиолошка дијагностика и терапија варикоцела одбранио је 09.02.1994. године и стекао академски назив Магистра медицинских наука.

За асистента Медицинског факултета у Нишу, на предмету радиологија, изабран је септембра 1998. године. У периоду од јула 2000. до 2003. године био је на стручном усавршавању и раду у Универзитетској болници Универзитета Еразмус у Ротердаму, Холандија.

Докторску дисертацију под називом Неанеуризматске субарахноидне хеморагије одбранио је 28.01.2005. године и стекао назив Доктора медицинских наука. За доцента на предмету радиологија Медицинског факултета у Нишу изабран је 2007. године.

У звање Ванредног професора на предмету Радиологија изабран је јула 2012. године. Завршио је курсеве Европског удружења неурорадиолога и ESMRMB. Од Европског удружења неурорадиолога и Европског борда неурорадиолога добио је Европску диплому за неурорадиологију.

Излагао је научне и стручне радове на међународним и домаћим конгресима и стручним састанцима. Био је предавач по позиву на курсевима континуиране едукације и школама неурорадиологије.

Обављао је функцију секретара Секције за радиолошку дијагностику СЛД у мандату од 2000. године. У периоду 2002-2003. био је секретар часописа Радиолошки архив Србије. Тренутно обавља функцију предсједника Удружења неурорадиолога Србије. Члан је

уређивачког одбора часописа Neuroradiology Journal.

Члан је удружења European Society of Neuroradiology, European Society of Radiology, World Federation of Neuroradiological Societies, Удружења неурорадиолога Србије, Удружења Радиолога Србије и Удружења интервентних радиолога Србије.

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	Stojanov D , Aracki-Trenkić A, Benedeto-Stojanov D. Gadolinium deposition within the dentate nucleus and globus pallidus after repeated administrations of gadolinium-based contrast agents – current status. <i>Neuroradiology</i> . 2016 May;58(5):433-41. Epub 2016 Feb 12. IF 2.485
2.	Stojanov D , Aracki-Trenkić A, Vojinović S, Benedeto-Stojanov D, Ljubisavljević S. Increasing Signal Intensity within the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1W Magnetic Resonance Images in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Correlation with Cumulative Dose of a Macroyclic Gadolinium-based Contrast Agent, Gadobutrol. <i>Eur Radiol</i> . 2016;26(3):807-15. IF 4.014
3.	Stojanov D , Ilic M, Bosnjakovic P, et al New Ischemic Brain Lesions on DiffusionWeighted MRI after Carotid Artery Stenting with Filter Protection: Frequency and Relationship with Plaque Morphology. <i>Am J Neuroradiol AJNR</i> 2012; 33(4):708-14. IF 3.17
4.	Ignjatovic J, Stojanov D , Zivkovic V, Ljubisavljevic S, Stojanovic N, Stefanovic I, Benedeto-Stojanov D, Ignjatovic N, Petrovic S, Aracki-Trenkic A, Radovanovic Z. Apparent diffusion coefficient in the evaluation of cerebral gliomas. <i>Vojnosanit Pregl</i> 2015;72(10):870-875. IF:0.269

Биографија коментатора

Доц. др Саша (Мирослава) Вујновић рођен 16.08.1965. године у Дрвару. Запослен је од 1998. године у Клиничком центру Бања Лука, Завод за клинички радиологију као специјалиста радиодијагностике. Магистарски рад под називом „Улога ултразвука у дијагностици акутног неперфорираног апендицитиса“ одбранио је 2005. године и стекао академски назив Магистра медицинских наука. За вишег асистента Медицинског факултета у Бања Луци, научна област радиологија, изабран је септембра 2006. године. Докторску дисертацију под називом „Евалуација магнетно резонантне холангиопанкреатографије у предикцији тежине извођења елективне лапароскопске холецистектомије“ одбранио је 2014. године и стекао назив Доктора медицинских наука. За доцента на предмету радиологија Медицинског факултета у Бања Луци изабран је 2015. године. Члан је вишесвјетских и европских радиолошких удружења.

Извод из библиографије:

1. CT in the diagnosis of the Cavernous Hemangioma of the Liver, Vujnovic S, Nikolic, In: 11, Euorpen congress of radiology , Scienfitic programme and book of abstracts, European radiology, Suplement 1 to Vol. 9, 1999, 570.S
2. Sonography in the evaluation of acute Appendicitis,Vujnovic S., Vidic P., Kukic B., In12 th European congress of radiology, Scienfitic programme and book of abstracts, European radiology,2000.,10 (supl 2).N
3. CT colonography in preoperative evaluation of patients with colorectal tumors, Vujnovic S., Vidic P, Popovic V., XV European Congress of radiology, Scienfitic programme and book of

abstractis, European radiology, 13 (supl.1) 2003;387.S

4. Наша искуства у примјени каротидног стента, Вујковић З., Жикић М., Арбутина М., Миљковић С., Рачић Д., Вујновић С., Вујмиловић С., Црнчевић С., Новосел О. Актуелности из неурологије, психијатрије и граничних подручја, Нови Сад, годиште XVI, број 1-2, 2008: 43-47.N
5. Магнетна резонанца у дијагностици тумора надбубрежне жлијезде, Д. Поповић, С. Вујновић, В. Сопренић, Р. Јанковић, Зборник сажетака Други конгрес радиолога Србије, Нови Сад, 2009.:74
6. Значај КТ у staging-у карцинома плућа, Д.Рогановић, К.Јандрић, С. Вујновић, О.Јовић, Зборник радова конгреса Мајски пулмоловски дани 2009, БиХ, Scr Med 2009 : 40(1) : 175-179
7. Morphological variations of the limbic-lobar border cortex on the inner side of human brain hemisphere, G. Spasojević, Z. Stojanović, S. Malobabić, S. Vujnović PERIODICUM BIOLOGORUM UDC 57:61 VOL. 112, No 1, 89–95, 2010
8. Undergraduate radiology education in the era of dynamism in medical curriculum: An educational perspective T.N.Pascual, R.Chhem, SC Wang, , S.Vujnovic , European Journal of Radiology, 2011 Jun;78(3):319-25.
9. S. Vujnović, B. Todorović, J. Davidović. Rebuilding radiology in the Republic of Srpska. Radiology-Practice journal 4, 2013: 75-82
10. Jovic O.,Vujnovic S, Cadjo M., Roganovic D., Sladojevic T. Pulmonary manifestation of the lymphoma CT characteristic. HealthMed; Vol. 7 Issue 1:135-138; 2013.
11. Вујмиловић С, Вујновић С., Стјачић Љ., Грујић-Вујмиловић Љ. Могућност примјене компјутерски асистиране детекције (CAD)нодуларних промјена у плућима. Часопис удружења пулмолога Републике Српске ;3 (1-2): 34-37,2013.
12. Вујмиловић С., Вујновић С., Грујић-Вујмиловић Д. Инцидентални налази у тораксу и врату код КТ ангиографије каротидних артерија. Respiratio 2016; 6 (1-2): 147-153.
13. Vujsmilović S, Vujnović S, Kovačević-Dragosavljević V, Vujsković Z, Katana D, Grujić-Vujmilović D. Patient's Comfort and Technical Quality Exams at 1.5 and 3.0 T Magnetic Resonance Imaging. Open Journal of Radiology, 2016; 6:264-274.
14. Вујмиловић С, Вујновић С, Ковачевић-Драгосављевић В, Вујковић З, Катана Д, Грујић-Вујмиловић Д. Могућности детекције и карактеризације епилептогених лезија примјеном магнетне резонанце јачине 1,5T и 3,0T. Биомедицинска истраживања 2017; 8(1):1-8.

Да ли ментор испуњава услове?

ДА

НЕ

IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

IV.1 Формулација назива тезе (наслова)

Функционална магнетна резонанца у објективизацији процијене доживљаја бола код хроничног болног синдрома

Наслов тезе је подобан?

ДА

НЕ

IV.2 Предмет истраживања

Испитивање могућности функционалне магнетне резонанце у објективизацији процијене доживљаја бола код хроничног болног синдрома.

Процијена интензитета бола као субјективног искуства је увијек праћена контраверзом. Корелације између самопријављеног бола и објективне процјене интензитета бола је мала што наглашава потребу за објективним мерењем самог бола.

Функционална магнетна резонанца може послужити као решење проблема објективне процјене бола.

.

Предмет истраживања је подобан?

ДА

НЕ

IV.3 Најновија истраживања познавања предмета дисертације на основу изабране литературе са списком литературе

Из изабране литературе, изабраћемо слједеће радове из области истраживања ове докторске тезе:

1. Pickering G , Kastler A , Macian N , Pereira B , Valabrégue R , Lehericy S , Boyer L , Dubray C , Jean B. The brain signature of paracetamol in healthy volunteers: a double-blind randomized trial. Drug Des Devel Ther. 2015; 9: 3853–3862
2. Loggia ML, Berna C, Kim J, Cahalan CM, Gollub RL, Wasan AD, Harris RE, Edwards RR, Napadow V., Disrupted Brain Circuitry for Pain-Related Reward/Punishment in Fibromyalgia. Arthritis & Rheumatology. 2014 66: 203–212.
3. Wager TD, Atlas LY, Lindquist MA, Roy M, Woo CW, Kross E. An fMRI-based neurologic signature of physical pain. N. Engl. J. Med. 2013; 368: 1388–1397
4. Vachon-Presseau E, Centeno MV, Ren W, et all. The Emotional Brain as a Predictor and Amplifier of Chronic Pain. J Dent Res. 2016 Jun;95(6):605-12

Pickering и сарадници су у насумичној, двоструком слијепој, укрштеној студији код 17 здравих добровољаца процењивали како парациетамол модулира болом изазване сигнале код снимања функционалном магнетнеом резонанцом [27]. Користили су бихејврална мјерења и функционалну магнетну резонанцу да испитају одговор на експерименталне термалне надражaje код примјене парациетамола или плацеба. Анализа региона можданог паренхима од интереса је показала да фМР активност као одговор на болну стимулацију је смањена са парациетамолом у односу на плацебо у префронталном кортекса, инсули, таламусу, предњем цингуларном кортексу и периакведукталној сивој маси.

Ови налази указују инхибиторни ефекат парациетамола на спиноталамични тракт што доводи до смањеног активирање виших структура, као и утицај одозго на доле, на силазну

инхибицију.

У фМР студији *Loggia* и сарадници су визуелним сигналом најављивали почетак болне дражи односно прекид бола аналгетиком [28]. Код пацијената са хипералгезијом тј фибромијалгијом визуелна најава апликације лијека није имала никакав благотворан ефекат за разлику код контролне групе. Осим тога код фибромијалгије је мања болна драж резултирала израженијом појавом бола. Пацијенти су показивали мање снажно активирање током очекивању бола и очекивања престанка бола у деловима мозга за које се обично мисли да су укључени у сензорним, афективним, когнитивним процесима и процесима модулирања бола. У здравих, анализом вентралне тегменталне регије утврђена је активација током очекивања бола и болне стимулације али и деактивирања током очекивању престанка бола. Код болесника са фибромијалгијом активност у вентралној тегменталној области током периода бола и периода ишчекивања (бола и олакшање) је драстично смањена или укинута. Пацијенти са фибромијалгијом су показали прекинут маждани одговор на награду односно казну. Вентрално тегментално подручје је одговорно за неуротрансмисију допаминергичне / гама-аминобутерне киселине у мозгу која је повезана са награђивањем. Аутори смањену награду / казну сигнализацију код фибромијалгије доводе у везу са увећањем централне обраде бола и са смањеном ефикасности опиоидне терапије код ових пацијената.

Wager и сарадници су у четири студије укључили укупно 114 учесника [29]. У првој студији су извршили идентификацију образца фМР активности у регионима мозга (неуролошки потпис) који је изазван топлотном болном дражи. Идентификовани су таламус, инсула, секундарни соматосензитивни кортекс, предњи цингуларни кортекс, периакуедуктална сива маса. Неуролошки фМР потпис је показао сензитивност и специфичност од 94% у дискриминацији болне врељине од неболне топлине, код ишчекивања болног надражја и исчекивања прекида болне дражи. У студији 2 су тестирали осетљивост и специфичност неуролошког одговора за бол у односу топлину код новог узорка. Дискриминисани фМР сигнал између болне врељине и неболне топлоте показује сензитивност и специфичност 93%. У студији 3, оценили су специфичност у односу на социјалну бол, који активира многе делове мозга као код физичког бола где прави разлику 85% сензитивности и 73% специфичности. У студији 4, процијенили су неуролошки одговор на аналгетик ремифентанил. Неуролошки фМР одговор је знатно смањен када је примењен ремифентанил. По ауторима је могуће је користити фМР за процену бола изазван болном топлотном тражи у здравих особа.

Садашња истраживања показују да се код хроничног бола активирају други анатомски дјелови мозга у односу на акутну бол. Недавна открица *Vachon-Presseau* и сарадника показују значај емоционалног мозга (односно кортиколимбичног система) у модулацији акутног бола, у предвиђању и појачању хроничног бола [30]. Хронична бол је сложенији феномен од акутног а који укључује емотивне процесе и процесе ишчекивања који ангажују регионе у вези са нашим емоционалним мозгом.

1. Bonica JJ. Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage. The need of taxonomy. Pain.

1979; 6(3):247–8.

2. International Association for the Study of Pain. Classification of chronic pain. *Pain* 1986; suppl 3: S1-S226.
3. Inoue S, Kobayashi F, Nishihara M, et al. Chronic Pain in the Japanese Community—Prevalence, Characteristics and Impact on Quality of Life. Minami M, ed. PLoS ONE. 2015; 10(6):e0129262.
4. Morley S. Psychology of pain. *Br J Anaesth* 2008;101:25-31
- [5] Hartvigsen J, Davidsen M, Søgaard K, Roos EM, Hestbaek L. Self-reported musculoskeletal pain predicts long-term increase in general health care use: a population-based cohort study with 20-year follow-up. *Scand J Public Health*. 2014 Nov; 42(7):698-704.
- [6] Saastamoinen P, Laaksonen M, Kääriä SM, Lallukka T, Leino-Arjas P, Rahkonen O, Lahelma E. Pain and disability retirement: a prospective cohort study. *Pain*. 2012 Mar;153(3):526-31
- [7] IOM. Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research. Washington, DC: IOM; 2011
- [8] Guo H. Working hours spent on repeated activities and prevalence of back pain *Occup Environ Med* 2002;59:10 680-688
- [9]. Gereau RW, Sluka KA, Maixner W, et al. A Pain Research Agenda for the 21st Century. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2014;15(12):1203-1214
- [10] Noonan JL, Wagner SL. Chronic Pain Compensation in Canada. *INT'L J. DISABILITY, COMMUNITY. & REHABILITATION*. 2005 4(1) : 4–5
- [11] Tennant F. The Physiologic Effects of Pain on the Endocrine System. *Pain and Therapy*. 2013; 2(2):75-86.
- [12] Hall GM, Hunter JM, Cooper MS. Core Topics in Endocrinology in Anaesthesia and Critical Care, New York, Cambrige University Press, 2010.
- [13] Ferrer M et al. Validation of a minimum outcome core set in the evaluation of patients with back pain. *Spine* 2006 31: 1372–1379;
- [14] Gronblad M et al. Relationships between spinal mobility, physical performance tests, pain intensity and disability assessments in chronic low back pain patients. *Scand J Rehabil Med* 1997 29: 17–24
- [15] Bombardier C Glossary of terms. *Spine* 2000 25: 3100
- [16] Martucci KT, Mackey SC. Imaging Pain. *Anesthesiology clinics*. 2016;34(2):255-269.
- [17] Tracey I. Neuroimaging of pain mechanisms. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2007;1:109–116
- [18] Apkarian AV. The brain in chronic pain: clinical implications. *Pain Manag*. 2011 Nov 1; 1(6): 577–586.
- [19] Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN. Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*. 2011; 152(3):S49–S64.
- [20] Šveljo O, Koprivšek K, Lučić M, Minic Lj. Funkcionalna magnetna rezonanca u ispitivanju u ispitivanju adaptacije moždane kore kod bolesnika sa niskogradusnim gliomom. *Vojnosanit Pregl*. 2010; 67(11):941-4.
- [21] Miller KL, Hargreaves BA, Lee J, et al. Functional brainimaging using a blood oxygenation sensitive steady state. *Magnetic Resonance in Medicine* 2003; 50: 675–83.
- [22] Morton DL, Sandhu JS, Jones AK. Brain imaging of pain: state of the art. *Journal of Pain*

Research. 2016; 9:613-624.

- [23] Cowen, R., Stasiowska, M. K., Laycock, H. and Bantel, C. Assessing pain objectively: the use of physiological markers. Anaesthesia, 2015 70: 828–847.
- [24] Sulzer J, Haller S, Scharnowski F, et al. Real-time fMRI neurofeedback: Progress and challenges. NeuroImage. 2013;76:386-399
- [25] Brühl AB. Making Sense of Real-Time Functional Magnetic Resonance Imaging (rtfMRI) and rtfMRI Neurofeedback. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2015;18(6):pyv020.
- [26] Hinds O, Ghosh S, Thompson TW, et al. Computing moment to moment BOLD activation for real-time neurofeedback. NeuroImage. 2011; 54(1):361-368.
- [27] Pickering G , Kastler A , Macian N , Pereira B , Valabregue R , Lehericy S , Boyer L , Dubray C , Jean B. The brain signature of paracetamol in healthy volunteers: a double-blind randomized trial. Drug Des Devel Ther. 2015; 9: 3853–3862
- [28] Loggia ML, Berna C, Kim J, Cahalan CM, Gollub RL, Wasan AD, Harris RE, Edwards RR. Napadow V., Disrupted Brain Circuitry for Pain-Related Reward/Punishment in Fibromyalgia. Arthritis & Rheumatology. 2014 66: 203–212.
- [29] Wager TD, Atlas LY, Lindquist MA, Roy M, Woo CW, Kross E. An fMRI-based neurologic signature of physical pain. N. Engl. J. Med. 2013; 368: 1388–1397
- [30] Vachon-Presseau E, Centeno MV, Ren W, et all. The Emotional Brain as a Predictor and Amplifier of Chronic Pain. J Dent Res. 2016 Jun;95(6):605-12
- [31] Hashmi JA, Baria AT, Baliki MN, Huang L, Schnitzer TJ, Apkarian AV. Brain networks predicting placebo analgesia in a clinical trial for chronic back pain. Pain. 2012;153(12):2393-2402
- [32] Tétreault P, Mansour A, Vachon-Presseau E, Schnitzer TJ, Apkarian AV, Baliki MN. Brain Connectivity Predicts Placebo Response across Chronic Pain Clinical Trials. PLoS Biol. 2016; 14(10): e1002570
- [33] Cole LJ, Farrell MJ, Duff EP, Barber JB, Egan GF, Gibson SJ; Pain sensitivity and fMRI pain-related brain activity in Alzheimer's disease. Brain 2006; 129 (11): 2957-2965.

Избор литературе је одговарајући?

ДА

НЕ

IV.4 Циљеви истраживања

1. Да се утврди разлика у степену активације структура мозга одговорних за бол помоћу функционалне магнетне резонанце (фМР) са болним дражима код здравих испитаника и испитаника са хроничним болом
2. Да се утврди разлика у редукцији активације структура мозга одговорних за бол помоћу фМР са болним дражима приликом давања ремифентанила у односу на плацебо (код здравих испитаника и испитаника са хроничним болом)
3. Да се утврди разлика у редукцији активације структура мозга одговорних за бол помоћу фМР са болним дражима приликом давања ремифентанила код здравих испитаника у односу испитанике са хроничним болом

4. Да се утврди да ли постоји разлика између субјективне процијене бола и степена активације структура мозга одговорних за бол помоћу фМРИ код примјене болних дражи
5. Да се утврди да ли постоји разлика између субјективне процијене бола и концентрације хормона стреса у крви код примјене болних дражи
6. Да се упореди степен активације структура мозга одговорних за бол помоћу фМР и хормонског одговора примјене болних дражи
7. Да се утврди да ли постоји однос разлика између субјективне процијене бола и степена активације структура мозга одговорних за бол помоћу фМР код примјене болних дражи код здравих испитаника и испитаника са хроничним болом

Циљеви истраживања су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

Функционалном магнетном резонанцом је могуће приказати

- активацију мажданих зона одговорних за доживљај бола,
- разлику у активацији зона одговорних за доживљај бола код испитаника са хроничном и акутном боли,
- разлику у активацији зона одговорних за доживљај бола код испитаника са хроничном и акутном боли након примјене аналгетика,
- да квантификација бола са фМР корелира са субјективном процијеном бола визуелном аналогном скалом,

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане?

ДА

НЕ

IV.6 Очекивани резултати хипотезе

Очекујемо да ћемо приказати активацију мажданих зона одговорних за доживљај бола, као и разлику у активацији зона одговорних за доживљај бола код испитаника са хроничном боли и контролне групе здравих приликом акутно изазваних болних дражи.

Такође очекујемо да докажемо различиту модулацију активације мажданих центара одговорних за доживљај бола након примјене аналгетика код испитаника са хроничним болом у односу на контролну групу здравих приликом болних дражи.

Разумјевање механизма бола може омогућити предвиђања најбоље терапије за сваког

појединачног болесника што ће драматично смањити непотребно излагање болесника неефикасним терапијама и смањити величину патње као и трајање примјене потенцијално опасних опијата.

Очекивани резултати представљају значајан научни допринос? ДА НЕ

IV.7 План рада и временска динамика

План рада подељен је у три фазе:

Фаза 1:

Првог дана:

- испитаници би се у Заводу за клиничку радиологију детаљније упознали о циљевима истраживања као и о начину провођења истраживања. Од сваког испитаника би се тражио информисани писани пристанак за учешће у истраживању.
- испитаници ће попунили сигурносни упитник „Процедуре заштите пацијента при снимању МР-ом“ Завода за клиничку радиологију а који би сваком испитанику био појединачно објашњен.
- испитаници би се упознали са начином извођења болне стимулације, начином самооцијењивања бола помоћу визуелне аналогне скале за бол.
- за сваког испитаника би био одређен одговарајући интензитет болне стимулације који ће се примењивати током фМР испитивања како би се приликом теста изазивао минималан бол који је довољан за претрагу.
- Испитанику би био затим пласиран ив катетер а затим била би одржана симулација фМР процедуре. Симулација подразумијева да се испитаник уведе у гентри MP уређаја и проведе 7.5 минута у њему како би се навикао на услове.
- У току симулације , док је испитаник у гентрију MP апарату, би се узела два узорка крви за анализу хормона
 - о први узорак крви би се узео након 2 минута (без болних дражи и без апликације лекова који би могли утицати на лучење хормона).
 - о у 3 минуту би се укључила инфузија ремифентанила.
 - о други узорак крви би се узео у 4 минута - након ив апликације ремифентанила да би утврдили како сам ремифентанил утиче на хормонску секрецију.

Фаза 2:

Другог дана:

- би се спровео први фМР преглед
 - у првом дијелу претраге
 - спровела би се фМР аквизиција података - док су испитаници подвргнути болним стимулацијама.
 - у 3 минуту аквизиције узео би се трећи узорак крви за анализу хормона - да би утврдили како болне дражи утичу на хормонску секрецију
 - у другом дијелу претраге
 - спровела би се фМР аквизиција података - док су испитаници подвргнути болним стимулацијама а након ив апликацијом медикамената у виду инфузије : плацебо или ремифентанила, по случајном избору.
 - у 3 минуту аквизиције узео би се четврти узорак крви за анализу хормона -да би се утврдило како током болног подражавања медикамент (плацебо или ремифентанил) утичу на хормонску секрецију.

Фаза 3

Трећег дана:

- би се спровео други фМР преглед
 - у првом дијелу претраге
 - спровела би се фМР аквизиција података - док су испитаници подвргнути болним стимулацијама
 - у 3 минуту аквизиције узео би се пети узорак крви за анализу хормона.
 - у другом дијелу претраге
 - спровела би се фМР аквизиција података - док су испитаници подвргнути болној стимулацији са ив апликацијом другог, замјењеног медикамента у виду инфузије : дио испитаника код кога је претходно апликован плацебо би приликом друге фМР претраге добио ремифентанил и обрнуто.
 - у 3 минуту аквизиције узео би се четврти узорак крви за анализу хормона - да би се утврдило како током болног подражавања други медикамент, плацебо или ремифентанил, утичу на хормонску секрецију.

План рада и временска динамика су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.8 Метод и узорак истраживања

Истраживање ће бити спроведено као проспективно испитивање по дизајну *црossовер* студија од 01.10.2017 до 01.10.2018.

Истраживање ће се спроводити у Заводу за клиничку радиологију Универзитетског клиничког центра Републике Српске (УКЦ РС).

Студијом ће бити обухваћене особе мушких пола, доби 18-70 година. Особе женског пола ће бити искључене из студије како би се избегле варијабилности прага бола код менструалног циклуса.

Потенцијални испитаници биће контактирани на Клиници за неурологију, Клиници за неурохирургију и Заводу за клиничку радиологију Универзитетског клиничког центра Републике Српске. Учествовање у овом истраживању је добровољно, што ће испитаници потврдити својеручним потписом. Сви испитаници ће бити детаљно обавијештени о циљевима истраживања као и о начину спровођења истраживања. Радиолог ће прије сваког МР прегледа ће детаљно информисати испитанike о начину извођења прегледа, дужини трајања прегледа, о изложености буци и затвореном простору. Испитаници ће бити обавијештени да могу у сваком тренутку прекинути учешће у истраживању. Од сваког испитаника ће се тражити писано информисани писани пристанак за учешће у истраживању. Испитивање ће бити спроведено у складу са Хелсиншком декларацијом, а све процедуре су биле представљене и одобрене од стране Етичког комитета УКЦ РС. Прије прегледа сваки испитаник ће попунити сигурносни упитник „Процедуре заштите пацијента при снимању МР-ом“ Завода за клиничку радиологију, а који ће сваком испитанiku бити појединачно објашњен.

Истраживање предвиђа двије групе од по 20 испитаника:

- Прву групу ће сачињавати здрави испитаници, без акутног и хроничног бола.
- Другу групу ће сачињавати особе са клинички постављеном дијагнозом хроничног болног синдрома. Хроничан бол се дефинише као било који константни или

повремени бол који траје више од 3 мјесеца.

Из студије ће бити искључени испитаници:

- Који су користили опиоиде 7 дана прије теста
- Код којих постоје контраиндикације за интравенску примјену ремифентанила
- Код којих постоје контраиндикације за преглед магнетном резонанцом (клаустрофобија, водич ритма, ортопедски импланти, слушни импланти, церебрални клипови, итд.)
- медицинска историја (значајна психијатријска, неуролошка, кардиоваскуларна оболења) која је по процјени испитивача некомпатибилна са планираном студијом
- Особе женског пола

Учесници студије ће бити замољени да се уздрже од узимања других аналгетика 24 сата прије експеримента. Испитаници неће прекидати узимање других лијекова које евентуално узимају.

Процјену здравственог стања испитаника ће обавити два љекара: специјалиста анестезиологије и специјалиста радиологије.

Апликација ремифентанила ће се вршити под надзором анестезиолога. Фреквенција рада срца и парцијални притисак кисеоника у крви испитаника ће се пратити пулс оксиметром. Након сваког прегледа магнетном резонанцом односно и.в. апликације ремифентанила испитаници ће током 2 x бити под медицинским надзором у Заводу за клиничку радиологију УКЦ РС.

4.2. Технике које ће се примјењивати током студије

1. Визуелна аналогна скала (ВАС) за субјективну процјену бола.

Сваки испитаник ће самооцењивати доживљени бол током болне стимулације помоћу ВАС.

Визуелна аналогна скала подразумијева нацртану дуж без ознака од 100 mm са два екстрема: без бола (може да буде ознака 0) и неиздржливог бола (ознака 10). На ВАС ће испитаник забиљежити на дужи од 100 mm колико га је бољело у одређеном периоду, а

затим ће се мјерити вриједност у милиметрима од ознаке до почетка скале ради процјене бола.

2. Функционална магнетна резонанца (фМР) са болном стимулацијом

2.1. Функционална магнетна резонанца (фМР)

Сваки испитаник ће бити подвргнут фМР прегледу на уређају 3.0T MP (3.0T MR GE Signa, General Electric, Milwaukee, WI, U.S.A.), верзија софтвера MROS: *GEHCMR_1.1-8_cselx1.1_OSMrpApps: 15.0_M4B_1034.a*, калем *HD NV Array (8-channel, 12-element phased array design)*.

Сви испитаници ће бити третирани по идентичном МР протоколу. За сваког испитаника током фМР прегледа цијелог волумена мозга користиће се *T2 * EPI* секвенце (TP / TE / FA = 2000мс са димензијом воксела до 3x3x3. Извршиће се и *TIW FSPGR* аквизиција ради постизања анатомског приказа мозга високе резолуције.

Сви добијени подаци фМР ће бити подвргнути стандардном препроцесовању, укључујући: корекцију времена снимања пресјека, високопропусно филтрирање и просторну корекцију. Детекција и корекција покрета главе ће се, такође, вршити 3Д корекцијом покрета. Извршиће се корегистрација фМР података са 3Д анатомских подацима субјекта.

2.2. Болна стимулација

Болна стимулација притиском ће се извршити помоћу манжетне мјерача притиска.

Сваком испитанику ће се индивидуално одредити одговарајући интензитет болне стимулације који ће се примењивати током фМР испитивања на слједећи начин. Испитаник ће сједети удобно на лежају за магнетну резонанцу. Васкуларна манжетна ће се поставити око десне потколјенице. Квантитативно сензорно испитивање почиње са надувавањем манжетне манометра до 100 mm Hg притиска, а затим се постепено притисак повећава по 10 mm Hg док испитаник на ВАС скали (0-100) не покаже вриједност од 60. Притисак у мажетни којим се обезбеђује болна стимулација, а који је претходним поступком калибрисан за индивидуалног испитаника ће се примијенити при фМР аквизицији.

Приликом фМР аквизиције података користиће се блок дизајн парадигме болне стимулације. Парадигма болне стимулације приликом фМР аквизиције ће се састојати од 10 циклуса. Сваки појединачни циклус парадигме ће трајати 30 секунди болне стимулације са паузама између болних стимулација од 15 секунди. Укупно вријеме појединачне фМР аквизиције података ће трајати 7,5 мин (Слика 1).

2.3. Апликација медикамената

Током дијела фМР прегледа половини испитаника (одређеним по случајном избору) ће се интравенски, у виду инфузије, давати ремифентанил, а другом дијелу плацебо. Као плацебо ће се користити 250 мл физиолошкиог раствора. Избор медикамента који ће се давати први вршиће се методом случајног избора. Приликом другог фМР прегледа медикаметни ће бити замјењени: дио испитаника код којих је претходно апликован плацебо, приликом друге фМР претраге добиће ремифентанил и обрнуто. Доза ремифентанила ($0,043 \pm 0,01$ µг по килограму тјелесне масе у минути) ће се индивидуално калибрисати прије снимања како би се постигла аналгезија без седације испитаника.

Истраживање за сваког испитаника подразумијева 3 посјете различитим данима Заводу за клиничку радиологију УКЦ РС, међусобно одвојене периодом од 2 дана.

Током прве посјете испитаници ће бити упознати са начином извођења болне стимулације, начином самооцењивања бола и одредиће им се одговарајући интензитет болне стимулације који ће се примењивати током фМР испитивања. Такође, током прве посјете ће се извести симулација фМР прегледа током којег би се сваки испитаник појединачно упознао са начином претраге и вадити први и други узорак крви.

Током дviјe наредне посјете Заводу за клиничку радиологију УКЦ РС испитаници ће бити подвргнути фМР прегледу са болним дражима. Сви испитаници ће бити подвргнути фМР прегледу у два наврата. Сваки појединачни фМР преглед ће се састојати из два дијела. У првом дијелу појединачног фМР прегледа аквизиција података ће се изводити са болним дражима, без апликације медикамената. У другом дијелу појединачног фМР прегледа аквизиција података ће се изводити са болним дражима и апликацијом медикамената (дио испитаника код којих је претходно апликован плацебо, приликом друге фМР претраге добиће ремифентанил и обрнуто).

3. Испитивање серумске концентрације хормона

Сваком испитанику ће се испитивати вриједности серумске концентрације хормона:

catecholamina (адреналин, норадреналин), бета-ендорфина, АЦТХ, кортизола, пролактина.

Сваком испитанику ће се узети по 2 узорка плазме у појединачном волумену до 5 мл током сваке појединачне посјете Заводу за клиничку радиологију - укупно 6 узорака.

Узорак испитаника коришћен у анализи је плазма. Венепункцију ће вршити обучени флеботомисти вакуум системом. Користиће се пластичне епрувете. Одређивање концентрације хормона ће се извршити у Заводу за клиничку лабораторијску дијагностику УКЦ РС.

Први и други узорак узимаће се приликом симулације фМР теста:

- без болних дражи и без апликације лијекова који би могли утицати на лучење хормона
- без болних дражи, а након и.в. апликације ремифентанила, да би утврдили како сам ремифентанил утиче на хормонску секрецију

Трећи и четврти узорак плазме узимаће се приликом првог фМР тестирања:

- у првој фази снимања кад су испитаници подвргнути болним дражима (да бисмо утврдили како болне дражи утичу на хормонску секрецију) и у другој фази кад су испитаници подвргнути болним дражима са давањем медикамента: плацеба или ремифентанила.

Пети и шести узорак плазме узимаће се приликом другог фМР тестирања:

- првој фази снимања када су испитаници подвргнути болним дражима
- у другој фази снимања кад су испитаници подвргнути болним дражима са давањем другог, замјењеног медикамента (дио испитаника код кога је претходно апликован плацебо би приликом друге фМР претраге добио ремифентанил и обрнуто).

Метод и узорак су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

Истраживање ће се спровести у Заводу за клиничку радиологију УКЦ РС.

Оdređivanje koncentracije hormona će se izvršiti u Zavodu za kliničku lабораторијску dijagnostiku UKC RS.

Услови за експериментални рад су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.10 Методе обраде података

За статистичку анализу добивених података користиће се статистички програм *SPSS for Windows* софтвер (*SPSS18.0, Inc, Chicago, Illinois, SAD*) као и *Microsoft Excel* (*Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD*).

Сви резултати ће бити адекватно статистички обрађени (дескриптивна статистика, сензитивност, специфичност, одговарајући статистички тестови уз ниво значајности $p < 0.05$).

Постпроцесинг мапа, анализа мапа и сва мерења биће урађена на радној станици *Advantage Workstation 4.3, (GE Medical Systems)* са софтвером за функционално снимање (*FuncTool, GE Medical Systems*) као и на PC рачунару коришћењем *FSL* и *SPM12* софтверског пакета. Користећи стандардне анализе, тестирати ћемо укупне ефекте теста у различитим групама.

Предложене методе су одговарајући?

ДА

НЕ

В ЗАКЉУЧАК

Кандидат је подобан	ДА	НЕ
Тема је подобна	ДА	НЕ

Образложење (до 500 карактера):

Приједлог теме докторске тезе мр сц. мед. Синише Вујмиловића под називом "Функционална магнетна резонанца у објективизацији процијене доживљаја бола код хроничног болног синдрома" задовољава све критеријуме за пријаву докторске тезе. Чланови комисије упућују позитивну оцјену Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и са великим задовољством предлажу да се ова позитивна оцјена прихвати и одобри тема, те покрене даљи поступак израде докторске тезе мр сц. мед. Синише Вујмиловића.

Датум: Октобар 2017

Проф. др Милан Скробић, ванредни професор

Ужа научна област Нуклеарна медицина

Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци,
предсједник комисије

Проф. др Драган Стојанов, ванредни професор

Ужа научна област Радиологија,

Медицински факултет Универзитета у Нишу, члан

Проф. др Милош Стојиљковић, редовни професор
Ужа научна област Фармакологија и токсикологија
Медицински факултет Универзитета у Источном
Сарајеву, члан