

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-746/16, од 20. 07. 2016. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Марјане Вукићевић, под називом:

„Процена утицаја застоја крви у венском систему мозга на краткорочни исход акутног исхемијског možданог удара”

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 Милан Мијаиловић**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија,
3. **Проф. др Мирослава Живковић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Неурологија,

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

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Марјана Вукићевић, завршила је Трећу београдску гимназију са одличним успехом, а затим Медицински факултет у Београду 1990. године са просеком 8,46. Специјализирала је неурологију на Медицинском факултету у Београду у периоду 1994-1999, положила специјалистички испит са оценом одличан. На докторским академским студијама Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу положила је све програмом предвишене испите и усмени докторантски испит из изборног поља Нуронауке.

Од 1990-1991 приправнички стаж обавила је у ДЗ „Земун“, Београд. Од тада ради у Специјалној болници за превенцију и лечење цереброваскуларних болести „Свети Сава“ у Београду, прво као волонтер, па затим лекар на специјализацији, а од 1999. године као лекар специјалиста – неуролог.

Имала је више стручних усавршавања из области неурологије: 2005 Национална школа из неуроангиологије, Доплер МАВ и ТЦД, 2007 Тренинг курс из примене тромболитичка терапије, 2011 ЛСПР Школа за односе са јавношћу, 2012 Организатор Школе ултразвучне дијагностике Болнице "Свети Сава".

Говори енглески језик. Удата, мајка двоје деце.

2.2.Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Процена утицаја застоја крви у венском систему мозга на краткорочни исход акутног исхемијског можданог удара”

Предмет: Испитивање утицаја хемодинамско-морфолошких карактеристика унутрашње југуларне вене (VJI) на исход акутног исхемијског можданог удара.

Хипотеза: Основна хипотеза овог истраживања је да болесници са церебралном венском конгестијом имају лошији исход у смислу већег инвалидитета код Акутног исхемијског можданог удара (АИМУ) на модификованој Ранкин скали, као и већи степен морталитета. Такође, хемодинамски значајна каротидна болест је независан предиктор исхода код болесника са АИМУ.

2.3.Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио један рад у целини за штампу у рецензираном часопису категорије M52, у коме је први аутор, чиме је испуни услов за пријаву докторске тезе:

Vukicevic M, Georgievski-Brkic B, Jaramaz-Ducic T, Trajkovic-Bezmarevic S, Culafic S. Dynamic nature of postpartal carotid artery dissection. Ser J Exp Clin Res 2016; DOI: 10.1515/SJECR-2016-0015 (M52=1.5 бод)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Мозак представља орган који у односу на запремину коју има (2% тела), користи велики део (15-20%) минутног волумена крви. Када количина крви није довољна да покрије метаболизам мозга долази до исхемије. О утицају артеријског система у настајању и исходу можданог удара је доста истраживано и написано, али о утицају венског система на функције мозга, његовој улози у настајању и исходу цереброваскуларних болести, веома мало.

Венски систем мозга дренира крв из хемисфера преко вена врата до горње шупље вене и десне преткоморе. За разлику од артеријског система, венски има више анатомских варијација. Вене мозга не поседују валвуле, тако да крв може ићи у оба правца, и проток је зависан од положаја. Највећи део крви се дренира преко унутрашње југуларне вене (VJI).

Обе VЈI имају валвуле, чија је основна улога у спречавању утицаја системског венског притиска на церебрални.

Око 70% крви мозга налази се у венском кориту, а већи део те вредности се налази у малим венама и венулама. Церебрални венски систем се састоји из површног-суперфицијалног и дубоког венског система. Оба система се дренирају у VЈI. У основи венска крв се дренира у најближи венски синус, у случају дубоких можданих структура крв се дренира у дубоке медуларне вене. Варијације суперфицијалног венског система су скоро правило, тако да се дубоки венски систем може користити као анатомски оријентир. Дубоке медуларне вене се у нормалним условима на магнетној резонанци (MR) не виде, али се уочавају у стањима као што су церебралне венске тромбозе и акутни инфаркт мозга. Њихово присуство може бити предиктор лошег исхода, већег морталитета, односно већег скорa на модификованој Ранкин скали (mPc).

Познато је да је колатерални венски систем веома добро развијен тако да у условима оклузије појединачног венског суда или синуса, долази до његовог активирања чиме се избегава већи поремећај циркулације која одводи крв из мозга. У претходној студији је показано да колатерални венски проток не може да нормализује проток у зони око акутног исхемијског можданог удара (АИМУ) код неких пацијената. То указује да проблем није локални већ системски, тј да највероватније постоји повећање централног венског притиска (CVP).

Повећања CVP се јавља најчешће код срчаних болесника код којих долази до повећања притиска у десном срцу што се реперкутује на повећање притиска у горњој шупљој вени и даље у VЈI. За неинвазивно мерење CVP може се користити ултразвук. Јасни критеријуми постоје за посредно утврђивање CVP преко одређивања дијаметра и индекса колапсбилности доње шупље вене. Новији радови показују да се у немогућности извођења мерења на доњој шупљој вени може користити VЈI са истим мерењима.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Одговор на питање шта се дешава у условима повишеног CVP када је проток компромитован у свим венским судовима које одводе крв из мозга, и какав је утицај истог на исход акутног можданог удара?

Циљ и хипотезе студије

Главни циљ истраживања је ултразвучним прегледом унутрашњих југуларних вена утврдити индексе колапсбилности обострано при спонтаном дисању, утврдити да ли постоји разлика у дијаметрима десне и леве VЈI код пацијената са добрим и лошим исходом АИМУ, утврдити да ли постоји разлика у IКVЈI између болесника са добрим и лошим исходом (у односу на модификовани Ранкин скор), утврдити да ли постоји корелација између тежине АИМУ и параметара VЈI, утврдити да ли постоји утицај

параметара VJI на исход АИМУ, на степен инвалидитета и морталитет и утврдити да ли постоји корелација између каротидне болести, VJI и исхода АИМУ.

Основна хипотеза студије је да болесници са церебралном венском конгестијом имају лошији исход у смислу већег инвалидитета код АИМУ на модификованој Ранкин скали, као и већи степен морталитета. Такође, хемодинамски значајна каротидна болест је независтан предиктор исхода код болесника са АИМУ.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Венски систем мозга дренира крв из хемисфера преко вена врата до горње шупље вене и десне преткоморе. За разлику од артеријског система, венски има више анатомских варијација. Вене мозга не поседују валвуле, тако да крв може ићи у оба правца, и проток је завистан од положаја. Највећи део крви се дренира преко унутрашње југуларне вене (VJI). Обе VJI имају валвуле, чија је основна улога у спречавању утицаја системског венског притиска на церебрални. Око 70% крви мозга налази се у венском кориту, а већи део те вредности се налази у малим венама и венулама. Церебрални венски систем се састоји из површног-суперфицијалног и дубоког венског система. Оба система се дренирају у VJI. У основи венска крв се дренира у најближи венски синус, у случају дубоких можданих структура крв се дренира у дубоке медуларне вене. Варијације суперфицијалног венског система су скоро правило, тако да се дубоки венски систем може користити као анатомски оријентир. Дубоке медуларне вене се у нормалним условима на магнетној резонанци (MR) не виде, али се уочавају у стањима као што су церебралне венске тромбозе и акутни инфаркт мозга. Њихово присуство може бити предиктор лошег исхода, већег морталитета, односно већег скорана модификованој Ранкин скали (mPc). Познато је да је колатерални венски систем веома добро развијен тако да у условима оклузије појединачног венског суда или синуса, долази до његовог активирања чиме се избегава већи поремећај циркулације која одводи крв из мозга. У претходној студији је показано да колатерални венски проток не може да нормализује проток у зони око акутног исхемијског можданог удара (АИМУ) код неких пацијената. То указује да проблем није локални већ системски, тј да највероватније постоји повећање централног венског притиска (CVP). Повећања CVP се јавља најчешће код срчаних болесника код којих долази до повећања притиска у десном срцу што се реперкутује на повећање притиска у горњој шупљој вени и даље у VJI. За неинвазивно мерење CVP може се користити ултразвук. Јасни критеријуми постоје за посредно утврђивање CVP преко одређивања дијаметра и индекса колапсибилности доње шупље вене. Новији радови показују да се у немогућности извођења мерења на доњој шупљој вени може користити VJI са истим мерењима.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Клиничка проспективна опсервациона кохортна студија.

2.7.2. Популација која се истражује

Истраживање ће обухватити 100 болесника (оба пола) хоспитализованих у Специјалној болници за лечење цереброваскуларних болести "Свети Сава" у Београду. Кохорту ће чинити пацијенти са АИМУ доказаним компјутеризованом томографијом мозга (СТ), и тежином болести мереном NIHSS скалом > 3 на пријему. Пацијенти који ће бити укључени у периоду од 72 сата од почетка болести и биће праћени до завршетка акутног лечења АИМУ (од 12-21ог дана). Студија ће трајати 3 месеца. Студија је одобрена од стране Етичког комитета Специјалне болнице за цереброваскуларне болести "Свети Сава", Београд. Све процедуре ће се спровести у складу са Декларацијом из Хелсинкија (последња измена 2005.) и начелима Добре клиничке праксе (GCP).

2.7.3. Узорковање

Пацијенти ће бити селектовани на пријему, уз следеће инклузионе критеријуме: старији од 30 година, дијагноза АИМУ, мРС пре пријема 0 у односу на МУ, или 1 услед других разлога (коштано зглобни проблеми), NIHSS на пријему $>4 < 25$. Критеријуми за искључивање из студије би били: хеморагијски МУ, пацијенти млађи од 30 година, претходни МУ, мРС >1 због МУ, NIHSS <4 и >25 .

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Код свих пацијената биће посматрано следеће: пол, године, стандардни фактори ризика за цереброваскуларне болести и фактори који могу утицати на CVP: хипертензија, шећерна болест, аритмија абсољута, исхемијска болест срца, пушење, алкохолизам, повишене масти у крви, обструктивна болест плућа, кардиомиопатија, хипертензија – пацијенти који су при прегледу интернисте означени шифром I10 према МЈВ-10, или је иста постављена током лечења ће спадати у групу хипертензивних, шећерна болест: новооболели или пацијенти који се лече од оба типа шећерне болести, а шифрирани су Е 10 или Е11, хиперлипидемија: пацијенти који су претходно лечени хиполипемцима или су верификоване повишене вредности липида током болничког лечења: холестерол $>5,7$ триглицериди $>2,2$, аритмија абсољута: фибрилација преткомора на ЕКГ, аритмија абсољута, позната од раније или новооткривена током лечења, кардиомиопатија: подаци ће се узимати из интернистичког налаза пацијента који је урађен током болничког лечења, исхемијска болест срца: ангина пекторис, инфаркт миокарда-хронични, реконструкција крвних судова, стент у срцу, обструктивна болест плућа: подаци ће се узимати из интернистичког налаза, пушење: група „пушача“ подразумева све испитанике који тренутно конзумирају цигарете или су то чинили до пре 4 године, без обзира на број цигарета.

Скоровање степена тежине неуролошког дефицита ће се спровести према NIHSS скали. Она садржи максимално 42 поена и валидирана је за истраживања можданог удара и процену неуролошког дефицита. Пацијенти ће према тежини дефицита бити подељени на групе са: 1. благим АИМУ (NIHSS <7), 2. умереним МУ (NIHSS $>8 < 17$) и 3. тешким МУ

(NIHSS>18<25). Други NIHSS ће се радити на отпусту пацијента. NIHSS мањи од 6 у односу на пријемни код тежег МУ сматраће се добрим опоравком. Пацијенти са NIHSS >25 се неће укључивати у студију, јер код њих сама тежина можданог удара највише утиче на исход. Пацијенти са NIHSS <4, неће бити укључени јер се ради о веома благом АИМУ „minor stroke“ који има добру прогнозу без обзира на друге факторе. NIHSS и mRs су скале које су валидиране код нас и препоручене за процену тежине неуролошког дефицита, праћење и исход АИМУ. Скоровање ће вршити сертификовани неуролог за процену NIHSS и mRs. Визуализација инфаркта мозга ће бити обављена на 16-мултидетекторском компјутеризованом томографском апарату (General Electric (GE), модел-Bight speed) или магнетном резонанцом (Signa HDx 1,5T GE, Milwaukee). Снимање ће бити урађено у прих 72 сата од настанка МУ ради потврде присуства АИМУ. Патолошки типови АИМУ ће бити класификовани према Оксфордској класификацији: на: инфаркт у тоталној предњој циркулацији „TACI“ (инфаркт у предњој циркулацији који захвата кору и субкортекс), парцијални ифаркт предње циркулације „PACI“ (мањи претежно кортикални инфаркт), инфаркт у задњој циркулацији „POCI“, (инфаркт јасно ограничен на задњи територијални ифаркт –вертебробазиларни слив), лакунарни инфаркт „LACI“ (лакунарни ифаркт, <1,5cm, перфорантних грана). TOAST класификација ће се користити за етиолошку процену можданог удара на основу снимака СТ или MR. TOAST класификациони систем укључује пет категорија: атеросклероза великих артерија, кардиоемболизам, лакуне, мождани удар одређене етиологије, МУ неодређеног узрока. Дијагноза се поставља на основу сакупљених података током прегледа СТ/MR мозга, снимака срца, ултразвучног прегледа екстракранијалних артерија, ангиографије или лабораторијских налаза о протромботичком стању. Степен измене беле масе биће скорован уз коришћење „Age-Related White Matter Changes“ скале код које постоји четири градације од 0-1-2-3. Промене према овој скали се процењују на СТ мозга као и на MR DVI секвенцама. Ултразвучни преглед артерија и вена врата ће се спровести на апарату MyLab 50 (Esaote, Genoa, Italy). Преглед ће обухватити процену атеросклерозе преко одређивања дебљине интимомедијалног комплекса-ИМК. Процена ИМК ће се обављати у Б-моду, на 1-2cm испод булбуса у заједничкој каротидној артерији, при чему ће се водити рачуна да у дужини 1 cm око места мерења не постоји задебљање. Вредности од 0,9mm (European society of cardiology 2013) сматраће се абнормалним, као и задебљање веће од 50% у односу на дебљину ИМК-а. Процена степена стенозе унутрашње каротидних артерија и вертебралних артерија биће процењивани по „ESCET“-у, те ће пацијенти бити разврставани у групу: без стеноза, без хемодинамски значајних стеноза <50%, групу од 50-70%, групу од 70-99%, и групу са оклузијом - 100%.

Преглед VJI ће се спровести на ултразвучном апарату My lab 50-Esaote уз подешавање апарата за преглед венских судова, на 1,5 cm од ушћа VJI у нивоу крикоидне хрскавице. Провериће се колапсибилност, ради искључења тромбозе, а затим у М-моду на попречном пресеку мерити максимални и минимални дијаметар при спонтаном дисању, и положају главе под углом од 30 степени у лежећем положају. Мериће се максимални и

минимални дијаметар након 5 циклуса респирација. Сlike добијених мерења ће бити забележене у апарату, како би се касније извела процена индекса колапсибилности (ИК). Индекс колапсибилности (ИК) се израчунава као однос између максималног и минималног дијаметра венског суда при спонтаном дисању. Формула према којој се израчунава је $IK = (D_{max} - D_{min}) / D_{max} \times 100$ и изражава се у процентима. На отпусту пацијента односно најмање 12 дана од пријема процењиваће се NIHSS и модификована Ранкин скала. Посматраће се рани исход можданог удара, тј. исход током хоспитализације. Мождани удар је болест са високом смртношћу, сматра се да је морталитет у првих 30 дана 28%. Исход ће се посматрати преко модификоване Ранкин скале, која се најчешће користи у процени исхода код АИМУ. Скорује се од 0-1-2-3-4-5-6. Скор 0-2 сматра је добрим исходом- пацијент је способан за самосталан живот уз мање сметње које му не утичу значајније на квалитет живота. МРС 3-4-5 су пацијенти са инвалидитетом тако да су зависни од других особа, при чему степен зависности зависи од степена на скали. Скор 5 означава потпуну зависност пацијента-тј. везан је за кревет, а МРС-6 се односи на смртни исход.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је заснован на студији публикованој прошле године у којој је праћен церебрални венски волумен код пацијената са МУ односно његов значај у прогнози исхода. За прорачун је коришћен *t*-тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0,05 и снаге студије 0,8 (бета грешка 0,2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма. Узимајући у обзир резултате ових студија, укупан број испитаника је прорачунат на 100.

2.7.6. Статистичка обрада података

За статистичку обраду резултата биће коришћен статистички програм *SPSS 18.0 for Windows*. У статистичкој обради података ће се употребити двофакторска анализа варијансе са поновљеним мерењима, као и Студентов Т-тест за везане узорке. Статистичка значајност разлике биће постављена на нивоу од $p < 0.05$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Резултати ове студије би требало да омогуће боље разумевање улоге венског система у патогенези АИМУ. У том смислу мерење CVP и одређивање церебралног венског волумена могу бити корисни адјувантни прогностички предиктори исхода. Поред тога, примена терапије која има за циљ да смањи CVP могла би да има позитиван утицај на развој и исход самог инфаркта мозга.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Утицај хемодинамско-морфолошких карактеристика унутрашње југуларне вене (VJI) на исход акутног исхемијског можданог удара. Стање венског протока ће бити процењивано ултразвучним прегледом обе унутрашње југуларне вене. Преглед ће обухватити одређивање максималног и минималног дијаметара VJI при спонтаном дисању, и израчунавање индекса колапсибилности VJI (IKVJI). Процена опоравка ће се спровести одређивањем модификованог Ранкин скорa. Очекује се да дијаметар унутрашње југуларне вене буде већи код пацијената са лошим исходом, као последица дистензије услед венске конгестије. Индекс колапсибилности би требало да буде мањи код пацијената са лошим исходом. Церебрална венска конгестија, као одраз слабије дренаже крви из мозга услед повећаног централног венског притиска, може да има утицаја на тежину и исход акутног исхемијског можданог удара.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Проф. др Ранко Раичевић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета одбране у Београду 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. Lepić T, Veljanić D, Jovanikić O, Lepić M, Slankamenac P, **Raicević R**. Importance of angle correction in transcranial color-coded duplex insonation of arteries at the base of the brain. *Vojnosanit Pregl.* 2015;72(12):1093-7.
2. Krsmanović Ž, Živković M, Lepić T, Stanković A, **Raičević R**, Dinčić E. Small internal jugular veins with restricted outflow are associated with severe multiple sclerosis: a sonographer-blinded, case-control ultrasound study. *BMC Neurol.* 2013 Jul 17;13:90. doi: 10.1186/1471-2377-13-90.
3. Jovanikić O, Lepić T, **Raicević R**, Veljanić D, Ristić A, Gligić B. [Intimomedial thickness of the vertebral arteries complex: a new useful parameter for the assessment of atherosclerotic process?]. *Vojnosanit Pregl.* 2011 Sep;68(9):733-8.
4. Krsmanović Z, Dinčić E, Kostić S, Lacković V, Bajcetić M, Lacković M, Bosković Z, **Raicević R**. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Vojnosanit Pregl.* 2011 May;68(5):455-9.

5. Vuković I, Lacković V, **Raicević R**, Lazić Z, Milosavljević Z, Kastratović T, Mihailović AM, Stanković V, Lacković M. Recent views on cytohistological characteristics and pathogenic mechanisms of atherosclerotic lesions types I, II and III. *Vojnosanit Pregl.* 2010 Dec;67(12):1007-14.
6. Stanković A, Dincić E, Ristić S, Lovrečić L, Starcević Cizmarević N, Djurić T, Sepčić J, Kapović M, **Raicević R**, Peterlin B, Alavantić D, Zivković M. Interleukin 7 receptor alpha polymorphism rs6897932 and susceptibility to multiple sclerosis in the Western Balkans. *Mult Scler.* 2010 May;16(5):533-6.

4. Научна област дисертације

Научна област: Медицина. Ужа научна област: Неуронауке.

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 Милан Мијаиловић**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија,
3. **Проф. др Мирослава Живковић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Неурологија,

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Марјане Вукићевић, 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 утврди утицај хемодинамско-морфолошких карактеристика унутрашње југуларне вене (VJI) на исход акутног исхемијског možданог удара.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Марјане Вукићевић бити од великог научног и практичног значаја у смислу испитавања потенцијалних нових дијагностичких метода у АИМУ.

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Марјане Вукићевић под називом „Процена утицаја застоја крви у венском систему мозга на краткорочни исход акутног исхемијског možданог удара” и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

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

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

Проф. др Мирослава Живковић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Неурологија

Крагујевац, 22. 08. 2016.