

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ
ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО: 25. 08. 2021	
Орг. јед.	Број
05	8588

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-451/20 од 09.06.2021. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Иване Станковић** под називом:

„Ефекат увежбавања повратне контроле електроенцефалографске активности сензорно-моторног ритма на аудитивну пажњу здравих особа“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

- **Доц. др Драгица Селаковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
- **Проф. др Весна Мартић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Неурологија*, члан;
- **Доц. др Јасмина Стојановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Оториноларингологија*, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат Ивана Станковић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Кандидат Ивана Станковић рођена је 04.02.1974. у Пироту, где је завршила Гимназију, смер природно-математички. Школске 1992/93 уписала је Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију, смер логопедија, Универзитета у Београду, где је 1997. дипломирала са просечном оценом 8.37. На истом факултету 2014.године завршила постипломске студије облика магистеријума, смер логопедија. Школске 2016/17 уписала постипломске докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Од 2000. године запослена у Институту за експерименталну фонетику и патологију говора у Београду.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Ефекат увежбавања повратне контроле електроенцефалографске активности сензорно-моторног ритма на аудитивну пажњу здравих особа“

Предмет: утврђивање ефеката понављаних СМР пкЕЕГ протокола на промене селективне аудитивне пажње код здравих испитаника старосне доби од 25 до 40 година, применом електрофизиолошке и бихевиоралне евалуације.

Хипотезе:

X1: Примена понављаних сесија СМР пкЕЕГ протокола код здравих особа побољшава постигнућа на тестовима аудитивне селективне пажње.

X2: Ефекти примене понављаних сесија СМР пкЕЕГ протокола код здравих особа су дозно зависни. Постоји повезаност између броја сесија СМР пкЕЕГ протокола и времена реакције, нивоа амплитуде и тачности одговора на бихевиоралном тесту аудитивне пажње код здравих особа. Већи број сесија смањује време реакције, повећава амплитуду и повећава тачност одговора на аудитивном задатку.

X3: Примена понављаних сесија СМР пкЕЕГ протокола код здравих особа повећава спектралну снагу СМР таласа

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио рад у целини у часпису категорије M23 у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Stankovic I, Ilic T, Jelicic LJ, Subotic M, Martic V, Sovilj M, Ilic N, Stokic M. Late auditory ERP changes after sensorimotor rhythm neurofeedback training. *Vojnosanit Pregl.* 2021 doi: 10.2298/VSP200516095S. **M23**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Пажња представља когнитивну и бихејвиоралну функцију усмеравања менталне активности на циљани садржај уз истовремено занемаривање других садржаја које региструју чула. Неурофизиолошки корелати селективне аудитивне пажње, код одраслих особа, интензивно су проучавани применом парадигми дихотичног слушања уз регистровање промена електричне активности ЦНС.

Објективизацију стања когнитивних функција омогућују ендогени, тзв. когнитивни евоцирани потенцијали. Посебно место заузима регистровање тзв. Р300 одговора, који указује на степен активације можданих капацитета током обраде стимулуса/информација. Таласне форме изазваних одговора описују се квантитативно и то: нивоом амплитуде и временским интервалом који представља одгоду појаве (латенција), а додатно и на основу просторне (топографске) дистрибуције на скалпу испитаника.

Могућност увежбавања одређених когнитивних функција развијала се упоредо уз бележење ЕЕГ активности, заснивајући се на две претпоставке: а) електричне активност мозга (мождани таласи) одражавају одређена ментална стања, б) могуће је остваривање вољног утицаја на мождану активност. Ово се омогућава континуираним бележењем физиолошке функције (електрична активност мозга регистрована путем ЕЕГ уређаја) и пружањем повратних информација о оствареном степену контроле (или промена) у реалном времену.

СМР таласи (13-15 Hz) су бета таласи који се појављују у стању активне пажње и спремности за тренутну реакцију на стимулус без моторне ексцитабилности. СМР протоколом испитаник тренира стицање контроле у смислу повећања амплитуде СМР таласа, што доводи до повећања пажње и боље фокусираности.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Понуђени предлог истраживања може да допринос разумевању аудитивне пажње код људи, као једне од примарних когнитивних функција у процесу говорно-језичке комуникације. Практичан допринос ове студије биће у расветљавању могућности и начина побољшања аудитивне пажње са посебним значењем усмереним према могућности третмана особа са стеченим трауматским стањима мозга или неуродегенеративним процесима.

Циљеви истраживања:

Циљ предложеног истраживања је утврђивање ефеката понављаних СМР пкЕЕГ протокола на промене селективне аудитивне пажње код здравих испитаника старосне доби од 25 до 40 година, применом електрофизиолошке и бихејвиоралне евалуације.

Из овако дефинисаног циља истраживања постављени су следећи специфични циљеви истраживања:

1. испитати ефекат СМР пкЕЕГ протокола на амплитуде и латенције когнитивних евоцираних потенцијала (N100, N200, P300) у Go/No Go задатку аудитивне дискриминације;
2. испитати ефекат СМР пкЕЕГ протокола на аудитивну пажњу мерену постигнућем на бихејвиоралном QuickSIN тесту (тачност одговора);
3. испитати спектралну снагу и кортикалну дистрибуцију сензо моторних можданих ритмова у Cz, у односу на СМР пкЕЕГ протокол.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Буђење интересовања у академској заједници за неурофидбек методу уследило је тек у скорије време, остварењем релеватних контролисаних неурофизиолошких студија.

Постоји велики број истраживања која говоре о значајном побољшању пажње након примене СМР неурофидбек протокола.

У последњој декади, истраживања ове врсте когнитивног тренинга са увежбавањем повратне контроле ЕЕГ активности усмерена су ка здравим и ка старијим особама почевши од унапређења специфичних когнитивних стања потребних у ситуацијама високих перформанси, брзине обраде информација, пажње и капацитета радне меморије.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Истраживање ће бити дизајнирано по типу проспективне контролисане студије (као факторијални дизајн са поновљеним мерењима), која ће се спровести као душло слепа студија, са једним модалитетом интервенције, контролисаним путем „лажне“ интервенције пкЕЕГ протокола (ефекат плацеба).

2.7.2. Популација која се истражује

У истраживању ће учествовати укупно 46 испитаника, старосне доби од 25 до 40 година, регрутованих у Институту за експерименталну фонетику и патологију говора и Центру за унапређење животних активности, у Београду, у чијој ће се неурофизиолошкој лабораторији и вршити истраживање.

Критеријум за укључивање испитаника у истраживање биће здраве особе оба пола, без поремећаја слуха и говора, без претходних и актуелних неуролошких или психијатријских обољења (на основу вербалног извештаја испитаника).

2.7.3. Узорковање

Испитаници ће бити подељени у две групе по 23 испитаника:

1. Испитаници експерименталне група (Е) који ће имати СМР пкЕЕГ протокол,
2. Испитаници контролне (К) групе који ће имати плацебо пкЕЕГ протокол

Критеријум за укључивање испитаника у истраживање биће здраве особе оба пола, без поремећаја слуха и говора, без претходних и актуелних неуролошких или психијатријских обољења (на основу вербалног извештаја испитаника).

Процедура истраживања:

Испитаници ће бити подељени у две групе по 23 испитаника:

1. Испитаници експерименталне група (Е) који ће имати СМР пкЕЕГ протокол,
2. Испитаници контролне (К) групе који ће имати плацебо пкЕЕГ протокол

У истраживање ће бити укључени испитаници који дају информисани писани пристанак за учешће у студији, а све процедуре биће спроведене у складу са Хелсиншком декларацијом, а након одобрења од стране Етичког одбора Института за експерименталну фонетику и патологију говора.

Експеримент би се састојао из три дела, укупног трајања између 11 и 12 недеља за сваког испитаника појединачно.

I део – пре-интервенциона евалуација (Пре)

У првој етапи испитаницима ће бити урађено

- регистровање ЕЕГ-а
- регистровање КЕП-а
- мерење аудитивне пажње постигнућем на бихејвиоралном тесту

II део – интервенција

Сваки испитаник ће бити укључен у 20 сесија пкЕЕГ протокола (СМР или лажни), и то три пута недељно у трајању од 32 минута: 2 минута периода мира на почетку, 4 пута по 7 минута тренинга и 2 минута мира на крају.

III део – пост-интервенционе евалуације (Пост-1 до -4)

— истоветне електрофизиолошке и бихејвиоралне евалуације као и пре започињања интервенције, укупно у 4 наврата, након пет (Пост-1), десет (Пост-2) и двадесет сесија (Пост-3), и напослетку месец дана након завршених двадесет сесија (Пост-4)

Трећа етапа ће бити као прва, само након примењеног тренинга.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Зависне варијабле: амплитуда ERP P300/N200/N100 таласа у Fz/Cz/Pz регији, латенца ERP P300/N200/N100 таласа у Fz/Cz/Pz регији, спектрална снага СМР ритма у Fz/Cz/Pz регији након НФБ третмана, постигнуће на бихејвиоралном тесту.

Независне варијабле: програм НФБ третмана – СМР; плацебо

2.7.5. Снага студије и величина узорка

На основу претходних студија са сличним експерименталним дизајном Kober i sar, (2015) студијски узорак је израчунат употребом компјутерског програма G*Power 3.1.9. Дефинисани су почетни параметри за снагу студије од 80% и вероватноћа грешке првог типа од 0,05 за двосмерно тестирање хипотезе. На основу наведених параметара израчунато је да је потребна величина узорка 23 испитаника по групи што чини укупно 46 испитаника.

2.7.6. Статистичка анализа

Резултати ће бити подвргнути методама дескриптивне и аналитичке статистичке обраде података. Вредности обележја за сваки модалитет испитивања биће представљене сумарно у виду средњих вредности, стандардних девијација и распона вредности. Подаци ће бити анализирани применом параметријских или непараметријских метода у зависности од дистрибуције (након добијања вредности Skewnes и Kurtosis и теста нормалности).

Подаци добијени у бихејвиоралном делу експеримента биће анализирани применом ANOVA/MANOVA теста са Bonferroni корелацијом за мултипла поређења (уколико дистрибуција буде нормална). Као непараметријска опција, уколико добијени подаци не буду нормално дистрибуирани, биће коришћен Kruskal Wallis тест праћен серијом Mann-Whitney U -тестова за мултипла поређења.

Подаци везани за промене спектралне снаге EEG сигнала пре и после пкЕЕГ третмана биће анализирани применом ANOVA/MANOVA теста са Bonferroni корекцијом за мултипла поређења или непараметријским панданом (Kruskal Wallis тест.) Истоветне статистичке анализе биће примењиване и за поређење параметара когнитивних евоцираних потенцијала.

За испитивање ефекта дужине трајања интервенције (пкЕЕГ) на вредности аплитуде и латенце N100, N200 и P300 компоненти биће коришћена Repeated measures ANOVA.

За утврђивање потенцијалних корелација између вредности ЕРП компоненти и СМР амплитуде пре и после пкЕЕГ биће коришћен Пирсонов коефицијент корелације.

Резултати ће се приказивати као средња вредност \pm стандардна девијација. За све анализе вероватноћа од $p = 0.05$ биће сматрана за статистички значајну (95 % интервал поверења).

Статистичка анализа ће се вршити применом рачунарског програма SPSS, верзија 22 (IBM Inc).

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Примена увежбавања повратне контроле електроенцефалографске активности (ЕЕГ biofeedback) дужи низ година представља неурофизиолошку технику намењену оптимизацији одређених когнитивних функција код здравих особа, или ублажавању

извесних тегоба код одређених поремећаја (ADHD и сл.), али највећим делом засновано на емпиријским препорукама. Растуће интересовање за оригинална научна истраживања у овој области усмеравају истраживаче да емпиријски “признају” протоколе подвргну методолошки стриктним и физиолошки основаним ре-евалуацијама.

Резултати понуђеног истраживања показују ефекте понављаних СМР пкЕЕГ протокола на промене селективне аудитивне пажње код здравих испитаника старосне доби од 30 до 45 година, применом електрофизиолошке и бихејвиоралне евалуације.

Очекује се да, након примене СМР пкЕЕГ протокола, амплитуде когнитивних евоцираних потенцијала (N100, N200, P300), у задатку аудитивне дискриминације Go/No Go задатка, буду повећане, а латенце смањене и побољшање аудитивне пажње мерене постигнућем на бихејвиоралном тесту.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Могућност увежбавања когнитивних функција остварује се терапијском методом заснованом на увежбавању повратне контроле електроенцефалографске активности (скр. пкЕЕГ; енгл. EEG biofeedback). У том процесу испитаник учи да коригује своју активност исказану путем ЕЕГ ритмова. Применом пкЕЕГ протокола испитаници уче да мењају амплитуду одређеног фреквенцијског опсега. СМР ритам се појављује у стању активне пажње и спремности за тренутну реакцију на стимулус.

У овој студији се испитује ефекат понављаних тренинга нижег опсега бета активности (12-15 Hz), назван сензо-моторним ритмом (СМР), на промене селективне аудитивне пажње код здравих испитаника, старосне доби од 25 до 40 година, применом електрофизиолошке и бихејвиоралне евалуације.

Електрофизиолошка евалуација, рађена је мерењем амплитуда и латенци неурофизиолошке компоненте когнитивно евоцираних потенцијала N100, N200, P300 у задатку аудитивне дискриминације.

Селективна аудитивна пажња је способност селекције одређеног звучног стимулуса из мноштва других који се истовремено дешавају. Због тога је коришћен бихејвиорални QuickSIN тест који начином мерења симулира реалне животне ситуације, тј. говорну комуникацију у бучним срединама, а за чију успешност је одговорна пажња испитаника. Очекује се да, након примењеног СМР пкЕЕГ протокола, амплитуде когнитивних евоцираних потенцијала (N100, N200, P300), у задатку аудитивне дискриминације, буду повећане, а латенце смањене као и побољшање аудитивне пажње мерене постигнућем на бихејвиоралном тесту. Практичан допринос ове студије биће у расветљавању могућности и начина побољшања аудитивне пажње код здравих особа али и особа са стеченим трауматским стањима мозга или неуродегенеративним процесима.

Резултати понуђеног истраживања електрофизиолошким и бихејвиоралним евалуацијом показују ефекте примене понављаних СМР пкЕЕГ протокола на промене селективне аудитивне пажње код здравих испитаника старосне доби од 30 до 45 година.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже доц. др Нела Илић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област физикална медицина. Предложени ментор 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 доц. др Неле Илић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Krstić J, Buzadžić I, Milanović SD, Ilić NV, Pajić S, Ilić TV. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the right prefrontal cortex combined with partial sleep deprivation in treatment-resistant depression: a randomized sham-controlled trial. *J ECT* 2014;30(4):325-31.
2. Dubljanin Raspopovic E, Markovic Denic L, Marinkovic J, Radinovic K, Ilić N, Tomanović Vujadinović S, Kadija M. Early mortality after hip fracture: what matters? *Psychogeriatrics*. 2014 Dec 17. doi: 10.1111/psyg.12076.
3. Nedeljkovic U, Raspopovic ED, Ilic N, Vujadinovic ST, Soldatovic I, Drulovic J. Effectiveness of rehabilitation in multiple sclerosis relapse on fatigue, self-efficacy and physical activity. *Acta Neurol Belg* 2016;116(3):309-15.
4. Ilić NV, Dubljanin-Raspopović E, Nedeljković U, Tomanović-Vujadinović S, Milanović SD, Petronić-Marković I, Ilić TV. Effects of anodal tDCS and occupational therapy on fine motor skill deficits in patients with chronic stroke. *Restor Neurol Neurosci* 2016;34(6):935-45.
5. Rancic N, Mladenovic K, Ilic NV, Dragojevic-Simic V, Karanikolas M, Ilic TV, Stamenkovic DM. Patient-Controlled Intravenous Morphine Analgesia Combined with Transcranial Direct Current Stimulation for Post-Thoracotomy Pain: A Cost-Effectiveness Study and A Feasibility For Its Future Implementation. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(3):816.
6. Dragic M, Zeljkovic M, Stevanovic I, Ilic T, Ilic N, Nedeljkovic N, Ninkovic M. Theta burst stimulation ameliorates symptoms of experimental autoimmune encephalomyelitis and attenuates reactive gliosis. *Brain Res Bull*. 2020;S0361-9230(20):30538-4.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална физиологија са спортском медицином

5. Научна област чланова комисије

- **Доц. др Драгица Селаковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
- **Проф. др Весна Мартић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Неурологија*, члан;
- **Доц. др Јасмина Стојановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Оториноларингологија*, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Ивана Станковић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

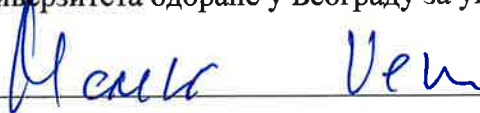
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Иване Станковић, под називом „Ефекат увежбавања повратне контроле електроенцефалографске активности сензорно-моторног ритма на аудитивну пажњу здравих особа“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

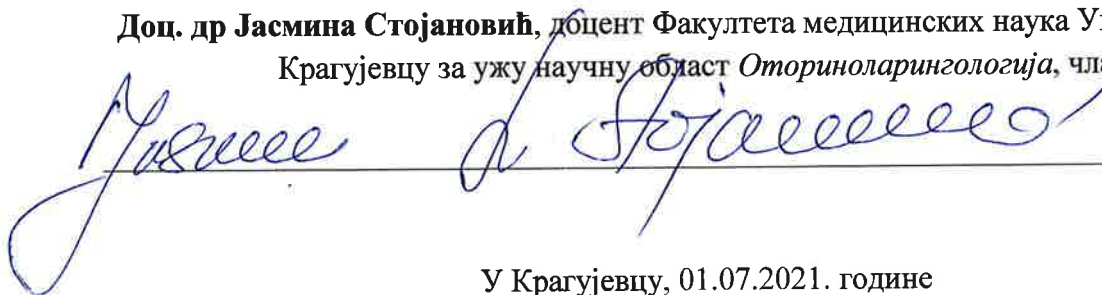
Доц. др Драгица Селаковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник



Проф. др Весна Мартић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Неурологија*, члан



Доц. др Јасмина Стојановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Оториноларингологија*, члан



У Крагујевцу, 01.07.2021. године