

**UNIVERZITET U BEOGRADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**NELA V. ILIĆ**

**EFEKAT KOMBINOVANE PRIMENE  
NEINVAZIVNE KORTIKALNE  
STIMULACIJE I MOTORNOG  
TRENINGA NA HRONIČNI MOTORNI  
DEFICIT RUKE NAKON MOŽDANOG  
UDARA**

**doktorska disertacija**

**Beograd, 2017**

**UNIVERSITY OF BELGRADE**

**MEDICAL FACULTY**

**NELA V. ILIĆ**

**THE COMBINED EFFECT OF NON-  
INVASIVE CORTICAL STIMULATION  
AND MOTOR TRAINING ON HAND  
MOTOR DEFICIT IN CHRONIC STROKE**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2017**

**Mentor:**

Prof dr sci med **Ivana Petronić**, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

**Komentor:**

Prof dr sci med **Dobrivoje Stokić**, gostujući profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

**Članovi komisije:**

Prof dr sci med **Ljiljana Beslać-Bumbaširević**, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Doc dr sci med **Emilija Dubljanin-Raspopović**, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Naučni savetnik dr sci **Sladan Milanović**, Univerzitet u Beogradu, Institut za medicinska istraživanja

Datum odbrane: \_\_\_\_\_

# EFEKAT KOMBINOVANE PRIMENE NEINVAZIVNE KORTIKALNE STIMULACIJE I MOTORNOG TRENINGA NA HRONIČNI MOTORNI DEFICIT RUKE NAKON MOŽDANOG UDARA

## Sažetak

**Uvod:** Sve veći broj dokaza podržava efikasnost primene transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom (tSJS) u rehabilitaciji pacijenata sa hroničnim oštećenjem motorne funkcije ruke usled moždanog udara. Pored toga se smatra da plasticitet indukovani kombinacijom stimulacije motorne kore i intenzivne upotrebe zahvaćenog ekstremiteta može biti posebno korisna metoda za oporavak motornih funkcija u ove grupe pacijenata.

**Cilj:** U ovoj studiji, istraživali smo i poredili efekte kombinovane primene aktivne tSJS i specifičnog motornog treninga (MT) u odnosu na lažnu (*sham*) tSJS sa MT (kontrolna procedura) na oporavak hroničnog motornog deficita šake nakon moždanog udara.

**Metode:** Trideset pacijenata sa hroničnim motornim deficitom nastalog usled MU pre više od 9 meseci su metodom randomizacije raspoređeni u grupu sa aktivnim tretmanom (stvarna tSJS + MT) ili u kontrolnu grupu (lažna tSJS + MT) u skladu sa dvostruko-slepim, placebo-kontrolisanim, uporednim dizajnom ove studije. Svaka grupa je sprovodila MT u trajanju 45 min dnevno (ukupno 10 sesija tokom 2 nedelje). Ovom treningu je neposredno prethodilo 20 minuta aktivne anodne tSJS, primenjene iznad oštećenog regiona motorne kore intenziteta od 2 mA, ili 20 minuta lažne anodne tSJS, iznad istog regiona i istog trajanja. Modifikovani test funkcije šake prema Jebsen-Taylor-u (mJTT) je korišćen kao primarni parametar za procenu ishoda. Snaga stiska šake merena dinamometrijom i skala za gornje ekstremitete prema Fugl-Meyer-u su bili sekundarni ishodi. Evaluacije su sprovedene neposredno pre započinjanja tretmana ( $T_0$ ), nakon prvog tretmana ( $T_1$ ), nakon desetodnevne primene tretmana ( $T_2$ ) i 30 dana po prestanku tretmana ( $T_3$ ). Podgrupa pacijenata (ukupno 21) je dodatno testirana pre ( $T_0$ ) i posle tretmana ( $T_2$ ) metodom transkranijalne magnetne stimulacije koja omogućuje evaluaciju stepena nadražljivosti motorne kore mozga putem merenja praga motornog podražaja u mirovanju i pri blagoj mišićnoj kontrakciji, kao i amplitude motornog evociranog potencijala.

**Rezultati:** Metodom analize kovarijanse (ANCOVA) pokazano je da postoji statistički značajna razlika između dve grupe na mJTT, pri čemu je pozitivan efekat nakon tretmana bio prisutan samo u grupi podvrgnutoj aktivnoj tSJS + MT. Vreme potrebno za izvođenje mJTT kod ovih pacijenata bilo je značajno kraće neposredno nakon završetka tretmana ( $T_2$ ) za  $35,36 \pm 22,90$  sekundi ( $28,42 \pm 14,56\%$  u odnosu na početne vrednosti), kao i 30 dana po prestanku tretmana ( $T_3$ ) za  $24,21 \pm 24,66$  sekunde ( $19,98 \pm 17,49\%$  u odnosu na početne vrednosti). Suprotno tome, kombinacija aktivne tSJS i MT nije imala efekta na snagu stiska šake niti na skor po Fugl-Meyer-ovoj skali. U pogledu pokazatelja stanja kortikalne ekscitabilnosti regije oštećene šake, motorni prag podražaja u mirovanju ostao je nepromenjen, dok je aktivni prag podražaja bio snižen, a amplituda motornog evociranog potencijala povećana, odražavajući porast kortikalne ekscitabilnosti.

**Zaključci:** Ovi rezultati ukazuju da se hronična oštećenja motorne funkcije šake kod osoba koje su pretrpele moždani udar mogu umanjiti ukoliko se neposredno pre intenzivnog motornog treninga primeni anodna tSJS iznad regiona primarne motorne kore na zahvaćenoj hemisferi mozga. Rezultati takođe ukazuju da dobijena poboljšanja zavise od primenjene doze tretmana, budući da nisu potvrđena nakon jedne sesije, već je za to bilo potrebno primeniti 10 dnevnih tretmana.

**Ključne reči:** oporavak moždanog udara, rehabilitacija, neinvazivna stimulacija mozga, transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom, okupaciona terapija

**Naučna oblast:** medicina

**Uža naučna oblast:** fizikalna medicina sa rehabilitacijom

УДК број и, ако постоји, додатна посебна класификациона ознака за дату област

# THE COMBINED EFFECT OF NON-INVASIVE CORTICAL STIMULATION AND MOTOR TRAINING ON HAND MOTOR DEFICIT IN CHRONIC STROKE

## Abstract

**Background:** A growing body of evidence supports the effectiveness of transcranial direct current stimulation (tDCS) in rehabilitation of patients with hand motor impairment in the chronic phase of stroke. Furthermore, it is assumed that the combination of stimulation- and practice-induced plasticity may be especially beneficial for this group of patients.

**Objective:** To compare the combined effects of anodal tDCS and specific motor training (MT) to sham tDCS and MT (control) on hand motor deficit in patients with chronic stroke.

**Methods:** A total of 30 patients  $\geq 9$  months post-stroke were randomly assigned to an active treatment group (real tDCS+MT) or a control group (sham tDCS+MT) in this parallel, two-arm, double-blind, sham-controlled study. MT was administered for 45 min/day (10 sessions for 2 weeks) and preceded by 20 minutes of either 2 mA anodal tDCS or sham tDCS over the ipsilesional primary motor cortex. A modified Jebsen-Taylor Hand Function Test (mJTt) was the primary outcome measure, with handgrip dynamometer and upper limb Fugl-Meyer (ULFM) assessments serving as secondary outcomes. These assessments were administered before commencing the treatment ( $T_0$ ), after the first treatment on day 1 ( $T_1$ ), after the last treatment on day 10 ( $T_2$ ), and at 30-day follow-up ( $T_3$ ). A subset of 21 patients was additionally evaluated pre- and post-treatment ( $T_0$ ,  $T_2$ ) by transcranial magnetic stimulation measures of the primary motor cortex excitability (resting and active motor thresholds, MEP amplitude).

**Results:** The ANCOVA, controlling for baseline status ( $T_0$ ), showed a statistically significant Time x Group interaction for mJTt due to a statistically significant change over time in the active tDCS group compared to the sham tDCS group. In the active tDCS group, the mJTt time was significantly shorter both at the end of treatment ( $T_2$  vs.  $T_0$ , decrease of  $35.36 \pm 22.90$  s or  $28.42 \pm 14.56$  %) and at the follow-up ( $T_3$  vs.  $T_0$ ,

decrease of  $24.21 \pm 24.66$  s or  $19.98 \pm 17.49$  %). There was no effect on the handgrip strength and ULFM score. The resting motor threshold in the affected hand was unchanged, whereas the active motor threshold decreased and the MEP amplitude increased, reflecting an increase in the motor cortex excitability.

**Conclusion:** Our findings suggest that hand motor deficits in chronic stroke survivors can be reduced when intensive MT is primed with anodal tDCS over the ipsilesional primary motor cortex. These improvements seem to be a dose-dependent since they were not observed after a single session, but instead required 10 consecutive treatment sessions.

**Keywords:** stroke recovery, rehabilitation, non-invasive brain stimulation, transcranial direct current stimulation, occupational therapy

**Science Field:** Medicine

Physical Medicine with Rehabilitation

UDK No. (и, ако постоји, додатна посебна класификациона ознака за дату област)

---

## Sadržaj

1. Uvod .....	1
1.1. Moždani udar .....	1
1.1.1. Etiologija .....	1
1.1.2. Patofiziologija ishemije mozga .....	3
1.1.3. Klinička prezentacija ishemijskog infarkta mozga.....	4
1.1.4. Kortikalna organizacija voljnih pokreta ruke .....	8
1.2. Tok oporavka funkcije ruke nakon moždanog udara .....	11
1.3. Plasticitet mozga.....	15
1.3.1. Plasticitet podstaknut lezijama .....	16
1.3.2. Plasticitet podstaknut upotrebom.....	18
1.3.3. Plasticitet podstaknut stimulacijom mozga .....	19
1.4. Tretman motornog deficita kao posledice moždanog udara.....	21
1.4.1. Motorno učenje i efekti na oporavak funkcije šake.....	21
1.4.2. Specifične rehabilitacione tehnike za motorni oporavak.....	22
1.5. Metode neinvazivne kortikalne stimulacije.....	27
1.5.1. Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom.....	31
1.5.2. Neinvazivna kortikalne stimulacije u tretmanu motornog deficita .....	34
2. Ciljevi istraživanja.....	37
3. Materijal i metode .....	38
3.1. Ispitanici .....	38
3.2. Evaluacija efekata terapijske intervencije .....	40
3.3. Evaluacija kortikalne nadražljivosti .....	41
3.4. Terapijska intervencija .....	43
3.4.1. Transkranijalna stimulacija jednosmernom električnom strujom .....	43



3.4.2.	Specifični motorni trening .....	46
3.5.	Dizajn studije .....	47
3.6.	Statistička analiza .....	50
3.7.	Kalkulacija veličine uzorka .....	51
4.	<b>Rezultati</b> .....	53
4.1.	Efekti intervencije na pokazatelje nadražljivosti motorne kore .....	58
4.2.	Efekti intervencije na promene mJTt .....	62
4.3.	Efekti intervencije na promene FMSGE .....	68
4.4.	Efekti intervencije na promene stiska šake u dinamometriji .....	69
4.5.	Povezanost promena mJTt sa težinom motornog deficita .....	70
5.	<b>Diskusija</b> .....	72
6.	<b>Zaključci</b> .....	94
7.	<b>Literatura</b> .....	95

# Uvod

---

# 1. Uvod

## 1.1. Moždani udar

Moždani udar predstavlja vodeći uzrok motornog hendikepa, drugi najčešći uzrok smrtnosti uopšte (*Lozano i sar., 2010*), a treći ukoliko se ograničimo isključivo na zemlje razvijenog sveta (*Cumberland Consensus Working Group, 2009*). Približno 80% osoba koje prežive moždani udar (MU) ispoljavaju neurološka oštećenja koja dovode do poremećaja motorne funkcije, a posledično i dugotrajne onesposobljenosti i ograničenog učešća pacijenata u svakodnevnom životu. (*Langhorne i sar., 2009*).

Procesi oporavka motornih funkcija, u velikoj meri zavise od prirode i težine inicijalnog stepena slabosti, ali podaci vezani za oporavak ukazuju da približno 35% pacijenata sa motornom slabošću noge, kao posledicom moždanog udara, ne ostvari oporavak funkcije hoda, dok 20-25% pri hodu zahteva punu podršku drugog lica (*Hendricks i sar., 2002*). Još veći i ozbiljniji problem predstavlja oporavak funkcije ruke s obzirom da čak 65% pacijenata, šest meseci nakon MU, ne dostigne oporavak šake do nivoa samostalnog obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti (*Kwakkel i sar., 2003*). U potpunjući ovu sliku na zajedničkom nivou svih navedenih funkcija, samo se 25% pacijenata vraća na nivo funkcionalnih mogućnosti koje su posedovali pre bolesti (*Lai et al 2002*) što neizostavno rađa potrebu za efikasnijim rehabilitacionim tretmanom.

### 1.1.1. Etiologija

Moždani udar predstavlja iznenada nastalo, fokalno oštećenje mozga koje u slučaju ishemijskog MU je posledica arterijske okluzije, odnosno krvarenja u moždani parenhim kod hemoragijskog oblika MU (*Warlow i sar., 2008*).

Ishemični MU predstavljaju 80% ukupnog broja slučajeva (*Trift i sar., 2001*), a nastaje navedenom okluzijom arterija različitih promera (kalibra), što usled prekida dotoka krvi vodi ka progresivnoj smrti neurona. Dalje potpodele vrsta ishemijskog MU moguće su prema:

- mehanizmu nastanka (embolijski nasuprot atero-trombotskom)
- lokaciji i zapremini zahvaćenog tkiva (lakunarni infarkti nasuprot infarktima irigacionog polja krvnih sudova većeg kalibra, pr. *a.cerebri mediae*)

Međutim, ukoliko je reč o trombozi koja predstavlja događaj sa postepenim razvojem, ishemijski infarkt nastaje u trenutku kad kolateralna cirkulacija mozga nije u mogućnosti da održi regionalni protok krvi pod uslovima koji su zadovoljavajući za održavanje moždanih funkcija. U takvim situacijama, otvara se mogućnost da “sistemske događaji” (pr. sistemska hipotenzija, anemija, ili srčana slabost) uzrokuju prevođenje stanja adekvatne prokrvljenosti prema “oslabljenoj” (nedovoljnoj), što je osnovni mehanizam putem kojeg nastaju uslovi za nastanak ishemijskog infarkta mozga u “graničnim” teritorijama tzv. “velikih” krvnih sudova mozga (granične zone ili “zone sliva”) poput *a.cerebri mediae* ili *a.cerebri posterior*.

U slučajevima embolijske geneze ishemijskih MU, embolijski materijali uobičajeno potiču iz trombotičnih masa u srcu, ulcerisanih aterosklerotičnih ploča ili uzduž ekstrakranijalnih segmenata magistralnih arterija vrata. Nasuprot ovom, alternativni mehanizam okluzije moždanih arterija odgovara tzv. razvoju tromboze “*in situ*”, odnosno nastajanjem aterosklerotičnih ploča, prvenstveno na računima velikih krvnih sudova, kao već pomenuta atero-trombotska etiologija MU. Ovi poslednji događaji, sa formiranjem tzv. tromba “*in situ*”, načelno su učestaliji u irigacionom slivu *a.basilaris*, dok je embolizacijski mehanizam MU češći u slivu *a.cerebri medije* (*Mohr et al., 1978*).

Lakunarni MU čine oko 20% svih MU i predstavljaju infarceracije relativno malih razmera (u rasponu između 3- 20 mm) koje nastaju kao posledica okluzije dubokih, tzv. penetrantnih grana velikih krvnih sudova, a koje vaskularizuju subkortikalne strukture (*capsula interna*, bazalne ganglije, talamus i moždano stablo). Ovakvi infarkti neretko ostaju neprepoznati, a najčešće se prepoznaju kod pacijenata sa višegodišnjim povišenim krvnim pritiskom kao posledica nastanka mikroateroma ili lipohijalinoze upravo u takvim arteriolama malog promera.

Nasuprot ishemijskim MU, hemoragijski oblik najčešće je posledica ruptura malih proširenja, koje nastaju na penetrantnim krvnim sudovima mozga (*Auer i sar., 2005*), takođe uzrokovane bolešću visokog pritiska, tzv. *Charcot-Bouchard-ove* mikro-

aneurizme. Za razliku od ove vrste tzv. intracerebralnih hemoragija (budući da dolazi do izliva krvi u moždani parenhim), mehanizam razvoja drugih oblika hemoragijskih MU počiva na krvarenjima koje su posledica pucanja većih krvnih sudova mozga, kada se krv izliva izvan moždanog parenhima (subarahnoidalni prostori, moždane komore i sl.). Ovi događaji, po pravilu, su vezani bilo za pojedine urođene malformacije ili slabosti zida krvnog suda (arterio-venske malformacije) ili ređe stečenih stanja koja ugrožavaju integritet arterija (npr. cerebralne amiloidne angiopatije) (*Thrift i sar., 1995*). Posebno mesto u ovoj grupi zauzima kategorija ne-parenhimskih hemoragija - subarahnoidalne hemoragije koje predstavljaju 5% svih MU. Većina hemoragija ovog tipa uzrokovana je rupturom sakularnih aneurizmi u subarahnoidalnom prostoru (*Van Gijn, Rinkel, 2001*). U poređenju sa ishemijskim, hemoragijski tip MU zastupljen je kod svega 11% pacijenata.

Savremeni dijagnostički algoritam nalaže urgentno razlikovanje dvaju navedenih oblika MU, obzirom na suštinski različite principe tretmana. Zlatni standard u postavljanju dijagnoze predstavljaju metode neuroradiološke vizuelizacije moždanog parenhima i krvnih sudova mozga - kompjuterizovana tomografija (KT) i nuklearna magnetna rezonanca (NMR).

### **1.1.2. Patofiziologija ishemije mozga**

Okluzijom krvnog suda nastaje ishemička lezija mozga, čiji centralni deo čini zona nekroze, tj. zona moždanog tkiva sa oštećenim neuronima koja je nepovratno izgubljena. Međutim, nju okružuje zona reverzibilne ishemije, tzv. ishemijska penumbra, u kojoj nije nastupilo definitivno strukturalno oštećenje neurona, već postoji oštećenje u funkcionalnom smislu zbog redukcije krvnog protoka (*Fisher, Garcia, 1996*). Penumbra u značajnoj meri doprinosi težini ranog neurološkog deficita. Ukoliko se protok krvi ne normalizuje, neuroni u oblasti penumbre mogu ostati očuvani samo kratko vreme, nakon čega i u ovoj zoni dolazi do trajnih oštećenja i samim tim stabilizacije potencijalno reverzibilnog neurološkog deficita.

U uslovima ishemije mozga, ishod ovog događaja je zasnovan na konceptu tzv. praga moždanog protoka, za koji vredi da ukoliko se postigne, integritet nervnih ćelija i njihova funkcija bivaju zahvaćene na posebne načine. Naime, patofiziološke studije,

sprovedene 60-tih i 70-tih godina prošlog veka, usmerene na opažanja regulacije regionalnog krvnog protoka kod ljudi, definisale su da se motorne slabosti (u slučajevima privremene okluzije karotidnih arterija tokom operacije) ispoljavaju tek pri padu fizioloških vrednosti protoka između 30-50%, ali samo kao prolazni deficiti, dok se nakon pada većeg od 50% ispoljavaju trajni deficiti (*Boysen i sar. 1971; Jennett i sar., 1966*). S druge strane, biohemijski i elektrofiziološki mehanizmi, na ćelijskom nivou, variraju u odnosu na stepen ishemije mozga. Naime, odumiranje ćelija obuhvata dva mehanizma: nekrozu i apoptozu, pri čemu se nekroza javlja, pre svega, kao posledica poremećaja ćelijske homeostaze kao i energetske sloma praćenog edemom ćelije, lizom ćelijske membrane, zapaljenjem i oštećenjem krvnih sudova (*Bhardvaj i sar., 2003*). S druge strane, apoptoza, odnosno programirana smrt ćelija, obeležena je sakupljanjem ćelija, zgrušnjavanjem hromatina, ali bez inflamacije ili sekundarnog oštećenja okolnog moždanog parenhima. Prema sadašnjem shvatanju, reč je o dva suprotna tipa umiranja neurona za koje se čini da predstavljaju suprotne polove u spektru ishemije mozga. Pri tome bi nekroza predstavljala glavni mehanizam oštećenja neurona u samom jezgru ishemije, za razliku od apoptoze, koja je preovladavajući mehanizam neuronskog oštećenja u penumbri gde je na delu blaži stepen ishemije (*Fisher, 2004*). Stoga je cilj terapijskih intervencija upravo očuvanje penumbre, jer je spašavanje ovog tkiva direktno u vezi sa neurološkim poboljšanjem i oporavkom (*Donnan, 2007*).

### **1.1.3. Klinička prezentacija ishemijskog infarkta mozga**

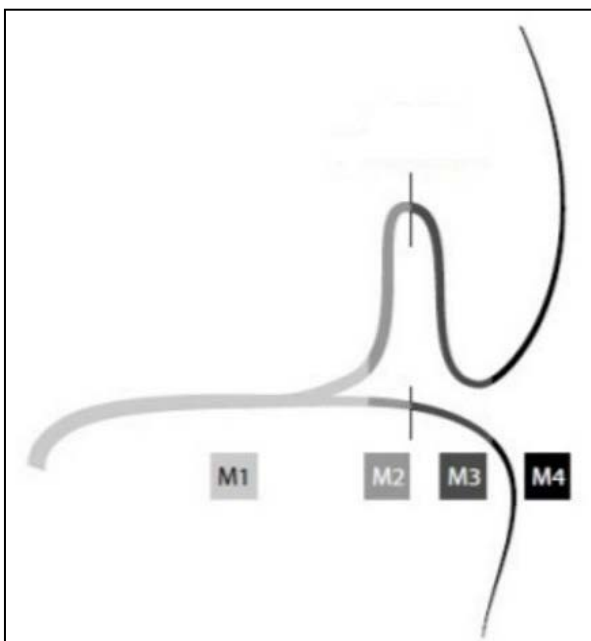
Irigacione teritorije arterijskog krvnog snabdevanja pojedinih regiona mozga precizno su definisane i dovedene u vezu sa specifičnim kliničkim sindromima, u posebnoj meri zahvaljujući tehnikama vizuelizacije (oslikavanja) nervnog sistema (KT i NMR).

Osnovna didaktička podela razlikuje ishemijske infarkte u okviru vaskularnih teritorija anteriorne (karotidne) i posteriorne cirkulacije (vertebrobazilarnog arterijalnog sistema).

U skladu sa široko primenjivanim, ali pojednostavljenim modelom raspodele krvne irigacije, smatra se da su hemisfere velikog mozga vaskularizovane putem tri velika krvna suda: prednje, srednje i zadnje velikomoždane arterije; prve dve imaju ishodište u

unutrašnjoj karotidnoj arteriji, a poslednja u vertebrobazilarnog sistemu (Tatu, 1996 i 1998). Nasuprot velikomoždanim hemisferama, strukture moždanog stabla i malog mozga vaskularizovane su isključivo krvnim sudovima čije je poreklo u vertebrobazilarnom sistemu.

U ovom smislu, oštećenja pojedinačnih vaskularnih teritorija se iskazuju kao kliničke prezentacije definisane na osnovu zahvatanja određenih neuroanatomskih struktura, ali i kroz posledice po tok oporavka i krajnji ishod. Stoga se u literaturi lokalizacije lezija neretko dele na infarkte mozga sa zahvatanjem prednje (*a.cerebri anterior*, ACA),



**Slika 1.** Shematski prikaz segmenata srednje velikomoždane arterije.

ili ACM ili njihovih perforantnih ogranaka.

Ukoliko tokom vremena sporo napreduje, postepena okluzija unutrašnje karotidne arterije nije retka, paradoksalno obzirom na značaj vaskularizacije putem ovog krvnog suda, što usled razvoja kolateralne cirkulacije kroz kolaterale Willis-ovog šestougla može da ima tzv. nemu kliničku sliku.

Suprotno tome, okluzija ACM, budući da je reč o najvećem intracerebralnom krvnom sudu, ukoliko zahvati najproksimalniji segment može da ima za posledicu veoma velike teritorijalne infarkte, sa zahvatanjem velike površine hemisfere i posledično veoma

srednje (*a.cerebri mediae*, ACM) i zadnje (*a.cerebri posterior*, ACP) velikomoždane arterije, moždanog stabla, malog mozga, malih krvnih sudova (lakunarni infarkti; penetrantne arterije malog promera - pr. *aa.lenticulostriatae*) i infarkt

e u više od jedne irigacione teritorije (Marti-Vilalta i Airbox, 1999.)

Ishemijski infarkti mozga u anteriornoj cirkulaciji predstavljaju oko dve trećine svih slučajeva, a posledica su okluzije same unutrašnje karotidne arterije, ACA

izraženim edemom mozga, sindromom tzv. malignog infarkta ACM. Zapravo, irigaciona teritorija ovog krvnog suda veoma je velika budući da putem svojih površnih (superficialnih ili pijalnih) grana vaskularizuje ogromne površine konveksiteta hemisfera, obuhvatajući primarne motorne i senzorne zone moždane kore, ali i niz drugih struktura. Pored toga perforantne grane ACM (lentikulostrijatne grane) irigiraju subkortikalne strukture bazalnih ganglija, kao i kapsulu internu i kapsulu eksternu. Ovaj krvni sud se deli u četiri segmenta: M1 segment – glavno stablo arterije, koje započinje od samog izvorišta do bi- ili tri-furkacije, tzv. horizontalni segment, koji obezbeđuje niz penetrantnih, lentikulostrijatnih grana; M2 segment – insularni deo koji se pruža uzduž kružnog sulkusa insule (gornji i donji delovi), odakle započinje M3 segment – operkularni deo (unutar same Silvijeve brazde), i na kraju M4 segment – kortikalni delovi.

Ishemijski infarkti ovog krvnog suda predstavljaju oko 90% svih infarkta u anteriornoj cirkulaciji. Unutar opisane segmentne podele ACM najčešće su zahvaćeni segmenti M1 i M2, od čega je polovina ovih infarkta oni koji zahvataju “površinske”, trećina zahvataju “duboke”, dok preostalih 10% su sa kombinovanim zahvatanjem teritorija.

Klinički sindromi mogu biti tzv. potpuni sindromi ACM sa kontralateralnom hemiplegijom, hemianestezijom, homonimnom hemianopijom, devijacijom pogleda u stranu infarkta (ipsilateralno), a u zavisnosti od lateralizacije, sa globalnom afazijom u slučaju zahvatanja dominantne, odnosno hemispacijalnim zanemarivanjem (neglect), anozognozijom i konstrukcionom apraksijom u slučajevima zahvatanja ne-dominantne hemisfere. Nasuprot tome, ukoliko su primera radi u M1 segmentu okludirane upravo lentikulostrijatne grane, tada oštećenje unutrašnje kapsule (capsule interne) dovodi do “čisto” motornog ili sensorimotornog kontralateralnog deficita.

Sindromi okluzije M2 segmenta ACM prezentuju se u zavisnosti da li su zahvaćeni tzv. gornji ili donji ogranak, i srazmerno tome daju “specifičnija” neurološka oštećenja, kao npr. brahijalni sindrom (motorni deficit ruke i šake) ili sindrom frontalnog operkuluma (*Broca*-ina afazija uz centralni facijalis sa ili bez slabosti ruke) u slučaju ishemije gornjeg ogranka M2 segmenta; odnosno *Wernicke*-ovu afaziju bez prateće slabosti, ali uz homonimnu gornju kvadrantoanopsiju (za dominantnu hemisferu), u slučaju okluzije donjeg ogranka.



Pored opisanih posledica okluzije ACM, veoma mali broj ishemijskih infarkta se dešava u irigacionoj zoni ACA (oko 2% ukupnog broja), koja inače vaskularizuje medijalne zone frontalnih i parijetalnih režnjeva, prednjih 80% žuljevitog tela, frontobazalne strukture i prednji deo diencefalona. Ova arterija deli se na pre- (A1 segment) i post-komunikantni deo (A2 segment), u odnosu na anteriornu komunikantnu arteriju. Pri tome infarkti usled okluzije A1 segmenta su relativno retki, usled bogate kolateralne cirkulacije putem navedene komunikantne arterije, ali i kolaterala poreklom iz ACM i ACP. A2 sindromi ACA su nešto češći, a prezentacija odražava zahvatanje specifičnih onih za motoriku, senzibilitet noge, ili kontrolu mikcije, kao i ispoljavanje primitivnih refleksa (sisanje, hvata šake).

Vertebralne arterije svoje poreklo izvode iz potključnih arterija (aa.subclaviae) putujući ushodno i ulazeći u poprečne otvore (foramina transversalae) vratnih pršljenova na nivou C6 ili C7, a potom putujući uzdužno. Ovaj arterijalni sistem podeljen je u četiri segmenta (V1- od ishodišta do ulaska u vratne pršljenove, V2- tok uzduž vratnih pršljenova, V3 – deo toka izlaskom iz poprečnog otvora C2, do ulaska u kranijum, V4 – intrakranijalni tok do nivoa ponto-medularnog spoja i nastajanja bazilarne arterije. Potom bazilarna arterija, “putujući” sve distalnije od ishodišta, daje nove ogranke prednju i zadnju donju malomoždanu arteriju (*a. cerebellare inferior anterior* – engl. AICA; odn. *a. cerebellare inferior posterior* – engl. PICA), formirajući tzv. proksimalnu irigacionu teritoriju, iza koje slede i srednja (perforantne arterije ponsa) i distalna teritorija (*a. cerebri posterior* i *a. cerebri superior*).

Navedenim nizom arterija vaskularizovani su moždano stablo, mali mozak, a manjom merom i inferomedijalni deo temporalnog režnja, okcipitalnog pola, vidnog regiona moždane kore i spleniuma žuljevitog tela (corpus callosum).

U skladu sa izloženim, ishemijski infarkti ovog sliva daju simptome oštećenja ponsa i medule, gde su neretko lezije i bilateralne, za razliku od hemisferičkih lezija koje su unilateralne. U slučajevima oštećenja motornih puteva simptomi su često izraženi na obe strane tela uz često pridružene cerebelarne znakove. Lezije kranijalnih nerava su takođe veoma učestale i ispoljavaju se na istoj strani na kojoj je i centralna lezija. U isto vreme, klinička slika ovog sindroma može obuhvatati i senzorni deficit (zahvaćenost spinotalamičkog trakta sa očuvanim putem dorzalnih kolumni ili obrnuto), dizartriju,

disfagiju, vertigo i *Horner*-ov sindrom. Potrebno je naglasiti da se u okviru ove kliničke slike nikada neće naći kortikalni deficiti kao što su afazija ili kognitivna simptomatologija. Problemi sa vidom mogu biti prisutni ukoliko je okludirana a.cerebri posterior, ali ne ukoliko je reč o ishemijskoj leziji moždanog stabla.

Lakunarni infarkti u vertebrobazilarnom slivu su česti, i nastaju kao posledica okluzije malih penetrantnih grana a.basilaris ili a.cerebri posterior. Za razliku od cerebralnih lakunarnih ishemija koje su najčešće asimpomatske, ova oštećenja u moždanom stablu su klinički vidljiva. Ona se manifestuju kao sindromi moždanog stabla, a najčešće se viđaju *Wallenberg*-ov sindrom (ishemija lateralne strane medule), locked-in sindrom (okluzija bazilarne arterije) i *Weber*-ov sindrom.

*A.cerebri posterior* snabdeva krvlju i talamus preko perforantnih arterija, pa ukoliko je lezijom zahvaćena i ova struktura, prepoznaje se talamički sindrom sa hemianestezijom suprotne strane tela i centralnim bolom, mada je samo 25% ove kategorije bola poreklom iz lezija talamusa.

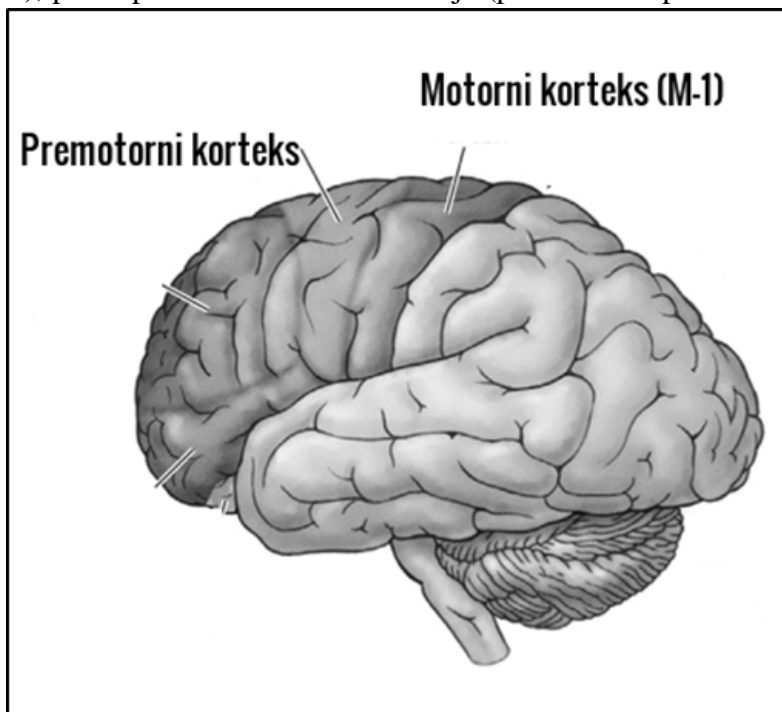
#### ***1.1.4. Kortikalna organizacija voljnih pokreta ruke***

Iz evolucione perspektive, danas se smatra da su savremenog čoveka od njegovih predaka primata izdvojile pre svih ostalih transformacija mogućnost bipedalnog hoda, razvoj moći govora i izuzetno vešta upotreba šake. Funkcija šake je evoluirala od struktura namenjenih kretanju kod ranih primata do posebno značajnog organa koji omogućuje kod čoveka izradu i upotrebu isprva jednostavnih, a kasnije sve složenijih alata. Kako se pokazalo, ključna prednost ljudske šake bio je razvoj opozicionog položaja i pokreta palca, čime je došlo do izuzetnog porasta raznovrsnosti funkcije šake. Ovaj pokret opozicije podrazumevao je fleksiju, abdukciju i unutrašnju rotaciju palca tako da je uspostavljen kontakt sa terminalnim falangama jednog ili više od preostalih prstiju. Zglob između metakarpalne kosti palca i trapezoidne kosti šake, tzv. zglob u vidu sedla, omogućio je rotaciju palca za oko 45 stepeni u odnosu na njegovu uzdužnu osu, što se pokazalo kao esencijalni pokret pri efikasnoj upotrebi i "istraživanju" malih objekata, odnosno u vršenju veštih pokreta, čime je upravo otvoren put konstrukciji sve složenijih oruđa i alata. Na kraju, poseban značaj u definisanju veština ljudske šake

odnosi se na hvat poput pincete (*pinch grip*), koji podrazumeva držanje predmeta između jagodica distalnih delova palca i kažiprsta, što je jedinstveno svojstvo ljudske vrste.

U postizanju navedenih veština učestvuje složeni, hijerarhijski organizovan sistem koji obuhvata više nivoa motorne kontrole, a završava se sa tzv. perifernim motornim neuronom, strukturom koja je neposredno odgovorna za generisanje signala koji aktiviraju inervisane mišiće. Celokupnu sliku upotpunjuju dve pobočne petlje, bazalne ganglije i cerebelum, pri čemu se najsloženiji obrazac organizacije nalazi u motornim centrima moždane kore. Nažalost, ovim porastom normativnog značaja nervnih centara opada i naše razumevanje funkcionalne organizacije.

U anatomskom smislu, oblasti moždane kore koje neposredno doprinose kontroli pokreta ruku obuhvataju primarni motorni korteks (M-1 ili *Brodmann*-ova area 4), suplementarna motorna areja (SMA odnosno medijalna površina *Brodmann*-ove areje 6), pre-suplementarna motorna areja (pre-SMA ili preostali deo *Brodmann*-ove areje 6),



i premotorni korteks (PM, ili bočni deo areje 6). Ogledi na primatima, primenom mikrostimulativnih invazivnih elektroda, pokazali su da je veliko područje primarne motorne kore odgovorno za kontrolu mišića distalnih delova ruke suprotne strane tela (*Asanuma & Rosen,*

**Slika 2.** Ključne motorne areje moždane kore od čoveka, primarni motorni korteks (M-1), premotorni korteks i suplementarna motorna areja.

*1972; Donoghue i sar., 1992).* U isto vreme ova

istraživanja su ukazala na postojanje višestrukih kortikalnih polja reprezentacije svakog mišića i vrste pokreta, tako da je pojedini mišić moguće aktivirati stimulacijom

različitih oblasti reprezentacije šake unutar M-1, što su naknadno potvrdile i neuroradiološke studije metodama oslikavanja mozga (NMR) (*Geyer i sar., 1996*).

Međutim pored M1 postoje i dodatne zone reprezentacije šake u suplementarnim motornim (SMA) i PM arejama. Za ove ne-primarne motorne areje, pretpostavlja se da kontrolišu različite aspekte funkcije šake, ali da deluju u saglasnosti sa primarnim arealima. Tako se smatra da je SMA odgovorna za planiranje i koordinaciju iznutra generisanih pokreta, PM za planiranje i koordinaciju vizuelno vođenih pokreta, a somatosenzorni korteks za nishodnu kontrolu somatosensornih aferentnih ulaznih informacija (“*gating*”) koje nastaju pri izvršenju pokreta (*Dum i Strick 1991*). Očekivano, u skladu sa navedenim, oštećenja pojedinih od navedenih areala povezana su sa različitim neurološkim manifestacijama, poput motorne slabosti, apraksije ili neusklađene somatosenzorne i motorne koordinacije (*Newton i sar., 2006*).

Reprezentacija pokreta šake u M1 predstavlja samo deo široke mreže kortikalnih areala koji učestvuju u izvođenju pokreta. Izlazni signali ove mreže nadalje se distribuiraju putem silaznih motornih puteva koji obuhvataju kortikospinalni trakt (KST) i ne-kortikospinalne puteve, za koje je poznato da posreduju u različitim funkcijama, premda postoji čitav niz pojedinosti u vezi organizacije i funkcije za koje se očekuju objašnjenja. KST sačinjavaju danas poznate tri projekcije: ukršteni lateralni KST, neukršteni lateralni KST i neukršteni prednji (anteriorni) KST. Ukršteni lateralni KST je najbrojniji i najvažniji motorni trakt kod ljudi (75-90% vlakana) čija je funkcija usmerena ka pokretima distalnih delova ekstremiteta, pre svega finim motornih aktivnostima šake (*Heffner i Masterton, 1983; Nudo i Masterton, 1990a; Nudo i Masterton, 1990b*). Smatra se da neukršteni prednji (anteriorni) KST (5-15% vlakana) primarno inerviše proksimalnu muskulaturu vrata trupa i gornjih ekstremiteta (*Davidoff, 1990*).

Od posebnog značaja za razumevanje mogućnosti reorganizacije oštećenih kortikalnih areala predstavljaju saznanja vezana za somatotopsku organizaciju motorne kore (*Sanes & Donoghue, 2000*). Neinvazivne studije organizacije M1 primenom transkranijalne magnetne stimulacije (TMS) u osoba sa amputiranim ekstremitetima, bilo kao posledica traume ili hirirušskog lečenja, pokazale su da je površina kortikalne reprezentacije mišića bližih amputiranoj regiji veća u odnosu na mišiće kontralateralne strane tela, kao i da

mogu biti aktivirani sa više pozicija na skalpu i sa nižim intenzitetom stimulacije, usled sniženog praga motornog podražaja (*Cohen i sar., 1991*). Naime, pretpostavlja se da u ovoj situaciji mišići bliži amputiranom delu preuzimaju površinu moždane kore koja postaje “slobodna teritorija” usled gubitka kortikalne inervacije mišića odstranjenih amputacijom. U korak sa ovim otkrićem sledila su i istraživanja gde je učenje motornog zadatka - aktivacija prstiju prema određenom redosledu (sekvenci) - vodilo ka reorganizaciji u oblasti M1 kod zdravih osoba (*Classen i sar., 1998*). Medjutim, po obustavljanju motornog treninga došlo je do povratka na početno stanje, čak i ukoliko su ispitanici bili posebno vešti u motornom treningu prstima, kao što su slepe osobe obučene da čitaju Brajovu azbuku. (*Pascual-Leone i sar. 1995*). Sličan oblik jednostavnog motornog treninga sa jasno predefinisanim sekvencama aktivacije prstiju je pokazao znake motornog učenja na funkcionalnoj NMR (fNMR), računajući kratkoročne i dugoročne ishode, u trajanju od 5 nedelja (*Karni i sar., 1995*).

Na osnovu ovih, ali i niza drugih istraživanja, pretpostavljeno je da tokom perioda sticanja motorne veštine, sinaptičke konekcije između neurona u primarnoj motornoj kori postaju “otkrivene” (*unmasked*) i ojačane, što dovodi do toga da veće kortikalnih mreže postaju uključene u izvođenje određenog motornog zadatka. Ovakva saznanja donose imaju direktne kliničke implikacije za koncipiranje programa rehabilitacije narušenih motornih veština kod osoba sa posledicama MU.

## **1.2. Tok oporavka funkcije ruke nakon moždanog udara**

Posmatranjem obrasca motornog oporavka posle moždanog udara uočen je izvestan nelinearni tok, tako da čak 70% pacijenata pokazuju određeni stepen oporavka motorne funkcije ruke/šake unutar 4 nedelje (*Skilbeck i sar., 1983*), odnosno oko 80% unutar prva 3 meseca, da bi se značajno manja, ali ipak merljiva poboljšanja registrovala i posle 6 (95%), pa čak i 12 (100%) meseci (*Yagura i sar., 2003*).

Ovi rani znaci spontanog funkcionalnog oporavka, pre svega tokom prvih nekoliko nedelja, smatraju se posledicama restitucije u zoni penumbre koja okružuje zonu infarkta, rezolucije procesa dijastize, oporavka neurotransmisije, kao i adaptivne promene mozga u smislu plastičnog re-modeliranja (*Dobkin, 2005; Kwakkel i sar.,*

2004). Poslednji navedeni mehanizam ima poseban značaj budući da ga je moguće aktivirati i u hroničnoj fazi bolesti.

Oporavak motorne funkcije nakon moždanog udara odvija se načelno po dobro opisanom obrascu (*Twitchell, 1951*). U prvih 48 časova od gubitka pokretljivosti, mišićni refleksi na istežanje postaju hiperaktivni na zahvaćenoj strani tela i to u distalno-proksimalnom smeru za svaki ekstremitet. Nakon toga se javlja povišeni tonus (spasticitet), koji za posledicu ima specifični položaj pacijenta u mirovanju. Na gornjim ekstremitetima spasticitet zahvata prvo fleksorne mišiće, tako da je rame u položaju adukcije, unutrašnje rotacije, lakat, ručje i prsti u fleksiji, a kasnije se spasticitet javlja i u ekstenzorima ramena, lakta, ručja i prstiju. Tokom oporavka, voljna pokretljivost se oporavlja po istom redosledu, ali napreduje od sinergije (stereotipnih pokreta nekolicine segmenata ekstremiteta), do izolovanih pokreta, što predstavlja najviši stepen oporavka tj. uspostavljanje normalnog motornog obrasca. Spasticitet se smanjuje uporedo sa pojavom voljne pokretljivosti, dok mišićni refleksi na istežanje mogu ostati pojačani čak i ukoliko je oporavak pokreta potpun.

Kod većine pacijenata sa zahvaćenošću jedne polovine tela, slabost je znatno više izražena na ruci nego na nozi, pri čemu je stepen funkcionalnog oporavka ruke obično manji nego oporavak noge. Ova činjenica se može obrazložiti na više načina. Ishemični moždani udar se češće dešava u zoni vaskularizacije pojedinih arterija, konkretno najčešće u zoni ACM koja predominantno vaskularizuje motornu oblast ruke, za razliku od redjih ishemija u oblasti ACA koja predominantno vaskularizuje motornu oblast noge, pa je stoga i više izražen motorni deficit na ruci nego na nozi. ACM je predilekciono mesto okluzije, verovatno zbog znatno većeg protoka krvi, kao i olakšanog, direktnijeg puta embolizacije nego kod drugih arterija koje vaskularizuju mozak. Drugi razlog koji može objasniti ovu diskrepancu u oporavku je i velika razlika u funkcionalnim zahtevima gornjih i donjih ekstremiteta. Funkcija donjih ekstremiteta može biti zadovoljavajuća ukoliko pacijenti mogu održavati uspravni položaj i ukoliko imaju dovoljno dobru grubu voljnu pokretljivost. Suprotno tome, za uspešno obavljanje funkcionalnih zadataka gornjih ekstremiteta neophodna je fina motorika, tako da pojava grube pokretljivosti u proksimalnim segmenatima gornjih ekstremiteta (što je veoma čest ishod oporavka) ne omogućava koristan stepen funkcionalnosti.

Najvažniji prediktori krajnjeg ishoda oporavka su: težina stepena slabosti u momentu nastanak moždanog udara i vremenska distanca kada će se pojaviti prvi znaci oporavka ruke. Prognoze nisu ohrabrujuće kada se simptomi moždanog udara manifestuju kompletnom plegijom ruke na početku, za razliku od pojave aktivne ekstenzije prstiju slabe šake koja je snažan prediktor kratkoročnog i dugoročnog uspešnog oporavka ruke (*Smania, 2007*), pojednako kao i rana minimalna abdukcija ramena (*Houwink, 2013*). Međutim, u oko 11% pacijenata koji inicijalno imaju težak stepen slabosti ruke može se očekivati zadovoljavajući oporavak. U grupi pacijenata koji pokazuju bar neki stepen oporavka u prve 4 nedelje, 70% će imati dobar ili čak potpun oporavak. Takođe ukoliko dođe do kompletnog oporavka, oporavak će najčešće nastati u prva 3 meseca od moždanog udara (*Bard, Hirschberg, 1965; Wade, 1983*).

Vremenski tok oporavka detaljno je opisan u *Copenhagen stroke* studiji (*Jorgensen, 1995*). Maksimalni funkcionalni nivo oporavka u prvih 12,5 nedelja dostigne 95% pacijenata. Pacijenti sa blažim moždanim udarom su se oporavili brže, dok su oni sa najtežim moždanim udarom dostigli najviši stepen funkcionalnog oporavka, u smislu obavljanja aktivnosti dnevnog života (ADŽ), u proseku do 20 nedelje. Međutim prognozu stepena oporavka je moguće definisati znatno ranije, obzirom na to da 80% pacijenata sa inicijalno umerenim stepenom deficita dostiže najbolju funkciju ADŽ već nakon 7 nedelja, a 80% pacijenata sa teškim i veoma teškim moždanim udarom u prvih 11,5 nedelja. Svakako, većina studija se slaže da se prvih šest meseci smatra periodom progresivnog poboljšanja, nakon čega nastupa plato motornog oporavka. Nakon ovog perioda mogu nastupiti neka dodatna, ali najčešće zanemarljiva poboljšanja motorne funkcije (*Kelly-Hayers 1989*). Međutim pri ovakvim generalizacijama moramo imati u vidu da oporavak može varirati od osobe do osobe, tako da postoje opservacije da čak i kod pacijenata sa hroničnim, stabilnim stepenom motornog deficita može doći do poboljšanja nakon intenzivnog programa vežbanja, i to nekoliko godina nakon moždanog udara.

Plasticitet mozga u samoj akutnoj fazi nastaje posredstvom aksonalne i/ili dendritičke regeneracije, proširenja nastavaka i stvaranja novih konekcija između neurona (*sprouting*), hipersenzitivnosti receptora i reorganizacije unutar lediranog kortikalnog regiona posredstvom sinaptičke modulacije i proširenja (*remapping*) funkcionalnih

reprezentacija na nezhavaćene okolne regione iste hemisfere ili homologne oblasti kontralateralne hemisfere. Za vreme lokalne ishemije različite citotoksičke i metaboličke reakcije vode ka gubitku strukturnog i funkcionalnog integriteta neuralnog tkiva (*Schallert i sar., 2000*). Međutim, rani mehanizmi oporavka, kao što je ekspresija razvojnih proteina i drugih supstrata molekularnog plasticiteta, izmene nadražljivosti moždane kore usled promena količine neurotransmitera, dešavaju se i lokalno i u udaljenim moždanim arealima (*Witte & Stoll, 1997*). Naime, sve više je dokaza koji ukazuju na funkcionalnu reorganizaciju obe hemisfere u procesima oporavka. Tako je u studijama sa pozitronskom emisijom tomografijom (PET) i fMRI pokazano da pri izvođenju određenih motornih zadataka sa “slabom” šakom dolazi do prekomerne aktivacije u regionima motorne i premotorne kore na strani lezije, cerebeluma na suprotnoj strani od lezije i obostrane aktivacije u suplementarnim motornim i parijetalnim regionima (*Gerloff i sar., 2006; Nair i sar., 2007*). Međutim, iste promene se ne mogu videti kod zdravih osoba ili istih ovih pacijenata ukoliko motorni zadatka vrše zdravom, neoštećenom šakom (*Butefisch i sar., 2005; Nowak i sar., 2008*). Istraživanja u kojima su praćeni procesi oporavka funkcije gornjih ekstremiteta pokazala su da je aktivacija više primarnih ili sekundarnih motornih areala obe hemisfere vezana za lošiji oporavak i obrnuto (*Ward i sar., 2003*). Značenje ovih opažanja još uvek je predmet različitih tumačenja, od mogućnosti da je reč o epifenomenima spontanog oporavka, odnosno neuralne aktivnosti svojstvene procesima željenih i korisnih plastičnih promena, do mišljenja da je reč o fenomenima maladaptivnog plasticiteta. U prilog prvoj mogućnosti govore opažanja prema kojima osobe sa teškim motornim deficitom ruke nakon MU već u ranoj fazi aktiviraju kortikalne mreže intraparijetalnih oblasti na suprotnoj strani od lezije i istostranih premotornih oblasti (*Ward i sar., 2004*) – istih onih za koje je poznato da se aktiviraju i u procesima motornog učenja kod zdravih osoba (*Olsson i sar., 2008*).

Paralelna, distribuirana kontrola pokreta šake u primarnim i ne-primarnim motornim arealima koji rade u sprezi predstavlja unutrašnji kapacitet za oporavak nakon oštećenja dela kortikalnih neuronskih mreža. To je us skladu sa idejom da ne-primarne motorne oblasti mogu nadomestiti gubitak funkcije nakon oštećenja M-1 moždanim udarom kroz tzv. “nadomeštajući” model oporavka funkcije (*engl. vicariation model*) (*Jaillard i sar., 2005*). U suštini, reč je o projekcijama poreklom iz ventralnih i dorzalnih premotornih



oblasti, suplementarnih motornih oblasti i cingulatnih motornih oblasti u pravcu intermedijarne zone i ventralnih rogova sive mase kičmene moždine (*Dum i Strick, 2002*). Smatra se da su nervne ćelije u okviru navedenih oblasti fleksibilnije integrisane u neuronske mreže, dajući veći kapacitet za plastične promene u poređenju prema neuronima M-1. Podaci poreklom iz funkcionalnih neuroradioloških istraživanja pokazali su da su premotorne i suplementarne motorne oblasti uobičajeno pojačano aktivne tokom aktivacije paretične šake i prstiju, ukazujući da ne-primarne motorne oblasti preuzimaju ulogu ukoliko je M-1 izvan funkcije (*Gerloff i sar., 2006; Lotze i sar., 2006; Ward i sar., 2003*). Ipak se smatra da je od ključne važnosti za visok nivo oporavka očuvanost kortikospinalnog trakta, na šta ukazuju i kliničke i neuroradiološke studije (*Ameli i sar., 2009*).

### **1.3. Plasticitet mozga**

Savremena definicija kortikalnog plasticiteta podrazumeva niz adaptivnih promena, funkcionalnih ili morfoloških svojstava moždane kore, u procesima interakcije sa spoljašnjom sredinom i/ili nakon patoloških procesa i oštećenja mozga (*Ilić, 2010*). Naime, akumulacijom dokaza poreklom iz eksperimenata na životinjama, gde su primenjivane metode invazivne mikrostimulacije i mapiranja moždane kore, već 80-tih godina prošlog veka pojavljuju se nova saznanja koja se odnose na plastične promene nervnog sistema na različitim nivoima organizacije, počevši od mapa kortikalne reprezentacije mišića i pokreta, pa nadalje kroz promene aktivnosti manjih grupa neurona ili čak i pojedinačnih sinapsi. Korak po korak, usvajani su stavovi prema kojima plastična reorganizacija moždane kore zauzima svoje mesto u permanentnoj interakciji organizma sa spoljašnjom sredinom, iz čega je i proistekla prethodna definicija. Ovim saznanjima prevaziđena su ubedenja prema kojima su odsustvo mogućnosti preoblikovanja ili funkcionalne reorganizacije centralnog nervnog sistema (CNS), nepromenjiva obeležja odraslih sisara.

Međutim, za primenu koncepta svrsishodne manipulacije plastičnim promenama moždane kore, kao oblika strategije ponovnog uspostavljanja motorne funkcije nakon MU, bilo je neophodno detaljno poznavanje pokretačkih snaga ovog procesa.

Proučavanjem toka oporavka nakon eksperimentalnih oštećenja ili efekata različitih oblika terapijskih manipulacija, uočeni su faktori koji značajno podstiču procese plastične reorganizacije, a koji obuhvataju:

1. plasticitet podstaknut lezijama i patološkim procesima centralnog nervnog sistema (CNS);
2. plasticitet podstaknut upotrebom, bilo povećanom ili smanjenom;
3. plasticitet podstaknut spoljašnjom stimulacijom mozga;
4. plasticitet podstaknut izmenama u prilivu senzornih informacija (izmene u dotoku aferentnih informacija do senzorno-motornog korteksa).

Navedeni procesi plastične reorganizacije mogu biti pojačani ili oslabljeni delovanjem farmakoloških agenasa, bilo sa specifičnim delovanjem na pojedinačne neurotransmitterske sisteme ili dejstvom na više njih u isto vreme.

### ***1.3.1. Plasticitet podstaknut lezijama***

Plasticitet podstaknut lezijama nervnog sistema obuhvata niz složenih adaptivnih promena kao odgovor na poremećaj funkcija nervnog sistema, bilo da je posledica izmenjenog dotoka aferentnih signala sa periferije ili segmentnih nivoa (npr. oštećenja kičmene moždine), ali i neposrednih lezija subkortikalnih i kortikalnih struktura poput infarkta, traume mozga ili multiple skleroze. Ovi procesi, veruje se, odražavaju teleološko značenje kortikalnog plasticiteta, budući da na oštećenje ili gubitak funkcije „sistem“ brzo odgovara reorganizacionim promenama u pokušaju ponovnog zadobijanja kontrole izgubljenih funkcija. Upravo ishemijski infarkt mozga može poslužiti kao model za ispitivanje patofizioloških mehanizama i kliničkog značaja plasticiteta podstaknutog lezijom (*Gerloff i Hallett, 2007*).

Niz istraživanja, pre svega na eksperimentalnim životinjama, kao i kod osoba koje su doživele moždani udar, pokazao je da neoštećeni regioni korteksa u okolini lezije (*penumbra*) mogu u većoj ili manjoj meri preuzeti procesiranje senzorno-motornih signala koje je ranije pripadalo zonama nepovratno oštećenim ishemijom (*Schachter i sar., 2006*). Na eksperimentalnom modelu pokazane su dugotrajne promene u smislu porasta ekscitabilnosti neurona uz porast glutamatergičke aktivnosti, posredovane

putem N-metilD-aspartat (NMDA) i ne-NMDA tipova glutamatnih receptora, i do četiri nedelje nakon eksperimentalne okluzije *a. cerebri mediae*, kao i indukcije fenomena dugoročne potencijacije (DP, engl. *long-term potentiation*) koji je u peri-lezionalnom korteksu pojačan do sedmog dana nakon akutne moždane ishemije (Centonze i sar., 2007). Takođe, je utvrđeno i postojanje dugoročnog oštećenja GABA-ergičke inhibitorne transmisije, kako u neposrednom okruženju fokalne ishemije, tako i u kontralateralnoj hemisferi (Buchkremer-Ratzmann i sar., 1996). Dugoročno praćenje kortikalne ekscitabilnosti pokazalo je da se najveće promene dešavaju tokom prvih nekoliko nedelja, ali da perzistiraju i mesecima nakon insulta. Naime, za period tzv. dugoročnog perioda oporavka nakon moždanog infarkta u eksperimentalnih životinja ( $\geq 6$  nedelja) uočena je pojačana sinaptogeneza na apikalnim dendritima piramidnih neurona sloja V u blizini kortikalne lezije, na rastojanju kraćem od 0.5 mm u odnosu na granicu sa ishemijskim tkivom (Brown i sar., 2009). Već od ranije su bila prisutna zapažanja o zavisnosti procesa aksonske regeneracije (mereno ekspresijom GAP 43) sa ishemijom tokom prve dve nedelje (Carmichael i sar., 2002). Međutim pored jačanja sinaptogeneze, anatomske studije su pokazale da i lokalne i distalne intrakortikalne projekcije bivaju izmenjene ishemijom, što se smatra intrinzičkim svojstvom plastičnosti samog korteksa.

U proučavanju funkcionalnih mehanizama nakon infarkta mozga poseban doprinos pružile su studije u kojima je primenjivan TMS. Kod pacijenata sa visokim stepenom motornog hendikepa, bilo u akutnoj ili hroničnoj fazi nakon moždanog udara, opisano je smanjenje inhibicije kako u oštećenom (Wittenberg i sar., 2006), tako i u neoštećenim motornom korteksu (Liepert i sar., 2000; Butefisch i sar., 2003; Manganotti i sar., 2008). Kao razlozi za smanjenje intrakortikalne inhibicije oštećenog motornog korteksa u akutnoj fazi navode se povećana senzitivnost GABAergičkih neurona na ishemiju ili, što je još verovatnije, kompenzatorni mehanizam “popuštanja” toničke GABAergičke inhibicije u nastojanju da se “oslobode” (engl. *unmasking*) intrakortikalne horizontalne konekcije koje doprinose reorganizaciji kortikalnih mapa senzorno-motornog korteksa. Zapravo, longitudinalna praćenja ovih pacijenata pokazuju da se smanjena inhibicija u akutnoj fazi tokom vremena ipak postepeno normalizuje (Swayne i sar., 2007).

### ***1.3.2. Plasticitet podstaknut upotrebom***

U svakodnevnom životu, čovek usavršava raznovrsne motorne veština koje je sticao tokom razvoja kroz stalno ponavljanje i interakciju sa sredinom koja ga okružuje. Usvajanje novih veština i njihova optimizacija takodje se postiže kroz ponavljanje motornih zadataka (motorni trening), što vremenom vodi ka poboljšanju pokreta (*Bays i Wolpert, 2007*). Za ovo je potrebno učestalo izvođenje specifičnih pokreta, sa postepenim povećanjem težine i pažnjom usredsređenom na motorni zadatak, što je najočiglednije u sklopu sticanja i održavanja motorne veštine u profesionalaca (npr. vrhunski sportisti, muzički virtuoz). Opisane vrste adaptacije u procesu savladavanja pokreta smatraju se danas jednim od najsnažnijih stimulusa koji pokreću funkcionalnu reorganizaciju motornog korteksa. Pri tome, posebno je važno naglasiti da, za razliku od motornog učenja, nasumično ponavljanje pokreta koji nisu specifični i ciljani (*Kleim i sar., 1998*), kao ni sami treninzi snage (*Remple i sar., 2001*), nisu dovoljni da “pokrenu” proces reorganizacije motorne korteksa.

Suprotno tome, u uslovima dugotrajnog smanjenja senzorimotorne aktivnosti, kakvo se viđa kod pri imobilizaciji ekstremiteta (prelomi dugih kostiju, distorzije zglobova i sl.), pored hipotrofije mišića i smanjenja mišićne snage, dolazi i do pada veštine izvođenja motornih zadataka. Nekoliko publikovanih studija jasno su pokazale prisustvo reorganizacije u oblasti primarne motorne kore kao posledica dužeg perioda inaktiviteta usled imobilizacije (*Zanette i sar., 1997; Liepert i sar., 1995*).

Koncept motornog učenja i plasticiteta podstaknutog upotrebom zauzima danas centralno mesto kada je u pitanju razvoj novih terapijskih metoda u cilju oporavka motorne funkcije nakon moždanog udara, pa stoga postaje fokus interesovanja u oblasti neurorehabilitacije. Za razumevanje neuralnog supstrata ovih procesa posebno je bila korisna primena fNMR čiji snimci ukazuju da je motorno učenje praćeno promenama koje obuhvataju primarni motorni korteks, suplementarnu motornu zonu, premotorni korteks, dorzolateralni prefrontalni korteks, mali mozak i bazalne ganglije (*Ghilardi i sar., 2000; Hardwick i sar., 2013*).

### ***1.3.3. Plasticitet podstaknut stimulacijom mozga***

Plasticitet podstaknut spoljašnjom (arteficijalnom) stimulacijom vodi poreklo od eksperimenata sprovedenih 60-tih i 70-tih godina prošlog veka kada je pokazano da primena električne stimulacije frekvencije 12 Hz (serije od po 120 impulsa uz pauzu od po 7 minuta) dovodi da postepenog povećanja potencijacije odgovora u granularnom sloju hipokamusa zeca (*Bliss & Lømo, 1973*). Ovaj nalaz, koji je u početku bio relativno slabo zapažen, postepeno je budio sve veće interesovanje obzirom na produženo trajanje efekata ovakve stimulacije na efikasnost transmisije preko sinapse (mehanizam dugoročne potencijacije), a što se danas smatra osnovnim mehanizmom učenja i pamćenja.

Nakon detaljnog upoznavanja sinaptičkih mehanizama na modelu hipokampusa istraživanja su se proširila na model cerebralnog korteksa. Međutim, suštinska razlika između cerebralnog i hipokampalnog modela ogleda se u tzv. kanonskoj građi šestoslojnog neokorteksa u poređenju sa tro-slojnim *isocortex*-om hipokampusa. Takođe, bogate sinaptičke veze sa drugim funkcionalnom modulima cerebralnog korteksa i izuzetno brojne aferentne projekcije iz pravca talamusa otežavale su ovaj pristup (*Iriki i sar., 1989*). Ipak, prva indukcija homosinaptičke dugotrajne potencijacije neokorteksa *in vivo* zabeležena je uskoro (homosinaptička potencijacija = potencijacija specifična za put koji se stimuliše) (*Tsumoto and Suda, 1979*). Istraživanja koja su usledila, vodila su razvoju i ovladavanjem tehnikama i protokolima pomoću kojih je bilo moguće postići željene indukcije u oledima na životinjama (*Kirkwood i sar., 1993*).

Nakon upoznavanje mehanizama dugoročne potencijacije na nivou hipokampusa i neokorteksa, sledeći korak je prirodno bio pokušaj da se arteficijalnom stimulacijom kortikalnih struktura pokušaju izmeniti mape koje predstavljaju reprezentaciju misica i pokreta u motornom korteksu. Među prvim, izdvajaju se rezultati Merzenich-eve grupe da standardna intrakortikalna mikrostimulacija motornog korteksa u pacova (frekvencija 1 Hz, 1-3 časa) može dovesti do promena mapa reprezentacije pokreta (*Nudo i sar., 1990*). Posebno značenje eksperimentu dala je činjenica da ove promene nastaju ne samo ako je intenzitet kortikalne stimulacije bio dovoljan da se na periferiji proizvede elektromiografska aktivnost u ciljnom mišiću (očekivani efekat), nego i ako je bio ispod tog praga. Naime, ovo je bio važan argument u prilog shvatanju da se “reprezentacione

promene” mogu dešavati i u odsustvu mehanizma periferne povratne sprege (afherentog signala kao posledice aktivacije mišića). Već dve godine kasnije, Greg Recanzone, specijalista za studije na somatosenzornom korteksu životinja, je publikovao rezultate sa sličnih eksperimenata izvedenih i na pacovima i na majmunima u Merzenich-evoj laboratoriji, koji su pokazali promene receptivnih polja kao odgovor na intrakortikalnu stimulaciju (slojevi III-V, intenzitet 5 mA, trajanje 2-6 časova) (*Recanzone i sar., 1992*). Nezavisno od toga, grupa nemačkih istraživača je uskoro potvrdila ove rezultate prikazujući promene somatosenzornih kortikalnih mapa u odraslih pacova nakon višerasovne stimulacije kutanih zona zadnjih šapa, koje su reverzibilno relocirane na udaljenosti do 800  $\mu\text{m}$  (*Spengler and Dinse, 1994*).

U cilju primene arteficiojnelne i neinvazivne stimulacije kod ljudi, izvanredan progres je postignut uvođenjem tehnike TMS, koja je omogućila mehanicistička istraživanja u vezi načina i stepena reorganizacije motornog korteksa u zdravih ljudi i raznim patološkim stanjima. Ova tehnika, koja omogućuje primenu vremenski precizno kontrolisanih magnetnih impulsa na različite oblasti moždane kore, je najzaslužnija za više od tri decenije istraživanja u cilju translacije rezultata ostvarenih na sinaptičkom nivou na sistemski nivo kod ljudi.

Prve studije indukcije kortikalnog plasticiteta u ljudi, nalik sinaptičkom plasticitetu, pojavile su se 90-tih godina prošlog veka, uz primenu metode repetitivne TMS (rTMS). Na taj način, primena serije od 10 pulseva u frekvenciji od 20 Hz dovela je do facilitacije amplituda motornih evociranih potencijala (MEP) (*Pascual-Leone i sar., 1994*). Sa druge strane, značajno duža serija stimulusa (npr. 810 pulseva, tokom 15 minuta) pri frekvenciji stimulacije od 0.9 Hz uzrokovala je smanjenje MEP amplitude za period od oko 15 minuta nakon obustave stimulacije (*Chen i sar., 1997*). Ovim eksperimentima bili su savladani principi indukcije plasticiteta sličnog sinaptičkom na sistemskom nivou. Međutim, nemogućnost primene visokofrekventne stimulacije kao u ogledu na životinjama (100 Hz u toku 1 sekunde), kako iz bezbednosnih razloga (rizik indukcije epileptičkih napada), tako i iz tehničkih razloga, usmerila su istraživače ka razvoju niza alternativnih protokola indukcije plasticiteta, koji se danas svestrano primenjuju kod ljudi na bezbedan način, uz stalno unapređivanje (*Stefan i sar., 2000; Nitsche Paulus, 2000; Huang i sar., 2005*).

#### **1.4. Tretman motornog deficita kao posledice moždanog udara**

Obzirom na savremeno mišljenje da nakon reparativnih bioloških procesa tokom akutne faze nastupa motorni oporavak koji se najvećim delom zasniva na motornom učenju, bez obzira na specifični terapijski pristup, prvo će se razmotriti elementi i klinički efekti motornog učenja, a zatim pojedine terapijske tehnike.

##### ***1.4.1. Motorno učenje i efekti na oporavak funkcije šake***

U klasičnom smislu, motorno učenje se definiše kao skup internih procesa potpomognutih ponavljanim vežbanjem, putem kojih se ostvaruju srazmerno dugoročne promene u sposobnosti izvođenja voljnih pokreta; ovaj proces obuhvata dve različite faze: sticanje sposobnosti i očuvanje stečene sposobnosti (*Anderson, 2000; Schmidt and Lee, 2013*). U fazi sticanja sposobnosti, reč je o privremenim promenama motornog ponašanja neposredno posle treninga, dok faza retencije predstavlja relativno dugoročne i stabilne promene u izvođenju naučenih pokreta ili motornih veština. Ponovno učenje voljnih pokreta nakon MU uključuje obe navedene faze. Ovakvo usredsređeno i ponavljano vežbanje motornih veština uslovljava promene u funkcionalnoj organizaciji motorne kore, koje su po pravilu praćene i promenama u nadražljivosti (*Karni i sar., 1995; Nudo i sar., 1996; Liepert i sar., 2000*). U osnovi procesa motornog učenja stoji jačanje sinaptičkih veza u neuralnim petljama odgovornim za vršenje ciljnih pokreta (*Buonomano i Merzenich, 1998*).

U sklopu reorganizacije preostalih neuronalnih mreža i konekcija, oporavak motorike procedurama neurorehabilitacije ogleda se kroz bolju preciznost pokreta, obnovljenu snagu mišića, smanjene hipertonijske (spasticiteta) i povećanje fizičke izdržljivosti. Međutim, pored ovih klinički očiglednih znakova oporavka, trajno poboljšanje koje se stiče kroz procese vežbanja i iskustva zavisi o retenciji dugoročne motorne memorije. U izvesnoj meri, oporavak hemipareze može biti koncepcijski shvaćen kao poseban oblik motornog učenja, ili drugim rečima, učenja kako da se upotrebe rekonfigurisane senzorno-motorne neuronske mreže u cilju optimizacije planiranja, izvršenja i kontrole pokreta sa oštećenim ekstremitetom. Ideja prema kojoj učenje motornih veština igra centralnu ulogu u procesima oporavka motornih funkcija nakon MU postala je odskora

centar interesovanja u neurorehabilitaciji (*Matthews i sar., 2004; Krakauer, 2006; DiPietro i sar., 2012; Kitago and Krakauer, 2013*). Učenje motorne veštine definiše se kao poboljšanje motornih performansi koje se održava tokom vremena zavisno od upotrebe tih veština, a odlikuje se promenom u brzini, putanji, tačnosti, izvesnom stepenu automatizacije motornih radnji, kao i smanjenju varijabilnosti (*Reis i sar., 2009; Dayan and Cohen, 2011; Krakauer and Mazzoni, 2011*)

Studije koje su se bavile vremenskim rasporedom i intenzitetom fizičkog vežbanja dale su kontradiktorne rezultate, zavisno od modela koji je korišćen. Radovi na životinjama zagovaraju ranu primenu intenzivnog vežbanja (< 5 dana od MU), objašnjavajući rane efekte reorganizacijom mapa reprezentacije motorne kore (*Barbay i sar., 2006*), kao i značajnog uvećanja dendritičkog rasta i složenosti (*Biernaskie i sar., 2004*). To je donekle u skladu sa opservacijama na pacijentima nakon MU da rana mobilizacija (unutar 24 časa od insulta), ukoliko je pacijent stabilan, dovodi do poboljšanja funkcionalnog oporavka (*Cumming i sar., 2012*). Međutim, veoma rana primena intezivne terapije na principima motornog učenja može imati negativne efekte (*Dromerick i sar., 2009*). Zato specifični i standardizovani motorni trening, koji bi obuhvatao učestalu repeticiju pokreta, pa tako predstavljao fiziološki osnov motornog učenja, ulazi u praksu relativno kasnije, u subakutnoj fazi (*Butefisch i sar., 1995*).

#### **1.4.2. Specifične rehabilitacione tehnike za motorni oporavak**

Oporavak funkcije slabe ruke je usko povezan sa obavljanjem osnovnih ADŽ, a samim tim jedan je od suštinskih preduslova na putu ka što većoj ili potpunoj samostalnosti pacijenata posle moždanog udara. Međutim, rehabilitacija motornog deficita gornjih ekstremiteta je zahtevniji zadatak nego rehabilitacija donjih ekstremiteta jer je oporavak ruke teže postići nego oporavak funkcije hoda (*Hiraoka, 2001*). O težini problema govori i činjenica da se samo 50% pacijenata sa kompletnom plegijom ruke na prijemu, oporavi posle 6 meseci do nekog nivoa funkcionalnog korišćenja ruke i šake (*Kwakkel, 2003*), kao i da polovina pacijenata koji su imali određeni stepen slabosti imaju problema sa korišćenjem ruke četiri godine posle moždanog udara (*Broeks, 1999*). Stoga je poboljšanje funkcije gornjih ekstremiteta osnovni element rehabilitacije postizanje maksimalnog oporavka posle moždanog udara (*Langhorne, 2003*).



Mnogobrojni terapijski pristupi se primenjuju u cilju motornog oporavka slabe ruke i obuhvataju sledeće, dole navedne tehnike.

**Neurorazvojne tehnike**, od kojih je najrasprostranjenija primena tzv. **Bobath-ove tehnike**, objašnjavaju poremećaje pokreta kod hemiplegije neurofiziološkim mehanizmima. Prvobitno *Bobath-ov* koncept se odnosio na smanjenje povišenog tonusa postavljanjem pacijenta u specifične položaje, a mobilizacijom se inhibirao patološki obrazac i facilitirao fiziološki obrazac pokreta, za šta se smatralo da vodi ka oporavku funkcionalnih pokreta.

Pri sprovođenju ove tehnike neophodno je da pacijent pokušava izvesti pokret, pri čemu terapeut pomaže primenjujući dodatne i nedostajuće ključne aktivnosti, kao i obrasce inhibicije refleksa (*Bobath, 1990*). Naime, prema tumačenju samog tvorca ovog pristupa, refleksi se ne smatraju primitivnim odgovorima (poreklom iz nižih delova nervne osovine), već predstavljaju suštinske reakcije u cilju sprovođenja pokreta. Ovo se razlikuje od prvobitne tehnike pre 1984.godine, kada se primenjivala facilitacija nedostajućih komponenti pokreta, originalno oponašajući razvojne sekvence kod dece sa cerebralnom paralizom. Shodno skorijim shvatanjima, više ne postoji niti fiziološki osnov da se Bobath-ova tehnika naziva razvojnom tehnikom, ali ovaj ustaljeni obrazac je i dalje zaostao. Takođe je ovaj koncept tokom vremena dalje evolvirao (*Lennon, 2000*) i danas se definiše kao tehnika sa ciljem rešavanja problema u funkciji slabe ruke, pokretljivosti i posturalne kontrole nastalih kao posledica lezija centralnog nervnog sistema (*Kollen, 2009*). Iako se ovaj koncept rehabilitacije još uvek široko koristi, posebno u Velikoj Britaniji, nije moguće precizno definisati šta sve obuhvata tkz. „paket tretman”, poznat kao *Bobath-ov* koncept (*Tyson, 2008*). Međutim, danas je poznato da ovaj pristup nije superiorniji, ali isto tako ni manje vredan u odnosu na druge terapijske pristupe (*Kollen, 2009*).

Bilateralni trening predstavlja aktivnost pri kojoj obe ruke simultano izvode identične pokrete (*McCombe Waller i Whitall 2008*), pri čemu je ključni deo ove tehnike da zdrava ruka ukrštenih prstiju sa slabom rukom pomaže tj. izvodi pokret. Korišćenje zdrave ruke zapravo aktivira zdravu hemisferu, koja podstiče aktivaciju oštećene hemisfere preko corpus calosuma tj. dovodi do rebalansa interhemisferične inhibicije (*Stinear, 2008*) i poboljšava motornu kontrolu slabe ruke (*McDermott 2012*). Veoma

mali broj kvalitetnih studija je poređio ovu tehniku sa drugim intervencijama koristeći mere oporavka funkcije ruke ili aktivnosti dnevnog života (*Coupar, 2012*), tako da ne možemo favorizovati ovu tehniku. Čak je u poređenju sa intenzivnim unilateralnim treningom, putem ograničenjem upotrebe zdrave ruke, efikasnost bilateralnog treninga bila manja (*van Delden, 2012*).

**Ponavljani trening usmeren na odredjeni zadatak** predstavlja jedan od široko prihvaćenih principa rehabilitacije posvećujući pažnju ponavljanom vežbanju funkcionalno relevantnih motornih zadataka (*French, 2007*), posebno usmerenih ka svakodnevnim životnim aktivnostima (*Van Peppen, 2004*). Ova hipoteza testirana je inicijalno u eksperimentalnim studijama na primatima pre i posle motornog treninga u trajanju između 2-7 nedelja, koji je uključivao fini hvat prstima ili supinaciju/pronaciju podlaktice (*Nudo i sar., 1996*). Autori su prikazali da su ovi specifični, bihevioralno relevantni motorni zadaci imali za posledicu ekspanziju specifičnih kortikalnih reprezentacija u skladu sa aktiviranim mišićima/pokretima. Uz pomoć fNMR prikupljeni su dokazi koji ukazuju na kortikalnu reorganizaciju i mehanizme neuralnog plasticiteta kao osnove motornog učenja, izazvanih ovom intervencijom kod pacijenata sa hroničnom slabošću polovine tela (*Jang i sar., 2003*).

**Tretman ograničenjem korišćenja zdrave ruke** (TOUZR, engl. *constraint-induced movement therapy, CIMT*) predstavlja terapijski pristup pri kojem je zdrava ruka imobilisana kako u toku vežbanja, tako i pri obavljanju svakodnevnih životnih aktivnosti, sa ciljem da se isključivo i što više koristi slaba ruka (*Taub i sar., 1993*). Kandidati za ovaj tretman moraju imati sposobnost aktivacije ekstenzora prstiju i ručja. Patofiziološka osnova ove tehnike odnosi se na adaptivni plasticitet motornog korteksa, koji je zavisao od upotrebe. Klasična tehnika je vremenom evoluirala u modifikovani oblik, koji je slabijeg intenziteta sa kraćim trajanjem imobilizacije zdrave ruke. Ne samo da se primena ove tehnike u akutnoj fazi posle moždanog udara nije pokazala efikasnijom u odnosu na tradicionalne tehnike primenjene istim intenzitetom (*Boake i sar., 2007*), već je primena 3h terapije uz 90% imobilizacije zdrave ruke u toku budnog stanja u ranoj fazi uticala na manje poboljšanje oporavka posle 90 dana (*Dromerick i sar., 2009*). Međutim, nakon dvonedeljne primene u hroničnoj fazi dolazi do poboljšanja pokretljivosti i korišćenje paretične ruke u svakodnevnim aktivnostima

(*Wolf i sar., 2006*), čiji efekat je prisutan i do 2 godine kasnije (*Wolf i sar., 2008*). Efikasnost je naročito naglašena ukoliko pacijenti ispoljavaju i fenomen senzornog zanemarivanja (*neglect*). Glavni nedostatak ove tehnike je u tome što je njena primena ograničena samo na pacijente sa blažim do srednjim stepenom pareze ruke (*Lin i sar., 2009*).

**Senzorna stimulacija.** Očuvan senzibilitet dodira ruke je neophodan za identifikaciju objekata, kao i za manipulaciju objektima i izvođenje bilo koje druge motorne radnje. Pacijenti sa moždanim udarom često imaju oštećen senzibilitet, što dodatano umanjuje mogućnost oporavka motornih funkcija (*Smania 2003*). Senzorna stimulacija u smislu taktilne koaktivacije vrhova prstiju poboljšava taktilni osećaj kod starijih osoba (starenjem osećaj dodira slabi), pri čemu ova stimulacija ne zahteva aktivno učešće ili pažnju pacijenta. Ova činjenica ukazuje da senzorna stimulacija može biti korisna u poboljšanju izvođenja aktivnosti dnevnog života kod pacijenata sa moždanim udarom sa izraženim oštećenjem senzibiliteta (*Kalisch 2008*).

**Multisenzorne rehabilitacione tehnike.** Kognitivne funkcije (opažanje, pažnja, memorija, govor i lingvistički kapaciteti) su sadržane u različitim interaktivnim i preklapajućim neuronskim mrežama. Ljudski mozak poseduje mogućnost automatske i istovremene obrade kao i integracije multisenzornih informacija, što je zapravo sastavni deo viših kortikalnih funkcija. Otuda multisenzorni pristup u rehabilitaciji može bolje oponašati prirodni način funkcionisanja i biti efikasniji za učenje kod zdravih osoba. Prema sadašnjim saznanjima, multisenzorna stimulacija može doprineti učenju i kompenzaciji izgubljenih funkcija nakon moždanog udara (*Shams i sar., 2008*). Multisenzorni pristup motornoj, ali isto tako somatosenzornoj i kognitivnoj rehabilitaciji obuhvata niz tehnika.

**Terapija uz pomoć ogledala** (*engl. mirror therapy*). podrazumeva postavljanje ogledala na sto u sagitalnoj ravni ispred klavikule pacijenta, tako da ogledalo zakloni pogled na paretičnu šaku, a u ogledalu se vidi odraz zdrave šake. Na ovaj način pri pokretu zdrave šake nastaje iluzija istovetnog pokreta slabe šake (*Garry i sar., 2005*). Ova terapija se zasniva na vizuelnoj somatosenzornoj stimulaciji (*Grezes 2001*) i konekciji između vizuelnih asocijativnih centara i motorne kore. Interesantno je da ova tehnika doprinosi oporavku površnog senzibiliteta kao i senzornog zanemarivanja

(hemineglekta), što ukazuje da ova vrsta treninga podstiče multisenzorne interakcije koje vode aktivaciji motornih i premotornih kortikalnih areala (Yavuzer, 2009). Neuronu ovih regiona su angažovani kako pri izvođenju motornih zadataka, tako i pri opservaciji motornog zadatka koji izvodi druga osoba i poznati su pod nazivom „mirror” neuroni (Rizzolatti, 2004). Takođe pri sprovođenju ove terapije pretpostavlja se da dolazi do aktivacije kontralateralne hemisfere (Dohle 2004) i povećanja kortiko-muskularne ekscitabilnosti (Fukumura 2007). Pretpostavljeni mehanizam kojim ova tehnika doprinosi oporavku ruke nakon moždanog udara je prevencija slabosti nekorišćenjem (*learned non-use*) (Liepert 1995), kao i modulacijom kortikomuskularne aktivnosti kojom direktno stimuliše motorni oporavak.

Za razliku od rehabilitacionih tehnika koje uključuju vežbanje određenog konkretnog zadatka slabom rukom, pa samim tim zahtevaju određeni stepen njene pokretljivosti, ovaj pristup je pogodan za pacijente sa teškim motornim deficitom i predstavlja alternativni tretman, koji je potencijalno i efikasan (Ramachandran 1994). Podaci iz literature naročito preporučuju ovu vrstu terapije za poboljšanje motorne funkcije i smanjenje bola, posebno kod pacijenata sa kompleksnim regionalnim bolnim sindromom kao posledicom moždanog udara (Thieme i sar., 2013).

**Tehnika zamišljanja pokreta** (engl. *mental practice*) - Angažovanje motornog korteksa je prisutno ne samo pri izvođenju pokreta ili opservaciji pokreta („*mirror*” terapija), već i pri zamišljanju pokreta (Jeannerod 2001). Aktivni regioni mozga su isti oni koji su odgovorni za pripremu motorne aktivnosti („*setting*”) i njeno izvođenje. Otuda mentalni trening može poboljšati motornu funkciju i menjati kortikalne reprezentacione mape (Mulder 2007, Lotze 2006). Kod pacijenata sa hroničnim moždanim udarom (u proseku 3.6 godina od nastanka), ova tehnika je pokazala značajne povoljne efekat na ishod oporavka motorne funkcije (Page 2007). Prednost ove vrste terapije je u tome što ona ne zahteva aktivno izvođenje pokreta, pa se može sprovesti rano čak i kod najtežih pacijenata sa minimalnom ili odsustvom motorne aktivnosti, pri čemu je preporučljivo kombinovati je sa drugim pristupima. Međutim, pacijenti sa levom parijetalnom ili levom lateralnom prefrontalnom lezijom nisu u mogućnosti da zamisle motorni zadatak i samim tim nisu pogodni za ovu vrstu tretmana (Lotze 2006).

**Trening u virtuelnom okruženju i robotika.** Virtuelno okruženje predstavlja multimodalno, interaktivno, trodimenzionalno i uverljivo vetački stvoreno okruženje koje se ostvaruje pažljivom kontrolom parametara i mogućnošću prilagođavanja modaliteta pojedincu (*Holden 2005, Broeren 2008*). Ovakvo okruženje omogućava nastanak vizuelne, čujne, pokretom, dodiranjem ili čak mirisom posredovane povratne sprega („*feedback*” - povratna informacija o uspešnosti izvođenja određene aktivnosti) (*Weiss 2006*). Ovo je novija tehnika koja može da indukuje kortikalnu reorganizaciju posle moždanog udara, pretpostavlja se mehanizmom ponavljanog treninga usmerenog ka zadatku i preveniranjem doprinosa slabošću, nekorišćenjem slabe ruke (*learned non-use*).

Treningu ruke posredstvom robotike sproveden kroz igre u virtuelnom okruženju poboljšavaju pažnju, brzinu, preciznost i vreme izvođenja zadataka (*Takahashi 2008*). Takođe postoje dokazi da virtuelno okruženje i interaktivne video igre mogu poboljšati funkciju gornjih ekstremiteta i obavljanje aktivnosti svakodnevnog života kada se koriste kao dopuna standardnoj terapiji (povećanje ukupnog vremena terapije) ili u poređenju sa istom dozom konvencionalne terapije. Ova saznanja potiču iz studija koje su sprovedena kod pacijenata u prvih 6 meseci nakon moždanog udara, sa značajno manjim efektom u hroničnoj fazi oporavka, što ukazuje da ovu tehniku treba primeniti u subakutnoj fazi oporavka, u što većoj dozi (čak više od 15 h terapije) (*Laver 2015*).

## **1.5. Metode neinvazivne kortikalne stimulacije**

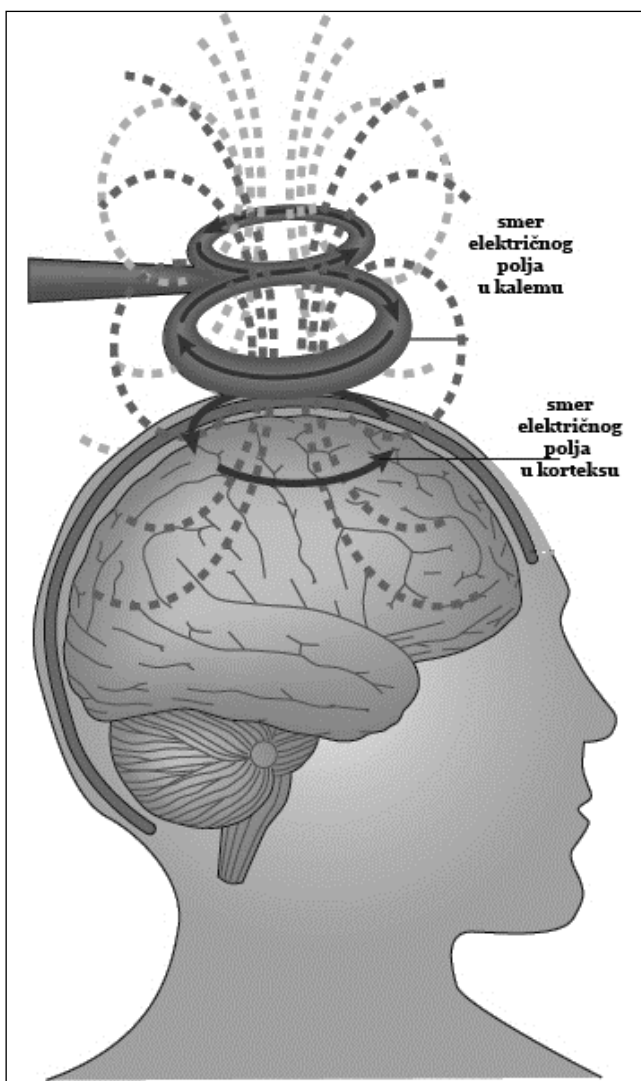
Električna stimulacija mozga, primenjivana u ogledima na životinjama, ali i u humanoj medicini pod kontrolisanim uslovima (intraoperativni monitoring u opštoj anesteziji, elektrokonvulzivna terapija) prisutna je duže od 150 godina (npr. *Fritsch (1838–1927)* i *Hitzig (1838–1907)*, *Ferrier (1843–1928)*, *Sherrington (1856–1952)* i *Penfield (1891–1976)*), čime su ostvarena fundamentalna otkrića vezana za funkciju i organizaciju mozga.

Tokom poslednje tri decenije prošlog veka, tehnološki razvoj i napredak u razumevanju neurobiološke osnove neuroloških i psihijatrijskih poremećaja doveli su do razvoja novih metoda neinvazivne stimulacije mozga.

Kao prva je razvijena transkranijalna električna stimulacija (TES), što podrazumeva primenu struje visokog intenziteta preko elektroda postavljenih na poglavinu u cilju podražaja motorne kore. To dovodi do serije impulsa koji se prenose nizhodnim motornim putevima do motornih neurona kičmene moždine i dalje perifernim nervom do mišića. Prva javna demonstracija ove tehnike, uz prateće registrovanje izazvanih odgovora u ciljnom mišiću šake kod osoba u budnom stanju, bila je u Londonu 1980.godine (*Merton & Morton, 1980*). Akcioni potencijali, nastali u motornoj kori usled primene pravougaonog električnog stimulusa putem visoko-voltažnog stimulatora i stimulacionih elektroda postavljenih na skalp ispitanika (kožu glave), mogu se registrovati iznad ciljnih mišića, u vidu MEP-a. Međutim, za nadražaj motorne kore potrebna je električna struja visokog intenziteta, koja na svom putu istovremeno nadražuje motorna i senzorna vlakna poglavine pa tako dovodi do osećaja bola. Zato je primena ove metode ograničena na istraživanje ili intraoperativni monitoring integriteta kortikospinalnih projekcija tokom hirurških procedura.

Nekoliko godina kasnije, zabeležen je novi tehnološki napredak kada je na IX kongresu kliničke neurofiziologije, prof *Anthony Barker* sa Tehničkog Univerziteta u *Sheffield*-u (Velika Britanija), održao javnu demonstraciju metode TMS-a (*Barker i sar., 1985*). Jedna od glavnih prednosti koja je otvorila čitavu aveniju budućih istraživanja i razvoja protokola za klinicku primenu odnosila se na činjenicu da je ova metoda u celini bezbolna, pa tako prihvatljiva za ispitanike i pacijente.

TMS se primenjuje polaganjem stimulacionog kalema tangencijalno na glavu ispitanika. Kalem u unutrašnjosti sadrži veliki broj namotaja bakrene žice. Prolaskom struje nastaje električno polje koje po principu elektromagnetne indukcije (*Faraday*-ev zakon iz 1838.g), indukuje magnetno polje čije se linije fluksa pružaju vertikalno u odnosu na ravan kalema. Ovako nastalo magnetno polje dostiže relativno visok intenzitet (1-2.7 T) za veoma kratko vreme (oko 100  $\mu$ s). Za razliku od TES, magnetno polje prolazi kroz telesne strukture bez da aktivira nociceptivne receptore u koži, pa je samim tim primena TMS-a bezbolna. Intenzitet struje unutar kalema je najjači na samim obodima kalema i smanjuje se ka centru.



**Slika 3.** Princip delovanja transkranijalne magnetne stimulacije.

„mesta stimulacije“ predstavljaju lokacije duž neurona na kojima dovoljna „količina“ struje prolazi kroz membranu neurona da bi se izazvala depolarizacija (Hallett, 2007).

Prvobitne TMS studije su bile ograničene na ispitivanja po principu “podražaj-odgovor” (*stimulus-response*). Zatim se počelo razmišljati o mogućnostima indukcije tzv. „naknadnih efekata“ (*after-effects*), u čemu su se istraživači u oblasti kliničke neurofiziologije rukovodili konceptima proizašlim iz primene invazivne stimulacije CNS-a na animalnim modelima (Bliss and Lomo, 1973). Ubrzo su usledila saznanja da ukoliko se pojedinačni magnetni pulsevi primenjuju ponavljano na istoj lokaciji, na primer iznad primarne motorne kore, mogu nastati promene kortikalne nadražljivosti čije trajanje prevazilazi samu dužinu stimulacije, iz čega je nastao rTMS. Neki od prvih

U homogenim medijima, kakav je mozak, indukovano električno polje ima tok struje koji je paralelan u odnosu na ravan stimacionog kalema. Na ovaj način aktiviraju se neuronalni elementi (interneuroni kore mozga, a pri višim intenzitetima stimulacije i kortikospinalni aksoni) posredstvom dva mehanizma. Ukoliko se polje prostire u ravni paralelnoj u odnosu na neuronalne elemente, polje će biti najefektivnije u tački u kojoj su promene intenziteta najveće, a što takodje zavisi od udaljenosti (sa rastojanjem opada efikasnost). Ukoliko električno polje nije u celini paralelno, aktivacija će se dešavati

na mestima “savijanja“ neuralnih elemenata (engl. *bending*). Ova

efikasnih protokola podrazumevali primenu pojedinačnih TMS impulsa frekvencom od 0.3 Hz ili više (*Cincotta i sar., 2003*), ili parova TMS impulsa, međusobno razdvojenih vremenskim intervalom od 1.5 ms, učestalosti od najmanje 0.2 Hz (*Thickbroom i sar., 2006*).

Naime, kako je već napred navedeno, stimulacija koja bi sledila obrasce DP, kod ljudi nije mogla biti dosledno prenešena, budući na tehnička ograničenja replikacije originalnih obrazaca stimulacije, a u isto vreme i bojazan da bi visoko-frekventna stimulacija bila rizična po pacijente (*Schulze-Bonhage i sar., 1999*). Iz navedenih razloga, u početnim pokušajima primenjivane su znatno niže frekvencije u rasponu između 0.2 i 10 Hz, što je dosta manje u odnosu na originalne protokole primenjivane na životinjama, gde su se kao posebno efikasne pokazale frekvencije od 100 Hz. Ovi inicijalni protokoli bili su definisani isključivo u jednoj „dimenziji“ – frekvenciji, uz jasna ograničenja intenziteta, a na osnovu prethodnih iskustava (*Wassermann, 1998*). Ovakva primena TMS-a nazvana je rTMS. U odnosu na mogućnosti aktivacije neuronalnih elemenata, primena rTMS pri niskim frekvencijama (između 0.2 i 1 Hz) uzrokovala je smanjenje nadražljivosti moždane kore (*Chen i sar. 1999*), nasuprot višim frekvencijama od 5 Hz i više, kojima je indukovano porast nadražljivosti (*Pascual-Leone i sar., 1995*). Vremenom, u okviru rTMS, razvijeni su i protokoli stimulacije koji sadrže seriju magnetnih pulseva visokih frekvencija (50 Hz), ali grupisanih po svega nekoliko zajedno (četiri uobičajeno), dok se serija ponavlja frekvencijom od 5 Hz – teta ritam. Stoga je ovakav protokol dobio naziv rTMS pražnjenjima u teta ritmu (rTMS-PTR, engl. *Theta Burst Stimulation - TBS*) (*Huang i sar., 2005*).

Mehanizam delovanja ovih naknadnih efekata repetitivne stimulacije generalno nije u potpunosti rasvetljen, ali pretpostavljeno je nekoliko mogućnosti. Napred pomenuti procesi dugoročne (sinaptičke) potencijacije ili depresije izvesno su najčešće razmatrani, uporedo sa modulacijom nivoa endogenih neurotransmitera (GABA i glutamata), kao i neuromodulatora (dopamina, serotonina, acetilholina i noradrenalina) (*Donoghue i sar., 1996; Hess and Donoghue, 1996a; Hess and Donoghue, 1996a*). Pored ovog mehanizma, drugi alternativni mehanizam bila bi indukcija ekspresije ranih gena, budući da je pokazano kako dugotrajniji protokoli u trajanju od četrnaest dana

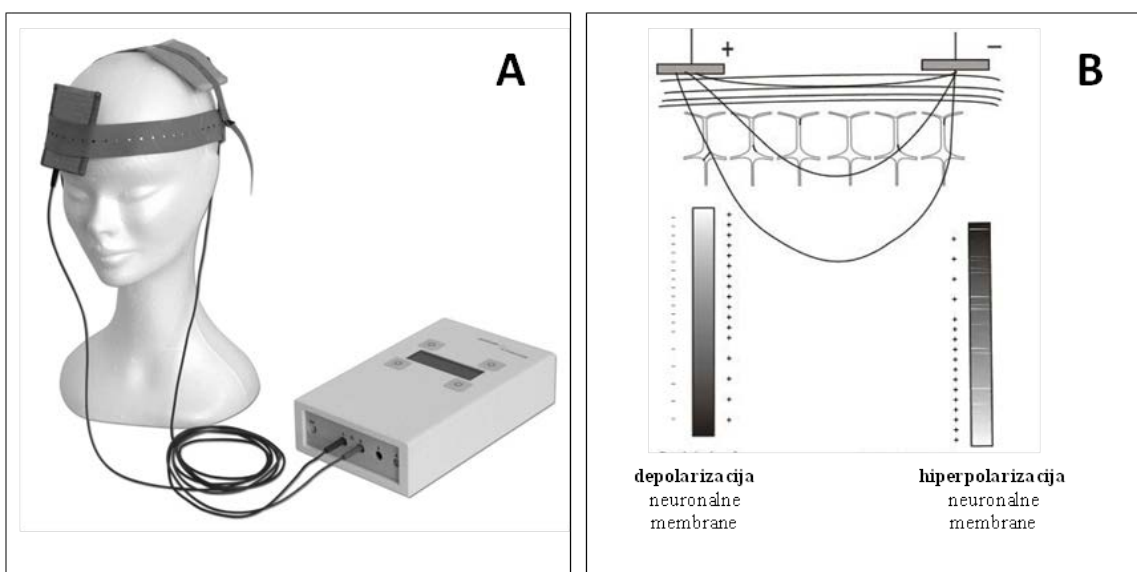


moгу dovesti do porasta genske ekspresije c-fos u regionu parijetalne moždane kore glodara (Hausmann i sar., 2000).

### 1.5.1. Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom

Suprotno neurostimulativnim obrascima rTMS, početkom 2000. godine pokrenuto je obnovljeno interesovanje za tehniku stimulacije mozga jednosmernom strujom veoma niskog intenziteta, nazvanom transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom (tSJS).

Za razliku od pojedinačnih magnetnih pulseva koji nakon primene na poglavini iznad primarne motorne kore dovode do izazvanih motornih odgovora u ciljnom mišiću (MEP), tSJS uzrokuje promene kortikalne ekscitabilnosti bez izazivanja elektrofiziološki merljivog odgovora na periferiji (Ardolino, 2005). Naime, osnovu fiziološkog efekta tSJS čine promena membranskog potencijala neurona u mirovanju, za razliku od TMS koji dovodi do trans-sinaptičke aktivacije piramidnih ćelija. Smer pomaka membranskog potencijala zavisao je od polariteta tSJS, pa se tako primenom anodne tSJS uvećava kortikalna nadražljivost putem pomaka membranskog potencijala u pravcu depolarizacije (olakšano spontano okidanje neurona), suprotno od katodne polarizacije kojom se izaziva sniženje kortikalne nadražljivosti, pomakom u pravcu hiperpolarizacije membranskog potencijala. (Nitsche i sar., 2003). Ovakvo biološko dejstvo vodi ka reverzibilnim promenama spontane aktivnosti neurona i procesiranja



**Slika 4.** Tehnika i fiziološke osnove transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom.

aferentnih signala.

Primena jednosmerne struje niskog intenziteta putem elektroda postavljenim na skalp ispitanika (slika 4), intenziteta 0.5 do 2 mA i trajanja od nekoliko sekundi pa do 20 minuta, dovela je početkom 21. veka do novih otkrića u oblasti neuronauke. Naime, tehnika primene istosmerne struje bila je poznata od vremena samog nastanka moderne neurofizilogije sa početka XIX veka (*Aldini G. Essai theorique et experimental sur le galvaNIKSe. 2 Vols. Paris: Fournier, 1804*), ali je interesovanje pobuđeno tek tokom 60-tih godina prošlog veka (*Bindman i sar., 1964; Purpura and McMurtry, 1965*), da bi uskoro potom bilo napušteno usled nekonzistentnih rezultata u kliničkim studijama (*Bindman i sar., 1964; Sheffield and Mowbray, 1968; Hall i sar., 1970; Lolas, 1976*). Iskustva iz ovih studija, sprovedenih tih godina pre svega u psihijatriji, ukazala su na značajno smanjenje depresivnosti kod 13 od 26 tretiranih pacijenata (*Redfearn i sar., 1964*). Naknadno je usledilo još nekoliko sličnih izveštaja o izvesnim uspesima u lečenju depresije (*Costain i sar., 1964; Ramsay i Schlagenhaut, 1966; Carney i sar., 1970; Herjanic i Moss-Herjanic, 1967; Baker, 1970*). Uprkos inicijalno ohrabrujućim rezultatima kod osmoro dugotrajno hospitalizovanih pacijenata obolelih od shizofrenije, podvrgnutim stimulaciji intenziteta 0.1–0.5 mA u trajanju između 1–8 sati dnevno (*Herjanic i Moss-Herjanic, 1967*), ili 0.3 mA tokom tri meseca uz promene polariteta svake druge nedelje (*Lifshitz i Harper, 1968*), poboljšanja su izostala. Opisana varijabilnost kliničkih rezultata u ovim terapijskim studijama dovođena je u vezu i sa nedostatkom striktnih dijagnostičkih kriterijuma za shizofreniju u to doba, ali naravno, bilo je i pitanje izbora optimalne pozicije elektrode u cilju postizanja terapijskog efekta. Ovo nije nimalo nevažno, budući da se za razliku od “savremenih” studija, u kojima se obe elektrode (i aktivna i referentna) najčešće polažu na skalp, ranije studije su uobičajeno primenjivale tzv. vancefaličke elektrode, tako što je aktivna elektroda stavljana na poglavinu, a referentna na veoma udaljeno mesto (npr. na koleno). Sa ovakvim pozicioniranjem elektroda bili su mogući i efekti duž same neuralne osovine, odnosno neposredno na mezencefalon i/ili na diencefalon, pa je otvoreno pitanje mogućnosti pokretanja čak i fatalnih srčanih aritmija. Međutim, pored navedenih objektivnih razloga, početkom 70-tih godina XX veka dolazi do velikog uspeha u oblasti psihofarmakologije, čime je ova metoda dodatno potisnuta i gotovo napuštena.

Današnja primena tehnike tSJS zasnovana je na nizu fizioloških studija kojima su objašnjeni mehanizmi delovanja, a uporedo su sprovedene i metodološki zahtevne ali veoma pouzdane studije da bi se definisali obrasci bezbedne primene (*Poreisz i sar., 2007*).

Suština fiziološkog efekta tJSJ je izostanak okidanja akcionog potencijala (kao što je slučaj kod TMS, putem trans-sinaptičke aktivacije piramidnih ćelija ili kod TES direktnom aktivacijom aksonalnog brežuljka), već isključivo promena membranskog potencijala neurona u mirovanju. Ovakva vrsta specifičnih pomaka membranskog potencijala, koji zavise od polariteta, vodi ka promenama spontane aktivnosti neurona i procesiranja aferentnih signala. Ovakve promene su bidirekcionalne i reverzibilne; primenom anodne polarizacije dolazi do povećanja nadražljivosti regiona moždane kore koji se stimuliše, putem pomaka membranskog potencijala u pravcu depolarizacije (olakšano spontano okidanje neurona), suprotno efektima katodne polarizacije, koja dovodi do sniženja nadražljivosti kore i pomaka membranskog potencijala u pravcu hiperpolarizacije (*Nitsche i sar., 2003*).

Takođe, utvrđeno je da primena tSJS bezbedna jer ne dovodi do porasta serumske neuron-specifične enolaze, visoko senzitivnog markera neuronskih oštećenja (*Nitsche i sar., 2001*), ne uzrokuje edem mozga, promene svojstva krvno-moždane barijere, kao i opšte neželjene efekte (*Nitsche i sar., 2003; Iyer i sar., 2005; Poreisz i sar., 2007*).

Savremeni protokoli tSJS podrazumevaju primenu dve površinske elektrode (najčešća veličina 5x7 cm, odn. 35 cm<sup>2</sup>) pri čemu se istosmerna struja intenziteta 0.5-2 mA primenjuje u periodu do 20 minuta. Elektrode čine suđerasti materijali mešani sa konduktivnim gelom koji su natopljeni fiziološkim rastvorom. Farmakološke studije, u smislu primene pojedinačnih CNS-aktivnih agenasa sa poznatim i usko specifičnim mehanizmima delovanja na neurotransmisiju, približili su nas razumevanju efekata stimulacije. Lekovi koji blokiraju natrijumske i kalcijumske jonske kanale eliminišu neposredne i dugotrajne efekte anodne stimulacije, dok blokada glutamatnih NMDA receptora sprečava samo dugoročne efekte tSJS nezavisno o polarizaciji (*Nitsche i sar., 2003*).

Dalje proučavanje efekata katodnog oblika tSJS na spontanu neuralnu aktivnost i motorne odgovore koji su registrovani na primenjenu stimulaciju bilo perifernog ili centralnog nervnog sistema, donelo je zaključke da su prolongirani efekti (*after-effects*) posredovani ne-sinaptičkim mehanizmom delovanja, zasnovani na promenama funkcije neuronalne membrane (Ardolino, 2005). Sugerisani su brojni potencijalni mehanizmi ovih efekata, poput lokalne promene koncentracije jona, promene transmembranskih proteina i promene koncentracije vodonikovih jona koje se vezuju uz elektrolizu pri izlaganju konstantnom električnom polju.

Imajući u vidu relativno veliko polje stimulacije elektroda (25-35 cm<sup>2</sup>), jedan od nedostataka je slaba koncentracija (fokálnost) električnog polja. Ova problematika je razmatrana u studijama gde su ispitivani različiti položaji elektroda (montaže), pri čemu se za položaj koji je korišćen u ovom istraživanju smatra da je optimalan za stimulaciju primarne motorne kore (Fregni i sar., 2006), te da je proizvedeni efekat relativno fokusiran (Uy & Ridding, 2003). Studije koje su razvile modele efekata tSJS pokazale su da je efekat ograničen upravo na polje koje se stimuliše (Miranda i sar., 2006), a da već minimalna pomeranja elektroda anteriorno (u pravcu premotorne kore) dovode do izostanka efekta, u konkretnoj studiji motornog učenja kod zdravih ispitanika (Nitsche i sar., 2003).

### ***1.5.2. Neinvazivna kortikalne stimulacije u tretmanu motornog deficita***

U pokušaju razumevanja mehanizama putem kojih bi se neinvazivnom stimulacijom mozga mogao podstaći tzv. stimulacijom-indukovani plasticitet, neophodno je diskutovati i studije oslikavanja (vizuelizacije) neuroloških struktura (*neuroimaging*). Posebno značajni nalazi koji upućuju na pojedine mehanizme u procesima oporavka nakon moždanog udara dolaze iz studija u kojima je funkcionalna nuklearna magnetna rezonanca mozga snimana u više navrata. Na taj način je zabeleženo da kod pacijenata sa motornim deficitom pri pokušaju vršenja pokreta paretičnom šakom dolazi do aktivacije, odnosno povećanja aktivnosti hemisfere koja nije oštećena (Ward i sar., 2003; Calautti and Baron, 2003). Takođe je zapaženo da pacijenti koji su pretpeli moždani udar, pored promena nadražljivosti motorne kore, ispoljavaju i visok stepen intrahemisferičke inhibicije, usmerene od neoštećene (zdrave) hemisfere ka oštećenoj, i

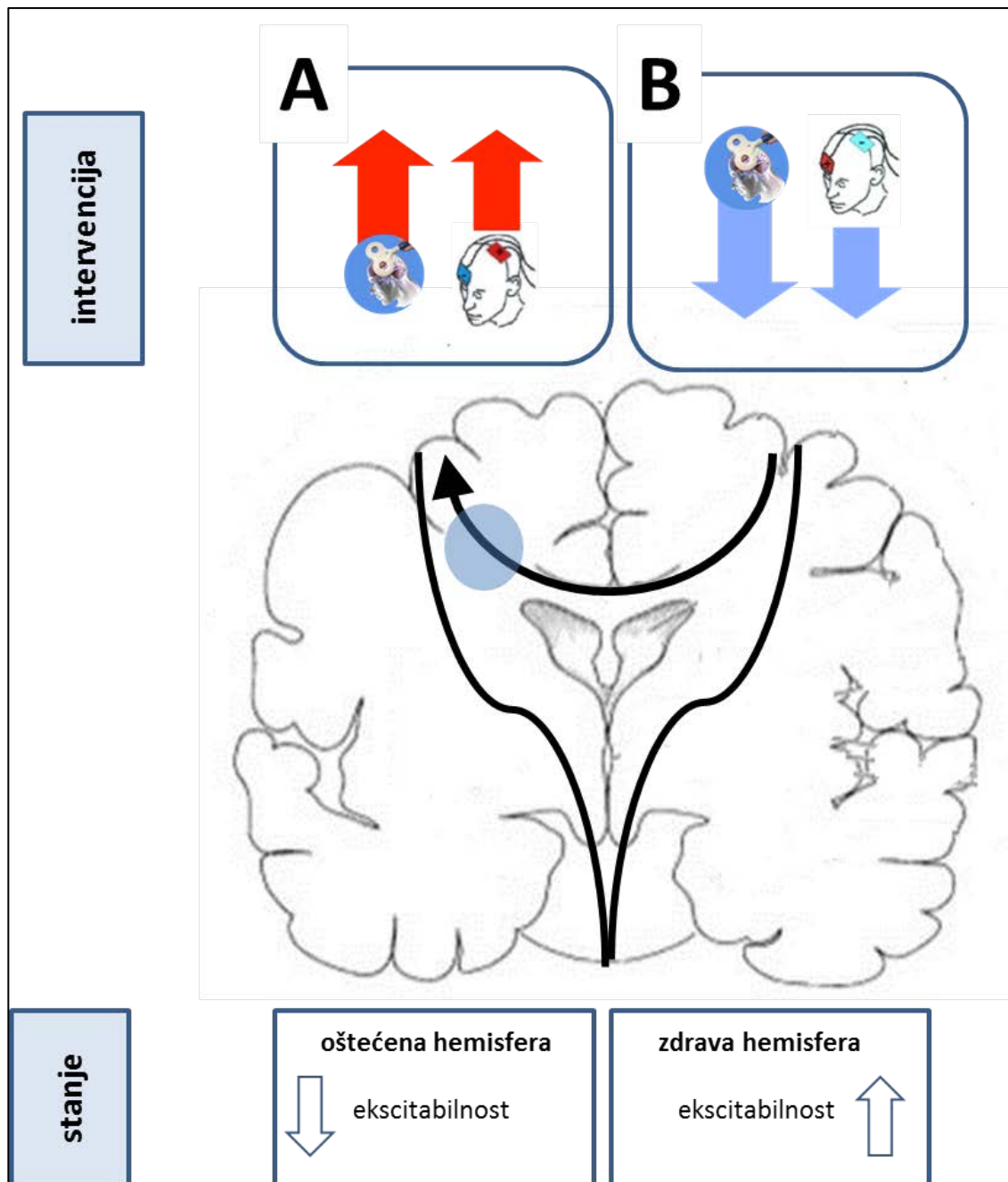
to upravo pri pokušaju obavljanja pokreta paretičnom šakom (*Liepert i sar., 2000; Ciccinelli i sar., 2003; Magnanotti i sar., 2002; Shimizu i sar., 2002*). Ovaj fenomen, je bio izraženiji što je bio viši stepen motornog hendikepa (*Murase i sar., 2004*). Ova aktivacija homolognih areala neoštećene hemisfere, kod osoba nakon moždanog udara, uobičajeno stoji u korelaciji sa perspektivom dobrog oporavka funkcije zahvaćene šake (*Nair i sar., 2007; Gerloff i sar., 2006; Ward i sar., 2003*).

Pored navedenih dokaza izvedenih iz praćenja oporavka kod ljudi, podaci nastali iz eksperimenata na životinjama upotpunjuju saznanja. Jedan od takvih primera su ispitivanja na veveričastim majmuma (*squirrel monkeys*), koji su nakon malih oštećenja primarne motorne kore, kao modela moždanog udara, prodvrgnuti kombinaciji motornog treninga i kontinuirane električne stimulacije tokom nekoliko nedelja (*Plautz i sar., 2003*). Nakon ovog tretmana, vršeno je mapiranje reperezentacije motorne kore, koje je pokazalo značajno uvećanje mapa reprezentacije u peri-infarktnom regionu, i to pre svega u moždanom tkivu koje se nalazilo neposredno ispod elektrode.

Posebno značenje svih ovih zapažanja, odnosi se na konzistentnost opisanih rezultata na modelu interhemisferičke kompeticije tokom senzornog i motornog procesiranja (*Kinsobourne, 1974; Calford i sar., 1990; Ferbert i sar., 1992; Sprague, 1966*). Drugim rečima, u korteksu zdravih osoba, neuralna aktivnost motornih oblasti obe hemisfere je blisko funkcionalno povezana i proporcionalno izbalansirana u smislu uzajamne inhibitorne kontrole. Ovim je nastala hipoteza da bi adekvatna modulacija ekscitabilnosti bilo neoštećene ili oštećene hemisfere mogla doprineti neurološkom oporavku.

Na osnovu koncepta interhemisferičke inhibicije, nastala je hipoteza da motorni deficit kod pacijenata nakon moždanog udara delom nastaje usled disbalansa u transkalozalnoj inhibiciji; tj. manjeg stepena inhibicije iz oštećene ka neoštećenoj hemisferi, nasuprot prekomernoj inhibiciji poreklom neoštećene ka oštećenoj hemisferi (*Murase i sar., 2004; Ward and Cohen 2004*). U skladu sa tim, pospešivanje oporavka motornog deficita putem neinvazivne stimulacije bio moguće bilo povišenjem nadražljivosti oštećene hemisfere primenom facilitatornih protokola stimulacije (rTMS visokom frekvencijom, intermitentna rTMS pražnjenjima u teta frekvenciji, anodna tSJS) (slika 5A) ili sniženjem nadražljivosti neoštećene (zdrave) hemisfere primenom inhibitornih

protokola (rTMS niske frekvencije, kontinuirane rTMS pražnjenjima u teta frekvenciji ili katodne tSJS) (slika 5B).



**Slika 5.** Koncept interhemisferičke kompeticije u oporavku motorne funkcije nakon MU i terapijskih opcija primenom metoda neinvazivne kortikalne stimulacije. Plavim krugom na slici obeležena je subkortikalna lokacija ledirane hemisfere. Polukružna strelica usmerena ka toj hemisferi ukazuje na jačanje interhemisferičke inhibicije usmerene od strane zdrave hemisfere.

## **Ciljevi istraživanja**

---

## **2. Ciljevi istraživanja**

Kod pacijenata sa hroničnim motornim deficitom ruke:

1. Utvrditi da li je efekat kombinovane primene anodne tSJS i specifičnog motornog treninga za ruku veći od kombinovane primene lažne tSJS i specifičnog motornog treninga za ruku.
2. Ispitati da li je efekat višekratne primene anodne tSJS i specifičnog motornog treninga veći nego jednokratna primena anodne tSJS i specifičnog motornog treninga.
3. Utvrditi da li kombinacija anodne tSJS i specifičnog motornog treninga za ruku vodi ka boljem ostvarenju motornih zadataka koji primarno uključuju mišiće šake i podlaktice u odnosu na zadatke koji primarno zahtevaju upotrebu mišića ramena i nadlaktice.



## **Materijal i metode**

---

### 3. Materijal i metode

#### 3.1. Ispitanici

Ispitanike je predstavljala grupa od 30 pacijenata (prosečne starosti  $60.3 \pm 6.1$ ), oba pola (12 žena), sa hroničnim motornim deficitom ruke kao posledicom moždanog udara. Ispitanici su evaluirani i tretirani tokom eksperimentalne intervencije, na vanbolničkoj osnovi, u Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Kliničkog centra Srbije, u Beogradu, u periodu od decembra 2011. do juna 2015. godine. Osnovne demografske karakteristike koje se odnose na starost, pol i stepen motornog deficita prikazani su u Tabeli 1. Dominantna ruka određivana je u skladu sa standardizovanim instrumentom – *Oldfield*-ovim (ili Edinburškim) upitnikom (Oldfield, 1971).

Od svih pacijenata je, pre započinjanja studije, dobijen informisani pismeni pristanak za učešće u istraživanju, koji je prethodno odobrio Etički komitet Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu br. 29/X-8, dana 13.10.2011. Sve procedure u toku istraživanja sprovedene su u skladu sa Helsinškom deklaracijom ([www.wma.net/en/30publications](http://www.wma.net/en/30publications)).

Kriterijumi uključivanja u istraživanje podrazumevali su:

- izolovani ishemijski subkortikalni infarkt, definisan kliničkom prezentacijom i potvrđen neuroradiološkim nalazom (KT ili NMR mozga)
- starost između 40. i 80. godine života
- stabilan stepen motornog deficita; najmanje 4 meseca proteklo od infarkta
- umeren stepen motornog deficita ruke, definisan primenom funkcionalnih testova i to u trenutku uključivanja u studiju:
  - stepen motornog deficita ruke na Fugl-Meyer-ovoj skali za gornje ekstremitete (FMSG) 28-58 poena (maksimalna vrednost 66) (*Fugl-Meyer i sar., 1975*);
  - stepen spasticiteta ruke prema modifikovanoj *Ashworth*-ovoj skali (između 0 i 2) (*Bohannon and Smith, 1987*);

- odnosno vrednost funkcionalnih testova u vreme nastupa motornog deficita - teži stepen deficita ruke na skali *Medical Research Council*  $\leq 2$ ;

Nasuprot tome, kriterijumi isključivanja iz studije podrazumevali su:

- pacijente sa klinički relevantnim oštećenjem govornih funkcija (posebno oštećenjem receptivne komponente)
- pacijente sa kognitivnim deficitom koji bi mogao uticati na efekte rehabilitacionog tretmana (*Mini Mental State Examination*  $< 24$ )
- pacijente sa sindromom zanemarivanja (*neglect*)
- pacijente sa hemianopsijom
- pacijente sa dijagnostikovanim depresivnim poremećajem
- pacijente sa potvrđenom zloupotrebom psihoaktivnih supstanci ili hronični alkoholizam
- visoki stepen stenozе karotidnih arterija ( $> 70\%$ )
- pacijente sa potvrđenim prethodnim epileptičkim napadima
- prisustvo intrakranijalnih metalnih implantata ili stranih tela, odnosno kohlearnih implantata

U skladu sa navedenim niti jedan pacijent odabran za učešće u istraživanju nije posedovao poznate kontraindikacije za primenu tSJS (*Poreisz i sar., 2007*), ubrajajući podatke o istoriji teških povreda glave (imajući u vidu da anatomske devijacije pr. koštaih struktura mogu uzrokovati izmene usmerenja i distribucije električnog polja), hronične kožne promene poglavine, niti je uporedo uzimao farmakološke agense za koje je poznato delovanje na CNS.

U cilju ispunjenja etičkih obaveza i obezbeđivanju informacija onima koji su zainteresovani za tok istraživanja, a pre svih pacijentima, javnosti i naučnoj zajednici ovo istraživanje je prijavljeno na međunardonom web-sajtu, koji je servis Nacionalnog instituta zdravlja Sjedinjenih Američkih Država (<https://clinicaltrials.gov>), pod skraćenim nazivom „*tDCS and Motor Training and Motor Deficit After Stroke*“ sa jedinstvenim identifikacionim brojem NCT02542982 na adresi: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02542982>.

### 3.2. Evaluacija efekata terapijske intervencije

Evaluacija efekata terapijske intervencije vršena je kroz praćenje promena na funkcionalnim testovima, koje je tokom cele studije vršio isti lekar-istraživač bez znanja kojoj tSJS grupi ispitanici pripadaju.

Kao primarna mera ishoda/efekta intervencije korišćen je modifikovani test funkcije motornih veština ruke prema *Jebsen-Taylor*-u (mJTt), koji predstavlja funkcionalnu procenu izraženu kao sumu vremena neophodnih za izvođenje pojedinačnih motornih zadataka (ukupno sedam), koji se sprovode za svaku ruku zasebno, započinjući uvek sa ne-dominantnom (*Jebsen i sar., 1969*). Iz analize je bio isključen samo test – 1, koji se odnosio na pisanje, budući da pojedini pacijenti usled ispoljenog motornog deficita (ukoliko je slaba bila veštija šaka) nisu u stanju da pišu, a u isto vreme zavisi i od obrazovnog nivoa (*Fregni i sar. 2005; Hummel i sar., 2005*). Dakle, u ovom istraživanju primenili smo šest zadataka i to:

mJTt -2 – okretanje karata

mJTt -3 – hvatanje malih predmeta (hvat pincete)

mJTt -4 – oponašanje hranjenja

mJTt -5 – hvatanje drvenih žetona

mJTt -6 – podizanje lakih konzervi (praznih, bez tečnosti u njima)

mJTt -7 – podizanje težih konzervi (ispunjenih tečnošću).

Ovaj test takođe poseduje i odgovarajuću metodološku validaciju i smatra se standardom evaluacije finih i preciznih pokreta šakom. Normativni podaci ispitanika starije životne dobi za izvršenje mJTt, prema raspoloživoj literaturi, iznosili su  $30.4 \pm 1.11$  sekundi (*Hackel i sar., 1992*).

Klinički relevantnim poboljšanjem smatrali smo skraćanje vremena potrebnog za izvođenje motornih zadatak u okviru testa  $\geq 5$  sekundi .

Drugi korišćen funkcionalni test je *Fugl-Meyer*-ova skala za gornje ekstremitete (FMSGE), za koju će se klinički relevantnim poboljšanjem smatrati povećanje za  $\geq 4.5$

poena (*Duncan i sar., 1983*). FMSGE predstavlja specifičnu skalu za procenu motorne funkcije, balansa, senzibiliteta, bola i funkcije zglobova, koji mogu biti narušeni moždanim udarom. Upravo zato je ovo jedna od najčešće korišćenih skala za procenu navedenih funkcija i stepena njihove narušenosti kod pacijenata sa ispoljenom slabošću kao posledicom moždanog udara. Svaki od 5 komponenti koje skala obuhvata mogu se procenjivati nezavisno. Motorna komponenta ove skale je detaljna i sveobuhvatna u kojoj se ocenjuje 50 različitih pokreta i aktivnosti. FM motorna skala evaluira snagu, reflekse, koordinaciju ruku, sa skorom u rasponu od 0 (hemiplegija) do 100 (normalna pokretljivost). Pri ocenjivanju motorike 66 poena (od maksimalnih 100 za GE) pripada proceni motorike ruke, dok se preostalih 34 odnosi na motoriku noge. Elementi motorne skale se baziraju na *Twitchell*-ovoj (1951) deskripciji prirodnog toka motornog oporavka i *Brunnstrom*-ovim stadijumima oporavka motornih funkcija. U kliničkoj praksi se koristi znatno manje nego u istraživanjima, jer je vreme neophodno za njeno spovođenje relativno dugo (30 minuta).

Merenje snage stiska šake ručnim dinamometrom (*Dyn*) predstavlja procenu maksimalne snage stiska pri upotrebi svih pet prstiju, što je već prethodno i primenjivano kod pacijenata sa motornim ispadima šake koji su predstavljale hronične posledice MU, uz potvrdu test-retest pouzdanosti (*Boissy i sar., 1998*). Za svaku ruku dozvoljena su 3 pokušaja, pri čemu je ispitanik sedeo za stolom, ruku oslanjao na podlogu, uz položaj podlaktice od 90 stepeni u odnosu na nadlakticu, neutralni položaj podlaktice i ruka blago ekstenzirana u ručnom zglobu. Za analizu je uzet prosek tri pokušaja, a rezultati su prikazani u kilogramima (*Bertrand i sar., 2007*).

### **3.3. Evaluacija kortikalne nadražljivosti**

Transkranijalna magnetna stimulacija primenjivana je za evaluaciju kortikospinalne nadražljivosti putem registrovanja MEP-a, kako u slaboj, tako i u zdravoj ruci, odnosno stimulacijom oštećene i zdrave hemisfere. Ovaj deo evaluacije sproveden je kod ukupno 21 ispitanika, 11 u grupi kod koje je primenjivan anodni tSJS, i 10 koji su dobijali lažni (*sham*) tSJS. Za TMS je korišćen aparat *Magstim BiStim<sup>2</sup>* sa dva *Magstim* magnetna stimulatora (*Magstim Co., Whitland, UK*) i kalem oblika osmice sa

spoljašnjim dijamentrom od 140 mm. MEP u prvom interosealnom mišiću šake (*musculus interosseus dorsalis I*) su registrovani sa površinskim elektrodama za elektromiografiju (EMG). Pri tome se aktivna elektroda postavljala na trbuh mišića u predelu motorne tačke, a referentna elektroda uz najbližu koštanu prominenciju, tzv. montaža mišićni trbuh – tetiva (*belly-tendon*). Akvizicija EMG signala sprovedena je uz primenu širokog filtera (20-2000 Hz). Podaci su digitalizovani i sačuvani na računaru u cilju naknadne analize.

Prvi korak u evaluaciji bilo je utvrđivanje optimalne pozicije za stimulaciju TMS-om na skalpu ispitanika. Kalem je prvo postavljen iznad motorne kore ispitivane hemisfere u oblasti ruke. Stimulacija je započinjana sa natpragovnim intenzitetima stimulacije, a optimalno mesto je definisano kao lokacija koja daje najvišu amplitudu MEP-a u ciljnom mišiću. Kalem je sistematski pomeran u odnosu na inicijalnu tačku za 0.5 do 1 cm, prema zamišljenom koordinatnom sistemu u oblasti kortikalne reprezentacije ciljnog mišića (na oko 5-6 cm levo od verteksa). Kalem je bio približno normalno položen na pretpostavljeni smer pružanja centralnog sulkusa, uz otklon od 45° u odnosu na mediosagitalnu liniju. Nakon utvrđivanja optimalne pozicije, pojedinačni magnetni pulsevi natpragovnog intenziteta sukcesivno su primenjivani na optimalnoj poziciji za dati mišić (*hot-spot*) uz postepenu redukciju intenziteta za po 2% maksimalne izlazne snage magnetnog stimulatora. Tokom čitavog postupka sproveden je nadzor nad relaksacijom ciljnog mišića na osnovu elektromiografskog signala u trajanju od 30 ms neposredno pre stimulacije.

*Prag motornog podražaja u mirovanju* (PMPm) definisan je kao minimalni iznos intenziteta magnetnog polja (izražen u procentima maksimalne izlazne snage stimulatora) potreban da u 5 od 10 ponavljenih stimulacija izazove amplitude MEP-a veće od 50  $\mu$ V (mereno od negativnog do pozitivnog vrha MEP-a). PMPm je određivan u skladu sa preporukom Komiteta Međunarodne federacije za kliničku neurofiziologiju (Rossini i sar., 1994, Rossini i sar., 2015). Vrednosti PMPm-a služile su kao referentne vrednosti intenziteta stimulacije pri proceni varijabli koje su praćene.

*Aktivni prag motornog podražaja* (PMPa) je određivan tako što je od ispitanika zahtevano da blago stegnu palac i kažiprst, intenzitetom koji odgovara 5-10% maksimalne voljne kontrakcije. U ovom slučaju reč je o usrednjavanju pet do deset

sukcesivnih MEP-ova, uz izazvani odgovor amplitude između 200 i 300  $\mu$ V, koji se pouzdano izdvaja iz osnovne EMG aktivnosti (Rossini i sar., 1999). Nivo kontrakcije praćen je audiovizuelnom povratnom informacijom.

*Amplituda MEP-a* je merena pri intenzitetu stimulacije u iznosu od 130% PMPm, pri čemu su stimulusi ponavljani 12 puta (srednje vrednosti prikazane u rezultatima). Minimalno vreme između sukcesivnih stimulusa iznosilo je 5 sekundi, sa varijabilnošću od 25%, kako bi se kod ispitanika izbegao efekat iščekivanja sledećeg stimulusa.

Ovakav protokol procena nadražljivosti vršen je pre započinjanja prve intervencije ( $T_0$ ), a potom i nakon sprovođenja svih 10 sesija ( $T_2$ ), i u periodu praćenja od 30 dana nakon završetka intervencije ( $T_3$ ).

### **3.4. Terapijska intervencija**

Terapijska intervencija sastojala se iz dva dela:

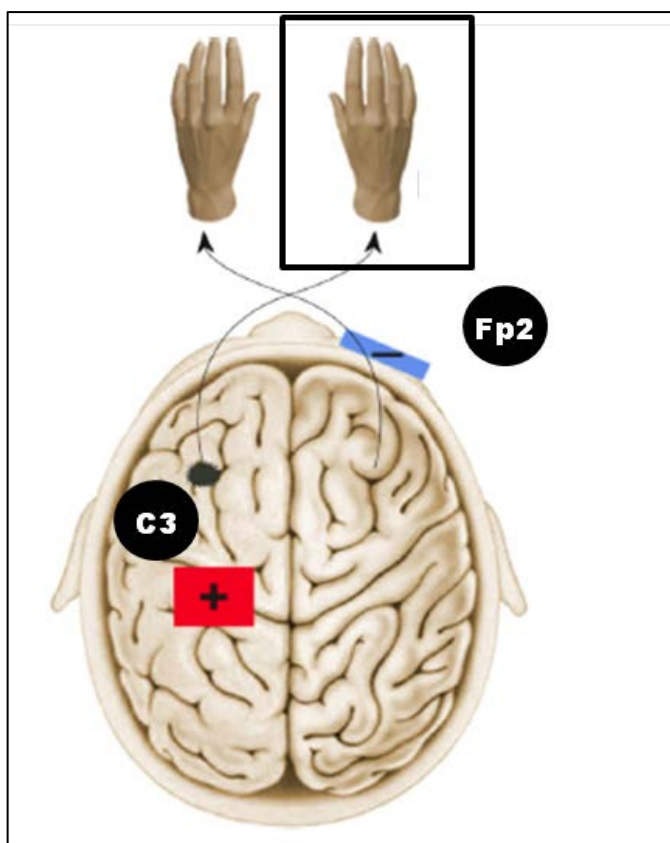
1. Transkranijalne stimulacije jednosmernom električnom strujom - tSJS
2. Specifičnog motornog treninga (dominantno okupacione terapije)

#### ***3.4.1. Transkranijalna stimulacija jednosmernom električnom strujom***

tSJS je vršena uz pomoć aparata *Endomed 482* (Enraf-Nonius B.V., Rotterdam, Netherlands), koji je prethodno proveren na dva načina. Pre primene navadenog aparata pristupilo se ispitivanju vremena aplicirane struje, a u drugoj fazi je obavljeno ispitivanje intenziteta aplicirane struje. Merenje vremena je obavljeno hronometrom pošto je tačnost hronometra sa jednim desetim delom sekunde, što u mnogome prevazilazi potrebnu tačnost koji se uređajem zadaje (prof. Slađan Milanović, Institut za medicinska istraživanja Univerziteta u Beogradu, viši naučni savetnik dr Miloš Jovanović, Institut "Mihajlo Pupin", Beograd).

Stimulacija je vršena postavljanjem dve gumene provodne elektrode dimenzija 5x5 cm (površine 25 cm<sup>2</sup>), natopljene u fiziološkom rastvoru, obezbeđene i fiksirane na ciljanim pozicijama na skalpu uz pomoću gumenih traka. Za vreme stimulacije, pacijenti su bili

smešteni u komfornoj stolici sa podesivim naslonom za glavu i naslonima za ruke, specifično dizajniranom za ovu namenu, sve u cilju potpune relaksacije.



Tokom stimulacije primenjavana je montaža sa aktivnom anodnom polarizacijom u projekciji motornog areala za šaku (M-1) oštećene hemisfere (pozicije C3 ili C4 u skladu sa Internacionalnim 10-20 elektrodnim sistemom za elektroencefalografiju), dok je tzv. referentna elektroda postavljena iznad kontralateralnog supraorbitalnog regiona (pozicije Fp1 ili Fp2 u skladu sa 10-20 sistemom) (*Nitsche i sar., 2003*).

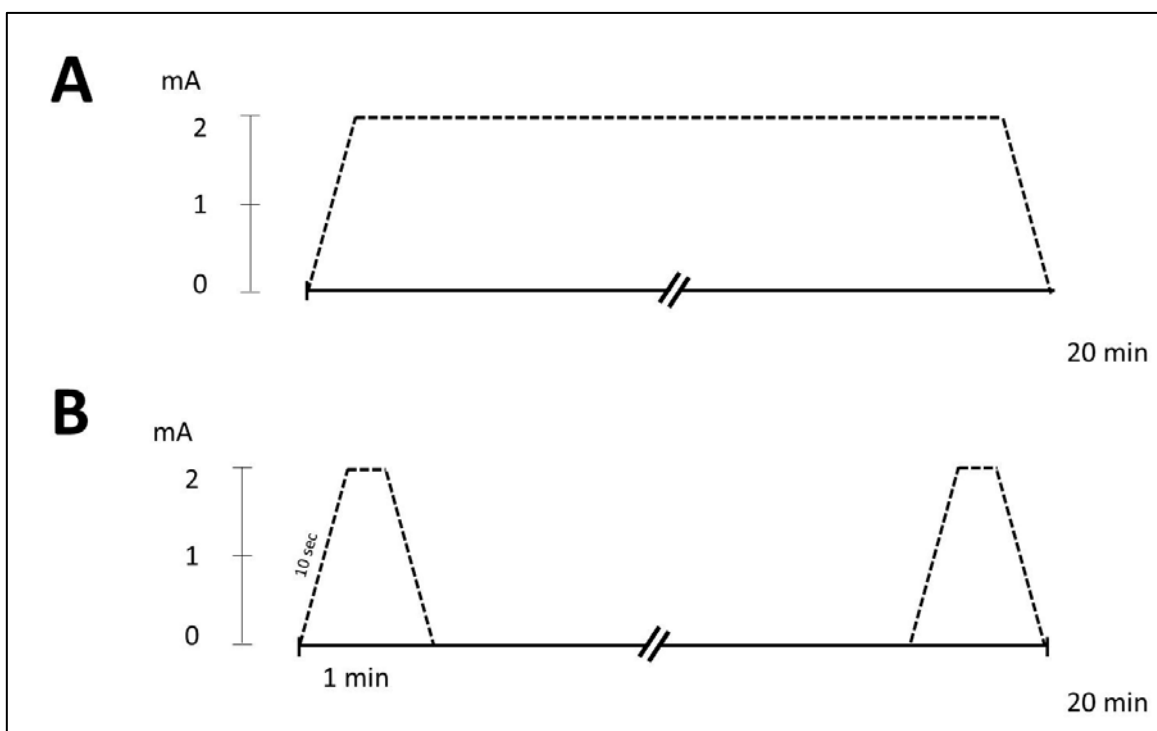
**Slika 6.** Pozicija elektroda pri anodnoj tSJS primarnog motornog korteksa zahvaćene hemisfere. Crnim okvirom označena je slaba šaka, na koju je usmerena prikazana motnaža tSJS.

Budući da se tokom ovog dela intervencionog protokola nasumično kod pacijenata

dodeljivala “prava” ili lažna stimulacija, u grupi pacijenata sa “pravom” anodnom tSJS, primenjivan je intenzitet od 2 mA, uz vreme uzlaza intenziteta od 10 sekundi, potom preostali period stimulacije sa konstantnim intenzitetom, do poslednjih 10 sekundi, kad je intenzitet stimulacije ponovno postepeno opadao do potpunog prestanka. Za razliku od ovog obrasca stimulacije, lažna (tzv. “sham”) stimulacija primenjivana je tako da su elektrode postavljene na skalp pacijenta na istovetan način kao pri “realnoj” stimulaciji, ali je stimulacija primenjivana samo 60 sekundi na početku (10 sekundi postepenog pojačanja intenziteta), a posle prekidana do samog isteka dvadeseto-minutnog perioda, kada je intenzitet struje još jednom postepeno podizan, a potom spušten. Na ovaj način “lažna” procedura je veoma približno oponašala aktivnu stimulaciju (*Gandiga i sar., 2006*). U prilog ovoj proceni govori da je reč o inače ustaljenoj metodi u primeni ove



tehnologije stimulacije, budući da ispitanici efekte stimulacije u vidu trnjenja, mravinjanja ili veoma blagog žarenja na koži poglavine (neposredno ispod elektroda) osećaju isključivo pri početku stimulacije (Fregni i sar., 2005; Hummel i sar., 2005).



**Slika 7.** Prikaz vremenskog profila stimulacije pri aktivnoj i lažnoj tSJS.

Jedan od faktora za koji verujemo da je doprineo maskiranju procedure jeste činjenica da niti jedan ispitanik uključen u ovu studiju nije prethodno nikad u životu bio podvrgnut procedurama neinvazivne stimulacije moždane kore, pa samim tim ni tSJS, čime je postignuto, koliko god je to moguće, da ispitanicima ne bude poznato koju vrstu tSJS (aktivna ili lažna) je primenjena tokom studije. Isto nije bilo poznato ni terapeutu koji je vrsio procenu, studija je imala dvostruko slepi karakter.

Obzirom na površinu stimulacionih elektroda, intenzitet tSJS i trajanje stimulacije po svakoj pojedinačnoj sesiji, neophodno je precizno definisati i primenjene doze stimulacije (Nitsche i sar., 2003). Doze stimulacije primenom tSJS iskazuju se pomoću nekoliko pokazatelja, a pre svega kroz gustinu struje, naboj i gustinu naboja, što se navodi kako za pojedinačnu sesiju stimulacije, tako i za celokupni tretman (10 sesija) (Tabela 2.).

**Tabela 2.** Pokazatelji intenziteta stimulacije i karakteristika električnog polja tSJS

Parametar	Jed.	iznos
gustina struje ( <i>current density</i> )	mA/cm <sup>2</sup>	0.08
naboj ( <i>charge</i> ) po jednoj sesiji	mAh	0.67
gustina naboja ( <i>charge density</i> )	mAh/cm <sup>2</sup>	0.0267
ukupni naboj ( <i>total charge</i> )	mAh	6.67
ukupna gustina naboja ( <i>total charge density</i> )	mAh/cm <sup>2</sup>	0.267

### 3.4.2. *Specifični motorni trening*

Neposredno po okončanju procedure tSJS, sproveden je specifični motorni trening (MT) zasnovan na savremenom pristupu usmerenom u pravcu razvoja motornih veština vezanih uz zadatke, poznatog i kao sistemski model motorne kontrole (*Bass-Haugen i sar., 2008*).

Motorni trening se sprovodio u trajanju od po 45 minuta, svakodnevno tokom 10 uzastopnih dana, uz pauzu tokom vikenda. Vežbe su sprovedene pod nadzorom i uz asistenciju radnog terapeuta sa odgovarajućim iskustvom u ovoj oblasti. Dizajn treninga bio je na poseban način usmeren, prema oporavku funkcije distalnih grupa mišića, obuhvatajući program vežbi snage (pr. vežbe sa primenom otpora slabog intenziteta, kao što je gumena traka namenjena jačanju ekstenzora prstiju šake), obima pokreta, specifičnih pokreta hvata šake (*grasp*, prihvatanje lopti, kocke, štapića, spajalica i sl.), hvata prstima „poput pincete“ (*pinch*), hvatanja, podizanja i drugih manipulacija različitim predmetima, kojim se oponašaju aktivnosti svakodnevnog života (hranjenje, nošenje predmeta, podizanje, otvaranje tegle, otključavanje, otkopačavanje dugmadi sl.)

Radni terapeut koji je sprovodio motorni trening nije bio upoznat kojoj tSJS grupi ispitanici pripadaju.

### 3.5. Dizajn studije

Istraživanje je bilo dizajnirano po tipu paralelne, randomizovane, kontrolne, dvostruko-slepe studije. Dizajn istraživanja je podrazumevao četiri (4) segmenta:

1. randomizaciju ispitanika
2. inicijalnu evaluaciju
3. tretman / terapijsku intervenciju
4. ishod / praćenje efekata tretmana

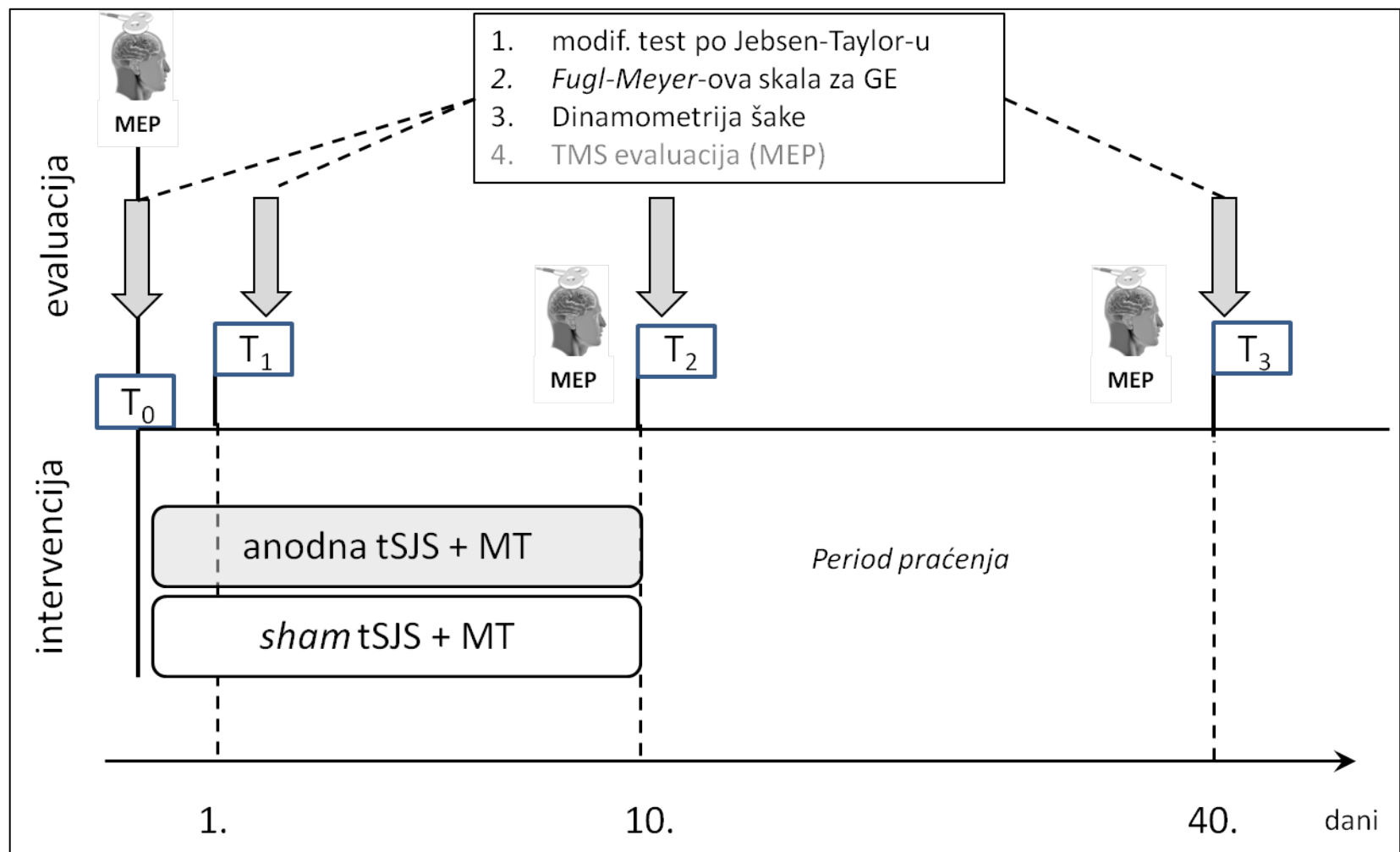
Randomizacija je sprovedena bez stratifikacije uzorka sa alokacijom ispitanika po grupama u odnosu 1:1.

Efekat kontrolne grupe, odnosno placebo (kako se definiše u farmakološkim studijama) u ovom istraživanju ostvaren je putem tzv. „lažne“ (*sham*) stimulacije, u odnosu prema ispitaniku, dok je od lekara koji su vršili evaluaciju, kao i od terapeuta koji su sprovodili okupacionu terapiju, odnosno motorni trening, takođe skrivana informacija o alokaciji ispitanika, kako bi se očuvala objektivnost.

Kao ishod istraživanja definisani su primarni (mJt) i sekundarni pokazatelji (FMSGE i Dyn) motorne funkcije šake, kao i neurofiziološki pokazatelji evaluacije nadražljivosti motorne kore mozga primenom transkranijalne magnetne stimulacije.

Trajanje istraživanja je iznosilo četrdeset dana (40), ukoliko se početkom računao prvi dan terapijske intervencije.

Evaluacija pokazatelja motorne funkcije vršena je nakon 1. intervencije ( $T_1$ ), po završetku celovitog ciklusa od 10 terapijskih sesija ( $T_2$ ), i naposljetku po isteku 30 dana ( $T_3$ ) od završetka stimulacije, kao mera kratkoročnog ishoda.



**Slika 8.** Pregled toka kliničke studije i sprovedenih procedura intervencija i evaluacije.

Vremenski redosled utvrđivanja funkcionalnog statusa, napred navedenim metodama, podrazumevao je sprovođenje funkcionalnih testova u sledećim intervalima:

- pre započinjanja terapije ( $T_0$ )
- neposredno posle prvog dana tretmana ( $T_1$ )
- neposredno po isteku druge nedelje tretmana – ukupno deset (10) sesija ( $T_2$ )
- praćenje prolongiranih efekata po isteku mesec dana od završetka tretmana ( $T_3$ ), odnosno 40.-tog dana od uključenja u studiju, računajući dan inicijalne evaluacije i prve terapijske intervencije kao početak

Pojedinačna terapijska sesija obuhvatala je :

- primenu tSJS (aktivni ili „lažni“ oblik stimulacije) u trajanju od 20 minuta
- specifični motorni trening (pod nadzorom radnog terapeuta) u trajanju od 45 minuta.

U izvođenje studije, bila su uključena dva (2) lekara (specijalisti fizikalne medicine i rehabilitacije) i jedan (1) radni terapeut:

— **lekar – kontrolor**, čija se uloga sastojala u:

- sprovođenju uvodne evaluacije procene podobnosti pojedinačnog pacijenta za uključenje u studiju (kriterijumi uključenja i isključenja)
- primena tSJS (aktivni ili „lažni“) u saglasnosti sa randomizacijom
- ova osoba je poštovala principe koji definišu duplo slepu studiju u smislu neupućivanja pacijenta u bilo kakav vid informisanja vezano za predstojeće ispitivanje

— **lekar - ispitivač**, sa zadatkom da:

- proceni stepen motornog deficita, pri čemu je on za kompletno vreme trajanja studije (podjednako kao i pacijent) bio uskraćen od saznanja koja se vrsta tretmana primenjuje („slepi ispitivač“, *blind evaluator*)
- prati efekte terapije primenom funkcionalnih testova motornih sposobnosti (mJt) ruke sa motornim deficitom, *Fugl-Meyer*-ovog testa za gornje ekstremitete i dinamometrije šake

— **radni terapeut** koji je kod svih pacijenata sprovodio specifični motorni trening, a koji je takođe bio „slep“ u pogledu vrste stimulacije (prava ili lažna).

### 3.6. Statistička analiza

Rezultati istraživanja, za sve varijable ishoda, podvrgnuti su metodama deskriptivne i analitičke statističke obrade podataka. Vrednosti obeležja posmatranja za svaki modalitet ispitivanja pojedinačno predstavljene su zbirno u vidu srednjih vrednosti, njihovih raspona i standardnih devijacija.  $\chi$ -kvadrat i Student-ov t-test primenjavani su u cilju procene razlika između grupa vezano za demografske i kliničke karakteristike, zavisno od toga da li su varijable bile kategoričke ili kontinuirane.

Efekti tretmana na varijable ishoda mJTt, FMSGE i Dyn provereni su primenom **analize kovarijanse** (ANCOVA), odnosno mešovim generalnim linearnim modelom sa jednim kovarijatom, u kom je ponovljeni faktor „VREME“ (  $T_1$ ,  $T_2$  i  $T_3$  - unutar grupe „*within subjects*“) i neponovljeni faktor „INTERVENCIJA“ („aktivna tSJS + MT“ nasuprot „lažna tSJS + MT“ – između grupa „*between subjects*“). U ovom modelu su polazni podaci ( $T_0$ ) uvedeni su kao kovarijat, kako bi se statistički kontrolisale razlike između ispitanika u pogledu motornih funkcija pre terapije, i na taj način vršila procena efekata intervencije nezavisno od početnog stanja. Naime, nezavisno od činjenice da su statističke analize sve ulazne varijable po osnovu procene stepena motornog deficita (mJTt, FMSGE i Dyn) između ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe utvrdile odsustvo statističke značajnosti, u istraživanju smo se odlučili na navedeni pristup usled okolnosti da je reč o srazmerno malom uzorku koji se testira, pri čemu i „granične“ razlike između dvaju grupa mogu doprinosti određenom ishodu.

Kao mera veličine efekta primenjivan je kvadrirani parcijalni eta koeficijent ( $\eta_p^2$ ) u cilju procene svakog od faktora specifikovanih u modelu. Kad god je bilo opravdano, primenjivana je i Bonferroni-jeva korekcija za višestruka poređenja, namenjena *post-hoc* analizama.

U cilju utvrđivanja povezanosti promena ukupnog skora mJTt za oštećenu ruku u odnosu na inicijalni stepen motornog deficita, kao i povezanosti istih promena u odnosu

na vreme proteklo od moždanog udara, primenjivana je *Pearson*-ova analiza linearne korelacije.

Grupne razlike i efekat primenjene intervencije na elektrofiziološke pokazatelje nadražljivosti motorne kore, PMPm, PMPa i MEP amplitude analizirani su primenom kombinovane dvofaktorske analize varijanse (ANOVA) za ponovljena merenja sa faktorima „VREME“ ( $T_0$ ,  $T_2$  i  $T_3$ ) i „GRUPA“ („tSJS+MT“ nasuprot „lažna tSJS + MT“). Kao i u slučaju ANCOVA, kad god je to bilo opravdano, primenjivan je *Bonferroni-jev post hoc* test.

Nivo statističke značajnosti postavljen je na  $p < 0.05$  za sve navedene analize.

Statistička analiza je vršena primenom računarskog paketa za statističku obradu podataka *IBM SPSS Statistics* (verzija 20) i *Origin* ver. 9.1.

U cilju grafičke prezentacije podataka primenjivani su linijski grafikoni i korelacione krive.

### **3.7. Kalkulacija veličine uzorka**

Veličina uzorka za istraživanje izračunavata je u odnosu na očekivane efekte poboljšanja finih motornih funkcija šake, merene promenama na mJT testu, nakon kombinovane primene tSJS i MT. Kalkulacija je sprovedena u skladu sa preporukama u vezi definisanja uzorka u studijama sa ponavljanim merenjima (*Guo i sar., 2013*), a zasnovano na prethodno publikovanim studijama kod pacijenata sa MU kod kojih je primenjivana bihemisferična tSJS (*Bolognini i sar., 2013*). Preporučena veličina uzorka izračunata je za studiju kombinovanog dizajna (*mixed-design*), sa jednim kovarijatom, snagom od 0.80 ( $\beta = 0.20$ ) i intervalom poverenja od 95% ( $\alpha = 0.05$ ), uzimajući u obzir moguću učestalost ispitanika koji ne ispune uslove praćenja od 10% (*drop-out rate*), a uz slučajan raspored ispitanika u grupe po principu 1-prema-1.

Veličina uzorka inicijalno je zasnovana na efektima tSJS koji su opisani u studijama *Hummel*-a i saradnika (*Brain, 2005*), *Mahmoudi*-ja i saradnika (*Disabil Rehabil, 2011*) i *Bolognini*-ja i saradnika (*Neurorehabil Neural Repair, 2011*). Međutim, usled razlika u

dizajnu navedenih studija (pojedinačne nasuprot ponavljane tSJS stimulacije), kao i nedostatka snage u pojedinim studijama (*Hummel i sar., 2005*), mi smo uslovno oslanjajući se na prethodno pokazane efekte ocenili da se potrebna veličina ukupnog uzorka kreće između 22 i 30 pacijenata.

Međutim, kako bi obezbedili da studija bude sprovedana na uzorku odgovarajuće veličine, primenjena je naknadna analiza snage (*post-hoc power analysis*), za svaku od mera ishoda pojedinačno, i to za mJTt, kao primarni, i FMSGE i dinamometriju kao sekundarne ishode. Imajući u vidu značajnost usklađivanja analize snage uzorka sa metodom analize podataka u cilju izbegavanja pogrešnih procena, prateći metodološke smernice (*Guo i sar., 2013*) kalkulaciju veličine uzorka smo sproveli primenom metoda analize snage uzorka za studije kombinovanog dizajna sa jednom kovarijansom u programu GLIMMPSE 2.0.0. U tu svrhu upotrebili smo srednje vrednosti u svakoj tački vremena za obe grupe, uzimajući u obzir varijansu i korelacije između ponavljanih merenja za izračunavanje minimalno potrebne veličine uzorka uz grešku tipa I od 0.05. i snagu od 0.80.

**Tabela 3.** Procene veličine uzorka za utvrđivanje razlika usled intervencije

Mera ishoda	Veličina uzorka	Minimalna veličina uzorka po grupi	Egzaktna snaga
mJTt	24	12	0.844
FMSGE	42	21	0.822
Dyn	60	30	0.819

Veličina uzorka pokazala se kao adekvatna za mJTt, koji je i planiran kao primarni ishod u našoj studiji, ali ne i dovoljno velika da bi otkrila razlike u FMSGE i dinamometriji. *Post-hoc* analiza snage, dopunila je zaključak da mJTt predstavlja senzitivniju meru ishoda funkcije, što se može primenjivati u cilju utvrđivanja razlika čak i u relativno malim uzorcima.



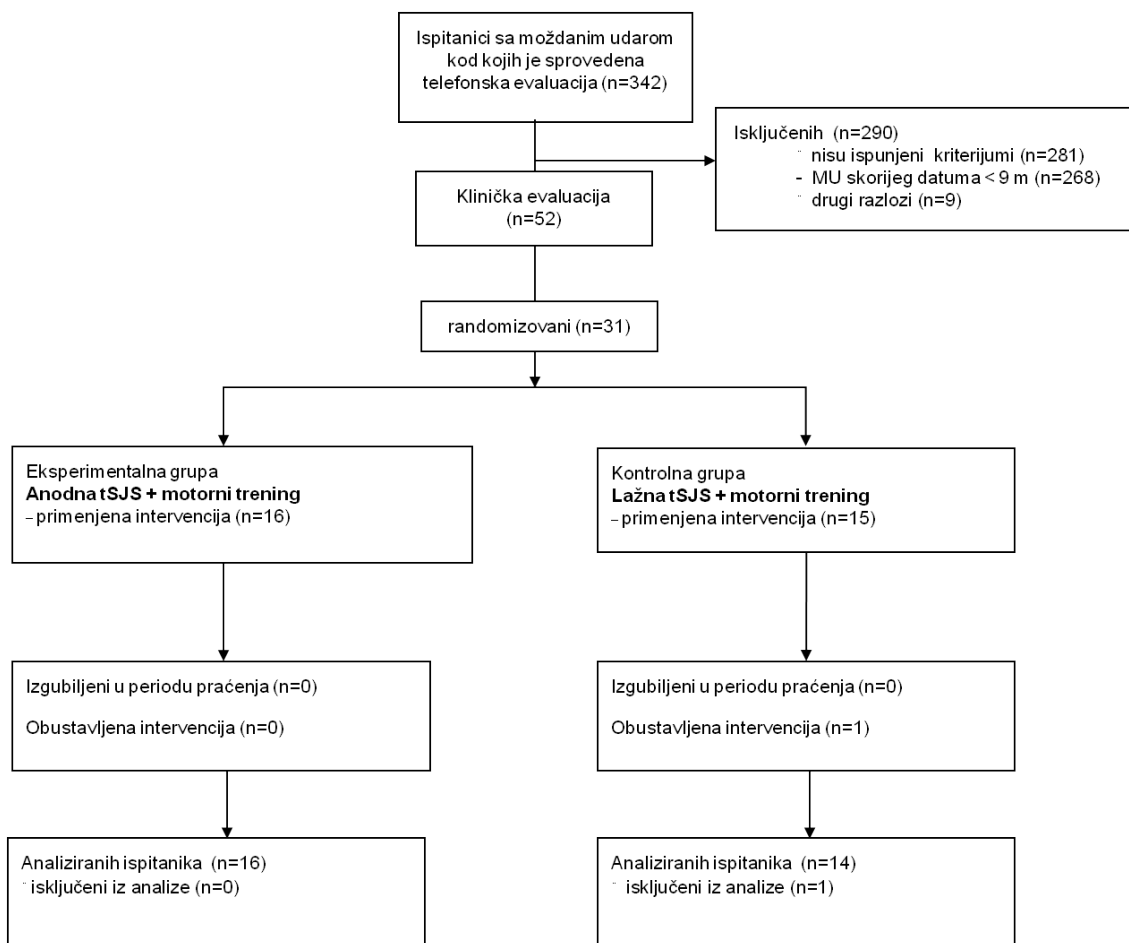
## **Rezultati**

---

## 4. Rezultati

U skladu sa navedenim kriterijumima uključenja pretraživane su baze pacijenata najvećih medicinskih ustanova u Beogradu koje se bave zbrinjavanjem ove kategorije bolesnika (Urgentna neurologija i Klinika za neurologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd i Specijalna bolnica za lečenje cerebrovaskularnih bolesti “Sveti Sava”) za period od 2007. do 2014. godine.

Nakon analize kliničkih podataka o toku bolesti i ishodu lečenja iz pripadajuće medicinske dokumentacije, koja je uključena u navedene baze podataka pacijenta, izvršena je selekcija potencijalnih kandidata za učešće u istraživanju. Na tom osnovu obavljani su telefonski intervjui sa ukupno tri stotine i četrdeset dve (342) dostupne osobe, za koje je razmatrana mogućnost da budu uključeni u istraživanje. U okviru ovih razgovora pribavljani su dodatni podaci usled kojih veći deo intervjuisanih nije ispunjavao kriterijume po različitim osnovama. Naposljetku iz ovog broja izdvojena su pedeset i dva (52) kandidata koji su pozvani na pregled. Kod ovih pacijenata obavljena je adekvatna klinička evaluacija koja je obuhvatala neurološki pregled, kao i Fugl-Meyer-ovu skalu za gornje ekstremitete, modifikovanu *Ashworth*-ovu skalu za ruku, *Mini Mental State Examination* i utvrđivanje liste konkomitantne medikacije. Takođe, od pacijenata je zahtevano stavljanje na uvid neuroradioloških nalaza kojim je verifikovana priroda (ishemija mozga) i lokalizacija (subkortikalna) MU. Završetkom ove procene preostalo je ukupno trideset i pet (35) pacijenata kod kojih su potvrđeni svi kriterijumi uključenja, a odbačeni svi kriterijumi isključenja. Svim pacijentima potom predočeni su detalji sprovođenja studije, njihovo značenje i ciljevi, moguće dobrobiti i rizici, a potom su im obezbeđeni i pisani obrasci informisanog pristanka, kako bi se detaljno upoznali i razmislili o potencijalnom učešću u istraživanju. Prilikom sledećeg dolaska pacijent je imao dovoljno vremena da postavi pitanja, a tek potom potpisivao obrazac informisanog pristanka. Između navedenog broja mogućih ispitanika za ovu studiju, nakon navedene procedure, učešće u istraživanju nije prihvatilo ukupno četvoro (4) pacijenata.



**Slika 9.** Tok procedura selekcije, randomizacije i praćenja pacijenata u okviru studije

Uključenja i randomizacije u istraživanje vršena su u periodu između aprila 2013. do januara 2015. godine.

Osnovne demografske i kliničke karakteristike pri uključenju u studiju nisu bile značajano različite između dve grupe (Tabela 1.), pri čemu je eksperimentalnu grupu sačinjavalo šesnaest (16) ispitanika prosečne starosti 58.7 godina (u rasponu između 40. i 66. godina života, u trenutku započinjanja istraživanja), dok je u kontrolnu grupu bilo uključeno ukupno četrnaest (14) ispitanika nešto starije prosečne životne dobi 62.1 godina (u rasponu između 54. i 67. godina života). U Tabeli 1. su kao kliničke karakteristike unesene vrednosti pokazatelja stepena motornog deficita isključivo za slabu šaku, budući da je istraživanje ciljano usmereno na oporavak te funkcije. U analizu rezultata kontrolne grupe nije uključena samo jedna ispitanica koja je prekinula učešće u istraživanju pre trenutka okončanja svih procedura procena i intervencije, usled čega njeni podaci nisu mogli biti prihvaćeni.

**Tabela 1.** Osnovni demografski podaci i kliničke karakteristike pacijenata sa hroničnim motornim deficitom šake u trenutku uključenja u studiju (prikazani podaci se odnose na zahvaćenu šaku); srednje vrednosti (standardne devijacije)

	Ukupni uzorak (N=30)	Eksp. grupa (N=16)	Kontrolna grupa (N=14)	p
Dob, prosek (S.D.)	60.3 (6.1)	58.7 (7.3)	62.1 (3.9)	0.131
Opseg	40-67	40-66	54-67	
Pol (muški,%)	18 (60.0%)	9 (56.3%)	9 (64.3%)	
Vreme proteklo od MU (meseci)	39.7 (21.3)	42.4 (23.1)	36.5 (19.4)	0.456
Opseg	9-84	12-84	9-76	
Σ mJTt* (S.D.)	110.76 (29.9)	117.26 (36.8)	103.32 (18.1)	0.193
mJTt -2	14.20 (4.5)	15.01 (4.9)	13.27 (4.1)	0.301
mJTt -3	28.33 (10.4)	28.71 (11.9)	27.90 (8.7)	0.835
mJTt -4	29.78 (9.2)	31.70 (11.5)	27.59 (5.0)	0.211
mJTt -5	18.73 (6.3)	20.57 (7.4)	16.62 (4.2)	0.080
mJTt -6	10.25 (3.5)	11.41 (4.1)	9.20 (2.4)	0.079
mJTt -7	9.47 (2.5)	9.86 (2.9)	9.02 (1.8)	0.362
Fugl-Meyer za GE	48.9 (6.4)	47.2 (7.1)	47.8 (6.6)	0.314
Opseg	36-58	36-58	43-58	
Dinamometrija snage stiska šake (kg)	15.87 (7.1)	15.59 (7.4)	14.99 (7.8)	0.693

\* mJTt – modifikovani test funkcije motornih veština ruke prema *Jebsen-Taylor*-u; Σ mJTt – suma subtestova 2-7, izražena u sekundama; S.D.= standardna devijacija; GE= gornji ekstremiteti

Nadalje, u vezi sa vremenom koje je proteklo od trenutka moždanog udara, u eksperimentalnoj grupi prosečno je proteklo 42.2 meseca (u rasponu između 12 i 84 meseca), dok je u kontrolnoj grupi ova vrednost bila nešto manja, odnosno prosečnih 36.5 meseci (raspon između 9 i 76 meseci), što nije predstavljalo statički značajne razlike.

Međutim, posebna pažnja je usmerena prema analizi stepena motornog deficita za oštećenu šaku, budući da bi inicijalne razlike ovih vrednosti mogle posledično uticati na interpretaciju rezultata. Stoga je stepen slabosti procenjivan primenom tri varijable, od kojih je najznačajnija bila mJTt (koja sama po sebi predstavlja kompozitni skor niza motornih zadataka), ali jednako tako i FMSGE i dinamometrija stiska šake.

Po osnovu mJTt pacijenti u eksperimentalnoj grupi su prilikom početne procene, pre započinjanja kombinovane intervencije primenom tSJS i motornog treninga, postigli prosečni skor u iznosu od  $117.3 \pm 36.8$  sekundi, dok su ispitanici u kontrolnoj grupi postigli inicijalni rezultat od  $103.3 \pm 18.1$  sekundi. Ovo vreme je označavalo zbir vremena na pojedinačnim motornim zadacima uključenim u mJTt (ukupno šest zadataka) i prosečno je bilo kraće za oko 14 sekundi u kontrolnoj grupi, što je predstavljalo podsticaj za primenu ANCOVA-e u statičkim analizama, uprkos činjenici da na osnovu poređenja navedenih vrednosti nije postignuta statistička značajnost razlike. Vrednosti mJTt samo za slabu šaku prikazane su u Tabeli 1., dok su vrednosti za zdravu (neoštećenu) bile približni normativima testa za stariju životnu dob. Naime, prosečno vreme izvođenja  $\Sigma$ mJTt za zdravu šaku u eksperimentalnoj grupi iznosilo je  $35.93 \pm 5.09$  sekundi, dok je u kontrolnoj grupi bilo  $36.94 \pm 4.92$  sekundi. Analiza ovog pokazatelja motorne veštine zdrave šake, kroz vreme trajanja eksperimenta nije bila predmet ovog istraživanja, ali je informativno predočiti da su se vrednosti ovog parametra održavale stabilno u čitavom periodu praćenja, i to za eksperimentalnu grupu:  $T_1=35.38 \pm 4.22$  s,  $T_2=33.62 \pm 4.13$  s,  $T_3=34.04 \pm 5.06$  s; dok je u kontrolnoj grupi iznosilo:  $T_1=36.12 \pm 3.88$  s,  $T_2=35.55 \pm 6.75$  s,  $T_3=37.78 \pm 7.27$  s.

Stoga, iz izloženih rezultata se može videti aspekt oštećenja motorne veštine ledirane šake u poređenju prema zdravoj, sa kojom je pacijentima (ceo uzorak obuhvatajući i

eksperimentalnu i kontrolnu grupu) bilo potrebno više od 3 puta duže prosečno vreme za izvođenje motornih zadataka slabom šakom pre započinjanja intervencije  $110.7 \pm 29.9$  s, nasuprot  $36.22 \pm 4.87$  s; odnosno razliku prosečnih vremena od 74.48. s.

U pogledu druge varijable evaluacije stepena motornog deficita – FMSGE, pacijenti uključeni u ovu studiju, na samom početku su imali blagi do umereno težak stepen deficita, koji je na nivou svih ispitanika iznosio  $48.93 \pm 6.44$ , što odgovara prosečnom 74.14 % maksimalne vrednosti motornog deficita merenog ovim skorom, koja iznosi maksimalnih 66 poena. Raspon ovih vrednosti u našem uzorku kretao se između 36 i 58 poena za celu grupu, što je u isto vreme bilo podudarno i sa rasponom vrednosti u eksperimentalnoj grupi, dok je raspon za ispitanike kontrolne grupe iznosio između 43 i 58 poena. Globalno skor naših ispitanika kretao se u rasponu između 55 i 88% maksimalnih vrednosti FMSGE.

Naposletku, vrednosti stiska šake za oštećenu (slabu) šaku, merene primenom dinamometra, pri ulasku u studiju iznosile su na nivou čitave grupe ispitanika  $15.87 \pm 7.1$  kg, dok je stisak zdrave šake iznosio  $30.4 \pm 9.7$  kg. Međutim snaga stiska šake unutar dve grupe, za ispitanike eksperimentalne je inicijalno iznosila  $15.59 \pm 7.41$  kg, dok su ispitanici u kontrolnoj grupi postizali nešto slabije vrednosti  $14.99 \pm 7.8$  kg, ali i kod ovog parametra, bez statističke značajnosti razlike ( $p=0.293$ ).

Kod svih ispitanika sve su procedure, uključujući i tSJS, podnošene bez bilo kakvih prolaznih ili trajnih nuspojava. Imajući u vidu činjenicu da su svi ispitanici po prvi put u životu bili izloženi tSJS, nijedan od njih nije bio u stanju da razlikuje pravu od aktivne stimulacije kada su na završetku stimulacije bili konkretno upitani.

Svi randomizovani ispitanici, sem jedne, sprovedli su sve planirane procedure i okončali ispitivanje. Ova ispitanica, koja je pripadala grupi gde je primenjivana lažna (*sham*) tSJS, je pre osme sesije prijavila simptome koji su sugerisali respiratornu infekciju virusnog tipa, zbog čega nije ispunila dalji protokol tretmana i evaluacije, pa je zbog toga isključena iz konačne analize, koja se odnosi na ukupno 30 ispitanika.

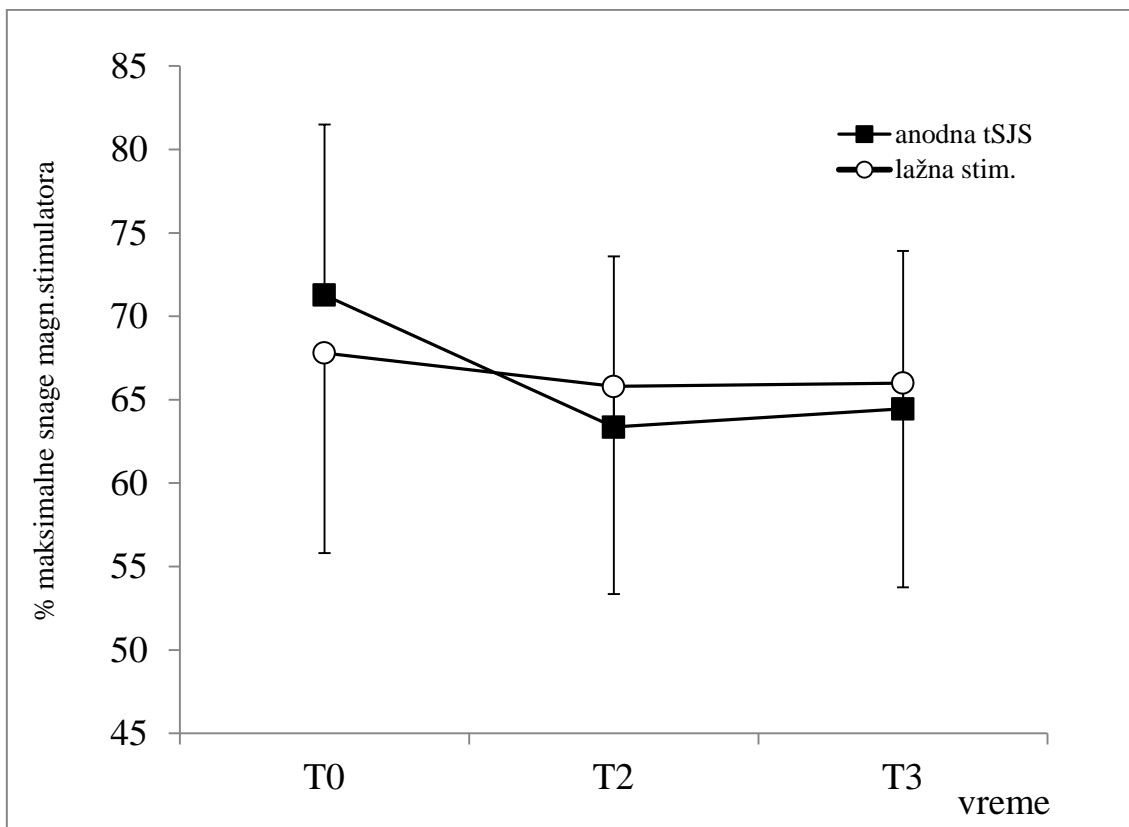
#### 4.1. Efekti intervencije na pokazatelje nadražljivosti motorne kore

Kao pokazatelji nadražljivosti motorne kore u ovom istraživanju, kod dela ispitanika (detaljan opis naveden je u poglavlju *Metode*) korišteni su PMPm, PMPa i MEP amplitude.

Za analizu je primenjena kombinovana dvofaktorijalna ANOVA za ponavljana merenja, sa faktorima „GRUPA“ („aktivna tSJS + MT“ nasuprot „lažna tSJS + MT“) i „VREME“, (pre intervencije -T<sub>0</sub>, neposredno posle intervencije-T<sub>2</sub>, četiri nedelje po okončanju stimulacije-T<sub>3</sub>).

PMPm za oštećenu hemisferu (kontralateralno slaboj šaci) pri inicijalnoj proceni (T<sub>0</sub>), na nivou svih ispitanika (obuhvatajući i eksperimentalnu i kontrolnu grupu) iznosio je prosečno  $69.6 \pm 11.7$  % maksimalne izlazne snage stimulatora (MISS), što je izdvojeno za ispitanike eksperimentalne grupe iznosilo  $71.3 \pm 12.0$  % MISS, odnosno za kontrolnu grupu  $67.8 \pm 11.7$  % MISS. Nasuprot tome, PMP za zdravu hemisferu iznosio je prosečnih  $50.0 \pm 9.7$  % MISS, odnosno  $50.9 \pm 9.7$  % MISS u eksperimentalnoj grupi i  $49.0 \pm 10.1$  % MISS u kontrolnoj grupi (Slika 10.). Navedene vrednosti i razlike između zdrave i oštećene hemisfere ukazuju na smanjenje nadražljivosti primarne motorne kore infarcirane hemisfere, koja je bila povećana prosečno za 39.2 % ( $69.6$  nasuprot  $50.0$  %).

Za parametar PMPm nije zabeležena statistički značajna interakcije između dva faktora („GRUPA“ X „VREME“), *Wilks*-ov  $\lambda = 0.793$ ,  $F_{[2,18]}=2.355$ ,  $p=0.123$ ,  $\eta_p^2 0.207$ , dok je utvrđen zaseban uticaj faktora „VREME“, *Wilks*-ov  $\lambda = 0.597$ ,  $F_{[2,18]}=6.076$ ,  $p=0.001$ ,  $\eta_p^2 0.403$ . Zaseban uticaj faktora „GRUPA“ u ovom istraživanju nije utvrđen  $F_{[1,19]}=0.001$ ,  $p=0.972$ ,  $\eta_p^2 0.000$ . *Post hoc* analizom PMPm između grupa „aktivna tSJS + MT“ i „lažna tSJS + MT“ pokazano je da se vrednosti PMPm međusobno ne razlikuju u vremenskim tačkama T<sub>0</sub> ( $p < 0.511$ ), T<sub>2</sub> ( $p < 0.635$ ) i T<sub>3</sub> ( $p < 0.757$ ). *Post hoc* analizom PMPm unutar grupa pokazano je da su za grupu „aktivne tSJS +MT“ vrednosti u T<sub>2</sub> značajno manje nego u T<sub>0</sub> ( $p < 0.005$ ) (Slika 10.), kao i u vremenu T<sub>3</sub> u odnosu na T<sub>0</sub> ( $p < 0.018$ ). Vrednosti PMPm za ispitanike iz grupe „lažna tSJS + MT“ međusobno se ne razlikuju u bilo kom vremenskom trenutku.



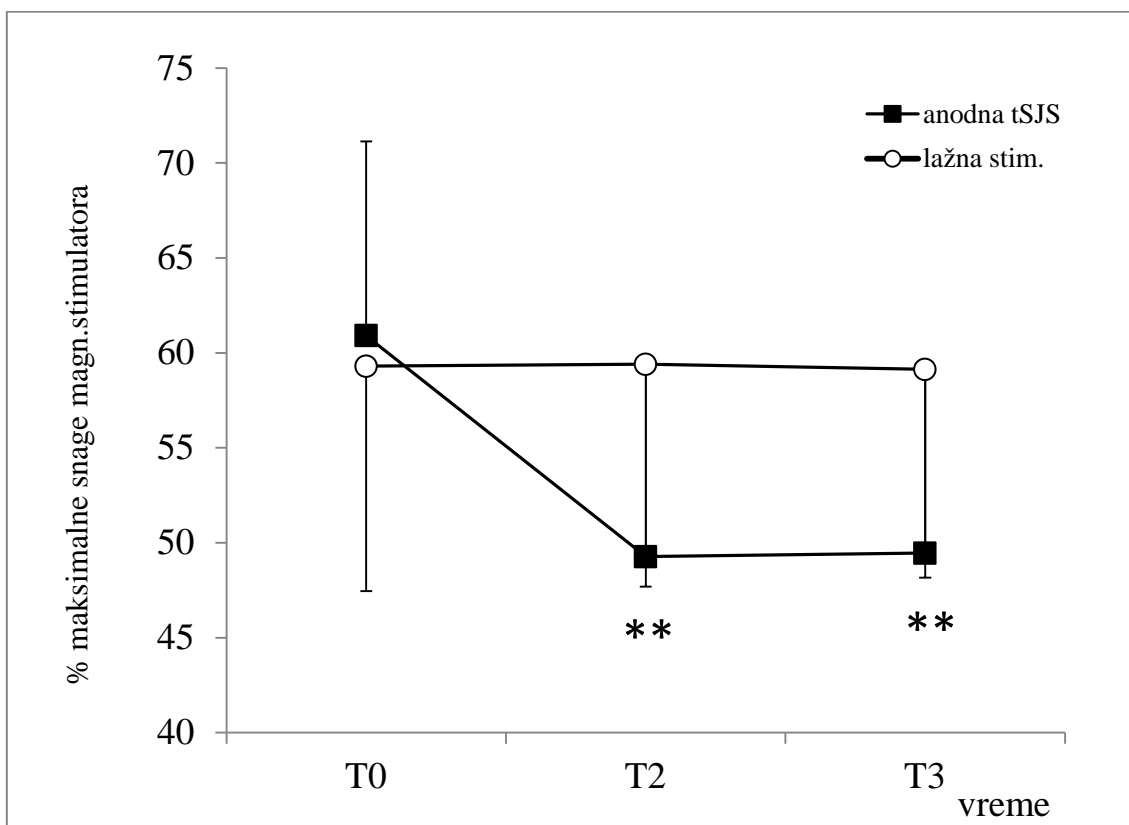
**Slika 10.** Promene PMPm za oštećenu ruku (usrednjene vrednosti  $\pm$  SD), u odnosu na primenjene terapijske intervencije kroz vreme praćenja; aktivna – anodna tSJS (crni kvadrati) nasuprot lažnoj tSJS (prazni krugovi).

PMPa za oštećenu hemisferu pri inicijalnoj proceni ( $T_0$ ), na nivou svih ispitanika (obuhvatajući i eksperimentalnu i kontrolnu grupu) iznosio je prosečno  $60.1 \pm 10.9$  % MISS, što je izdvojeno za ispitanike eksperimentalne grupe iznosilo  $60.9 \pm 11.9$  % MISS, odnosno za kontrolnu grupu  $59.3 \pm 10.2$  % MISS. Nasuprot tome, PMP za zdravu hemisferu iznosio je prosečnih  $43.6 \pm 8.76$  % MISS, odnosno  $44.5 \pm 8.2$  % u eksperimentalnoj grupi i  $42.6 \pm 9.4$  % MISS u kontrolnoj grupi (Slika 11.).

U pogledu promena PMPa, analiziranih, takođe, samo za oštećenu hemisferu, ANOVA je pokazala značajnu interakciju između dva faktora („GRUPA“ X „VREME“), Wilksov lambda = 0.494,  $F_{[2,18]}=9.211$ ,  $p=0.002$ ,  $\eta_p^2$  0.506, kao i zaseban uticaj faktora „VREME“, Wilks-ov lambda = 0.526,  $F_{[2,18]}=8.099$ ,  $p=0.003$ ,  $\eta_p^2$  0.474. Zaseban uticaj faktora „GRUPA“ nije utvrđen,  $F_{[1,19]}=1.795$ ,  $p=0.196$ ,  $\eta_p^2$  0.086. *Post hoc* analizom je pokazano da su vrednosti PMPa niže u grupi „aktivna tSJS + MT“ nego u grupi „lažna tSJS + MT“ u vremenskim tačkama  $T_2$  ( $p < 0.049$ ) i  $T_3$  ( $p < 0.045$ ), bez razlike u vremenu  $T_0$  ( $p < 0.744$ ). Dalje *post hoc* analize unutar grupa su pokazale da su kod



ispitanika iz grupe „aktivna tSJS + MT“ vrednosti PMPa u vremenu T<sub>2</sub> značajno niže u odnosu na T<sub>0</sub> ( $p < 0.001$ ) (Slika 11.), kao i u vremenu T<sub>3</sub> u odnosu na T<sub>0</sub> ( $p < 0,001$ ), dok to nije nadjeno u grupi „lažna tSJS + MT“ u bilo kom vremenskom trenutku, tokom vremena praćenja ishoda.

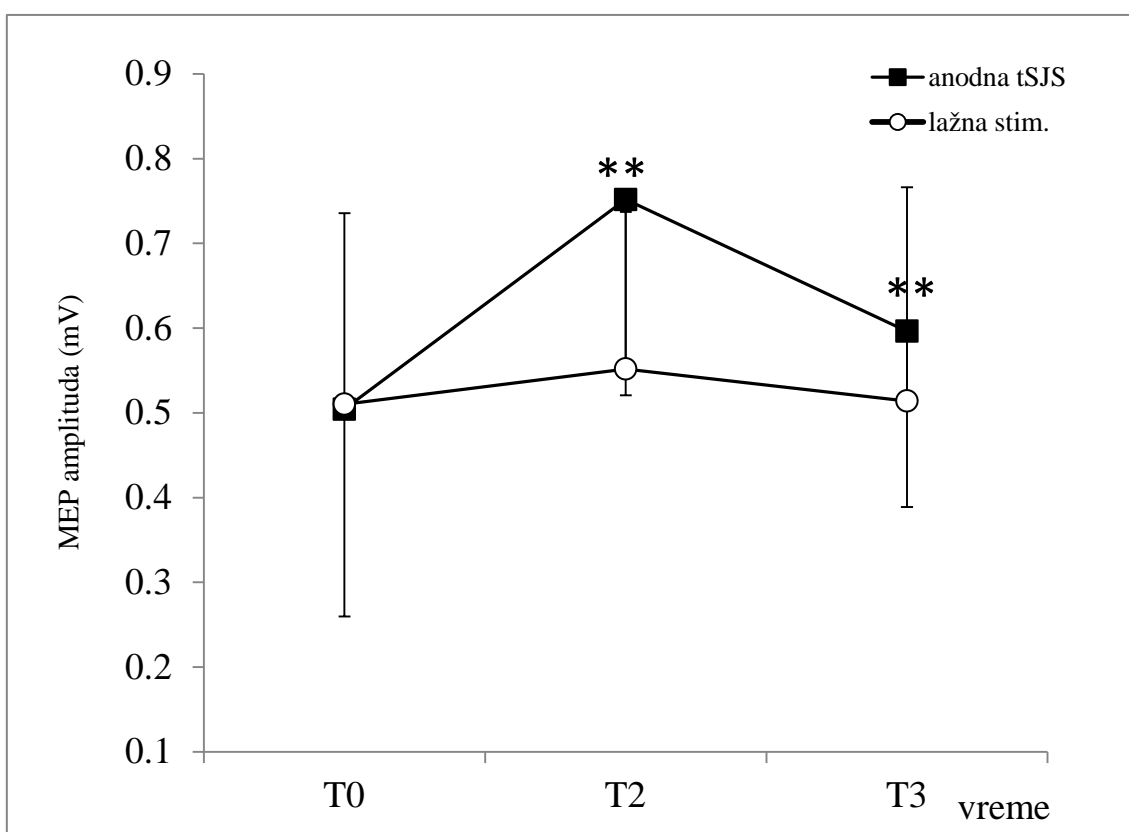


**Slika 11.** Promene PMPa za oštećenu ruku, u odnosu na primenjene terapijske intervencije kroz vreme praćenja; sve oznake imaju isto značenje kao na prethodnom grafikonu.

Takođe, pored navedenih pokazatelja nadražljivosti, kao mera procene globalne nadražljivosti odnosno izlaznog signala iz motornog sistema analizirane su vrednosti maksimalnih MEP amplituda, dok je ciljani mišić bio u stanju mirovanja. Inicijalno, u vremenu T<sub>0</sub>, vrednosti MEP amplituda za oštećenu hemisferu na nivou čitave grupa pacijenata iznosile su  $0.51 \pm 0.23$  mV, nasuprot vrednostima za zdravu hemisferu  $2.50 \pm 1.0$  mV. Ove vrednosti se nisu značajno razlikovale niti između ispitanika u eksperimentalnoj grupi  $0.50 \pm 0.23$  mV (raspon vrednosti između 0.20 i 0.96 mV), nasuprot vrednostima u kontrolnoj grupi  $0.51 \pm 0.24$  mV (raspon između 0.19 i 0.80 mV)

U pogledu amplituda MEP-a, takodje je utvrđena statistički značajna interakcija između dva faktora („GRUPA“ X „VREME“),  $Wilks\text{-ov } \lambda = 0.658$ ,  $F_{[2,18]}=4.674$ ,

$p=0.023$ ,  $\eta_p^2$  0.342, kao i zaseban uticaj faktora „VREME“, *Wilks*-ov lambda = 0.460,  $F_{[2,18]}=10.568$ ,  $p=0.001$ ,  $\eta_p^2$  0.540. Zaseban uticaj faktora „GRUPA“ nije utvrđen,  $F_{[1,19]}=1.138$ ,  $p=0.299$ ,  $\eta_p^2$  0.057. *Post hoc* analiza je pokazala da su MEP amplitude veće u grupi „aktivna tSJS + MT“ nego u grupi „lažna tSJS + MT“ u vremenskom trenutku  $T_2$  ( $p < 0,041$ ), a bez razlike u trenucima  $T_0$  ( $p < 0,957$ ) i  $T_3$  ( $p < 0.427$ ). *Post hoc* analizom unutar grupa pokazano je da su kod ispitanika iz grupe „aktivna tSJS + MT“ vrednosti MEP amplituda u vremenu  $T_2$  značajno više u odnosu na vrednosti u  $T_0$  ( $p < 0.001$ ) (Slika 12.), kao i u vremenu  $T_2$  u odnosu na  $T_3$  ( $p < 0.003$ ). Vrednosti MEP amplituda za ispitanike iz grupe „lažna tSJS + MT“ međusobno se nisu razlikovale u bilo kom vremenskom trenutku.



**Slika 12.** Promene amplituda MEP za oštećenu ruku, u odnosu na primenjene terapijske intervencije kroz vreme praćenja; oznake imaju isto značenje kao na prethodnom grafikonu.

Pokazatelji nadražljivosti motorne kore za zdravu, neoštećenu hemisferu, analizirane su na istovetan način.

Kombinovanom analizom varijanse ocenjena je promena PMPm kod različitih (aktivne i sham - tretirane) grupa bolesnika u tri vremenska perioda (pre intervencije - $T_0$ ,

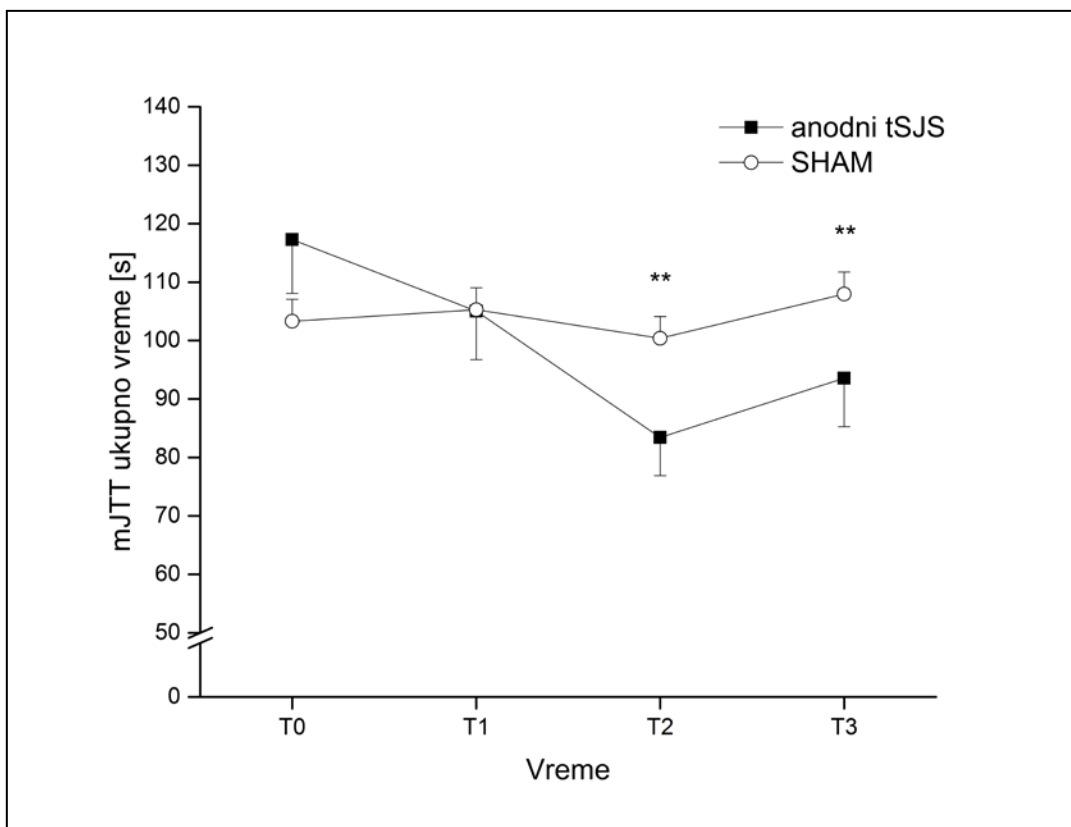
neposredno posle intervencije –T<sub>2</sub>, i četiri nedelje po okončanju stimulacije - T<sub>3</sub>). Nije bilo značajne interakcije između različitih grupa grupa bolesnika i vremena („GRUPA“ X „VREME“), *Wilks*-ov lambda = 0.956,  $F_{[2,18]}=0.300$ ,  $p=0.746$ ,  $\eta_p^2$  0.044. Nije utvrđen zaseban uticaj faktora vremena, *Wilks*-ov lambda = 0.984,  $F_{[2,18]}=0.105$ ,  $p=0.901$ ,  $\eta_p^2$  0.166. Nije utvrđen zaseban uticaj faktora grupa,  $F_{[1,19]}=0.001$ ,  $p=0.981$ ,  $\eta_p^2$  0.000.

U pogledu procene PMPa, za zdravu, neinfarciranu hemisferu, primenjena je takođe kombinovana analiza varijanse koja je poredila efekte intervencije na ove dve grupe ispitanika/pacijenata u istim vremenskim tačkama. Nije bilo značajne interakcije između različitih grupa grupa bolesnika i vremena („GRUPA“ X „VREME“), *Wilks*-ov lambda = 0.845,  $F_{[2,18]}=1.190$ ,  $p=0.335$ ,  $\eta_p^2$  0.155. Nije utvrđen zaseban uticaj faktora vremena, *Wilks*-ov lambda = 0.992,  $F_{[2,18]}=0.052$ ,  $p=0.950$ ,  $\eta_p^2$  0.008. Nije utvrđen zaseban uticaj faktora grupa,  $F_{[1,19]}=0.000$ ,  $p=0.993$ ,  $\eta_p^2$  0.000.

Naposletku promene amplitude MEP analizirane su na istovetan način primenom kombinovane analize varijanse. Nije bilo značajne interakcije između različitih grupa grupa bolesnika i vremena („GRUPA“ X „VREME“), *Wilks*-ov lambda = 0.934,  $F_{[2,18]}=0.462$ ,  $p=0.640$ ,  $\eta_p^2$  0.066. Nije utvrđen zaseban uticaj faktora vremena, *Wilks*-ov lambda = 0.733,  $F_{[2,18]}=2.373$ ,  $p=0.132$ ,  $\eta_p^2$  0.267. Nije utvrđen zaseban uticaj faktora grupa,  $F_{[1,19]}=0.721$ ,  $p=0.410$ ,  $\eta_p^2$  0.049.

#### **4.2. Efekti intervencije na promene mJTt**

ANCOVA je pokazala statistički značajnu interakciju između dva faktora („GRUPA“ X „VREME“) za kumulativni mJTt skor (zbir subskorova na subtestovima mJTt-2 do mJTt-7), koji predstavlja primarni ishod ove studije, ukazujući na različite promene skorova između grupa u različitim vremenskim tačkama ( $F_{[2,54]} = 4.722$ ,  $p = 0.013$ ,  $\eta_p^2 = 0.149$ ) (Slika 13.). Takodje je nadjen statistički značajan zaseban uticaj faktora „GRUPA“ ( $F_{[1,27]} = 23.097$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta_p^2 = 0.461$ ), ali ne i faktora VREME ( $F_{[2,54]} = 0.874$ ,  $p = 0.423$ ).



**Slika 13.** Vrednosti ukupnog vremena mJTt u grupi tretiranoj aktivnom tSJS (crni kvadrati) nasuprot lažnom tSJS (beli krugovi), praćene kroz vreme; oznake imaju ista značenje kao na prethodnim grafikonima.

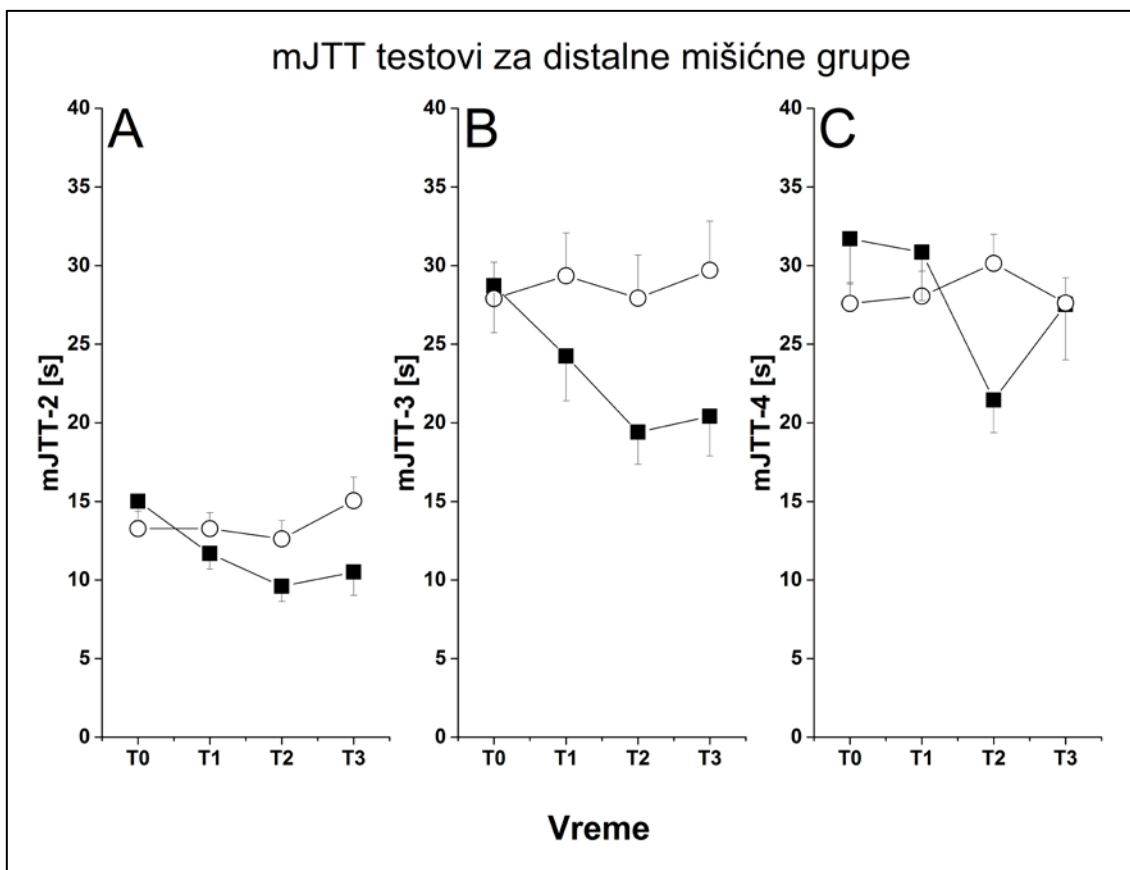
U vremenu  $T_1$ , gde je nastojano da se izvrši procena efekata pojedinačne (prve) sesije kombinovane tSJS i vežbanja nasuprot inicijalnih vrednosti zabeležene su promene u eksperimentalnoj grupi sa skraćanjem vremena potrebnog za sprovođenje celokupnog seta zadataka mJTt sa 117.3 s na 105.0 s, što se u isto vreme nije zabeleženo u kontrolnoj grupi, Ipak, imajući u vidu značajnu varijabilnost unutar svake grupe pojedinačno (standardna devijacija u eksperimentalnoj grupi u vremenu  $T_0$  iznosila je čak 36.78 s) usled čega je razumljivo da su bile „potrebne” veće razlike između grupa da bi razlika postigla statističku značajnost. Grupa podvrgnuta aktivnoj tSJS + MT je pokazala tokom ispitivanja sniženje ukupnog vremena potrebnog za izvođenje mJTt u odnosu na inicijalne vrednosti  $T_0$ , i to nakon dvonedeljnog ciklusa tretmana ( $T_2$ ) od  $35.36 \pm 22.90$  sekundi ( $28.42 \pm 14.56\%$  od početne vrednosti), a na kraju 30-dnevnog perioda praćenja ( $T_3$ ) od  $24.21 \pm 24.66$  sekundi ( $19.98 \pm 17.49\%$  u odnosu na početne vrednosti).

U isto vreme, zabeležen je i snažan efekat kovarijata ( $F_{[1,27]} = 104.098, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.794$ ), što znači da je rezultat postignut na inicijalnom merenju ( $T_0$ ) visoko prediktivan za rezultat koji će osoba postići u potonjim merenjima, i to nezavisno od toga da je osoba bila tretirana aktivnom tSJS + MT ili lažnom tSJS + MT.

Međutim, imajući u vidu činjenicu da subtestovi mJTt evaluiraju funkcionalne sposobnosti različitih mišićnih grupa koje učestvuju u aktivnostima dnevnog života, pokušali smo daljom analizom izdvojiti posebno značajne funkcije koje su doprinele opisanom efektu. Stoga je na svaki zasebni subtest mJTt primenjena istovetna analiza kao što je napred opisana na nivou  $\Sigma$ mJTt, odnosno zbira vremena potrebnog za izvođenje svih testova (izraženog u sekundama).

Statističke značajnosti u smislu boljeg efekta aktivne tSJS + MT dobijene su za sve subtestove, izuzev subtesta mJTt-7 (Tabela 4.), pri čemu su razlike bile najizraženije za zadatke mJTt-2 i mJTt-3, koji testiraju funkcionalnost finih motornih radnji šake. Na ovim zadacima, efekat terapije objašnjava oko 37% varijanse poboljšanja motornih funkcija, što predstavlja relativno veliki efekat obzirom da je analiza radjena uz statističku kontrolu efekta inicijalnih vrednosti koja je po pravilu odgovorna za više od 50% varijanse ishoda. Imajući prevashodno angažovanje distalnih mišića ruke (šake) na subtestovima mJTt-2 do mJTt-4, odnosno proksimalnih mišića na mJTt-5 do mJTt-7, rezultati dodatnih analiza ukazuju da je efekat aktivne tSJS + MT primarno ispoljen na distalne mišiće (Slika 14.). Na subtestovima mJTt -2 do mJTt -4 zabeleženi su umereni efekti tretmana (0.27 - 0.37), a na mJTt -5 do mJTt -7 efekti su niži ili neznačajni.

Naime, inicijalne vrednosti mJTt-2 u eksperimentalnoj grupi na početku istraživanja iznosila su  $15.0 \pm 4.87$  s, pri čemu je ova vrednost smanjena već nakon 1. sesije (vreme  $T_1$ ) na  $11.7 \pm 4.00$  s, da bi neposredno po isteku celokupnog desetodnevnog protokola tretmana iznosila  $9.6 \pm 3.88$  s, a mesec dana kasnije ( $T_3$ ) se poboljšanje funkcije „održavalo” na  $10.5 \pm 5.88$  s. Još izraženiji efekti postignuti su na mJTt-3 subtestu, za koji je ispitanicima u eksperimentalnoj grupi inicijalno trebalo  $28.7 \pm 11.9$  s da ga izvedu, za razliku od ispitanika u kontrolnoj grupi čije je vreme iznosilo  $27.9 \pm 8.7$  s.

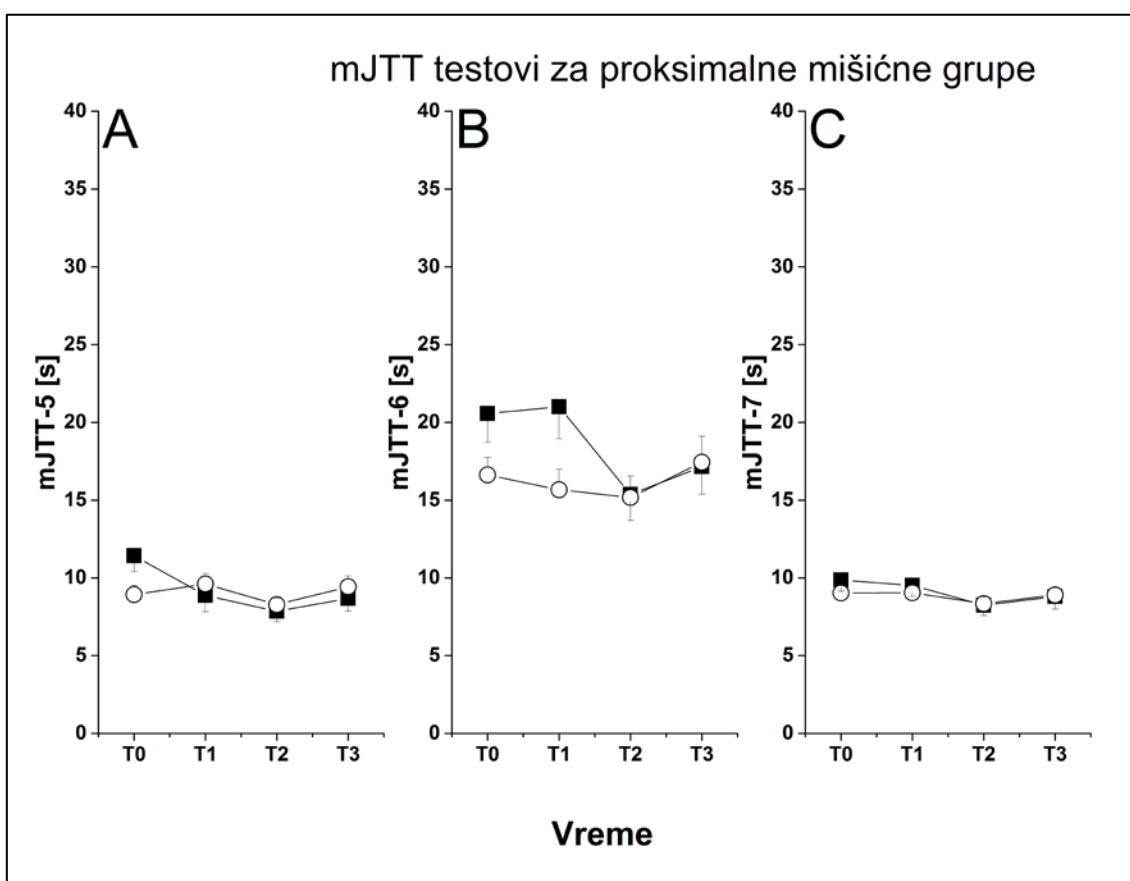


**Slika 14.** Vrednosti mJTT za pojedinačne subtestove, koji prevashodno zahtevaju angazovanje distalnih mišića ruke, u grupama tretiranim aktivnom tSJS + MT (crni kvadrati) nasuprot lažnom tSJS + MT (beli krugovi), kroz vreme praćenja; oznake imaju ista značenje kao na prethodnim grafikonima.

Međutim, nakon dvonedeljne terapije vrednosti vremena potrebnog za izvođenje mJTT-3 testa iznosile su  $19.4 \pm 8.2$  s u eksperimentalnoj grupi (što predstavlja skraćenje za oko 32%), dok su za kontrolnu grupu ostale takoreći nepromenjene  $27.9 \pm 10.4$  s. Na primeu mJTT-4 subtesta inicijalne vrednosti od  $31.7 \pm 11.5$  s, u eksperimentalnoj grupi i  $27.6 \pm 5$  s u kontrolnoj grupi pokazale su promene isključivo u jednoj vremenskoj tački (T2) nakon sprovedenog aktivnog tretmana, pri čemu su vrednosti u toj grupi poboljšane na  $21.4 \pm 8.3$  s, što se nije održalo kroz period kratkoročnog praćenja od 30 dana po isteku tretmana kada je ponovno zabeleženo produženje vremena za izvođenje mJTT-4 na  $27.5 \pm 14.1$  s.

Dodatno, veće prosečne veličine efekta kovarijata na zadatke koji angažuju proksimalne mišiće (Slika 15.), ukazuju na to da je potonje postignuće na ovim zadacima snažno determinisano inicijalnom motornom sposobnošću, te da efekti terapije ne mogu biti značajni u onoj meri u kojoj je to slučaj sa zadacima koji angažuju distalne mišiće ruke.

Naime inicijalne vrednosti za mJTT-5 iznosile su za eksper Naime inicijalne vrednosti za mJTT-5 iznosile su za eksperimentalnu grupu  $11.4 \pm 4.1$  s u eksperimentalnoj grupi, dok su za kontrolnu grupu iznosile  $8.9 \pm 2.2$  s. Ove vrednosti su se za eksperimentalnu grupu nadalje menjale kao  $8.9 \pm 4.2$  s ( $T_1$ ), zatim  $7.8 \pm 2.7$  s ( $T_2$ ) i naposljetku  $8.7 \pm 3.3$  s ( $T_3$ ), čime niti u jednoj vremenskoj tački analize nisu postignute statistički značajne razlike. Ovaj trend se zadržao i u oba preostala subtesta, uz zapažanje da je na mJTT-6 došlo do relativnog skraćenja vremena vršenja zadatka ali, tek nakon pune dve nedelje tretmana, i to za prosečno 5 sekundi; ipak ni ove vrednosti naspram veličine uzorka i heterogenosti podataka nije postigao statističku značajnost.



**Slika 15.** Vrednosti mJTT za pojedinačne subtestove, koji se prevashodno odnose na proksimalne grupe mišića ruke, u grupama tretiranim aktivnom tSJS + MT (crni kvadrati) nasuprot lažnom tSJS + MT (beli krugovi), kroz vreme praćenja; oznake imaju ista značenje kao na prethodnim grafikonima.

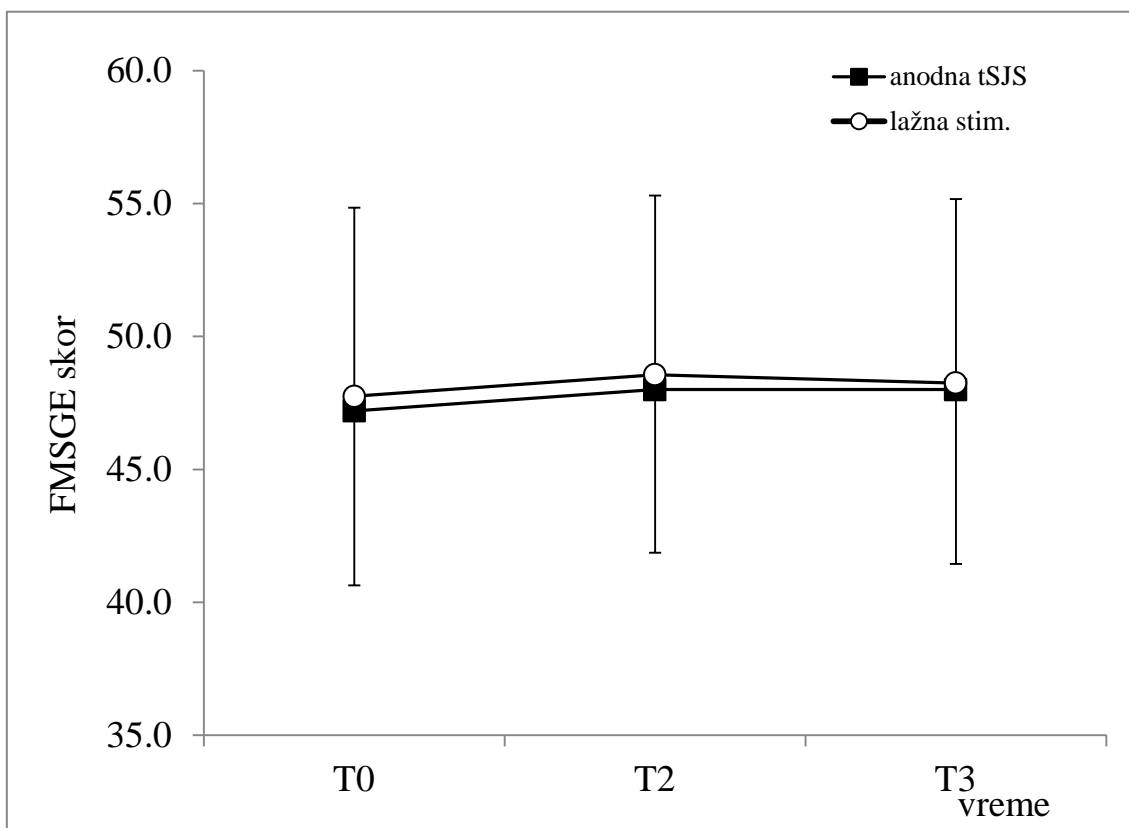
**Tabela 4.** Pregled statističkih pokazatelja ANCOVA-e za ponovljena merenja, pri evaluaciji subtestova mJTt između pacijenata na aktivnoj i lažnoj stimulaciji kroz vreme, prihvatajući vrednosti mJTt pri polaznoj evaluaciji ( $T_0$ ) kao kovarijat.

	Grupa			Vreme			Grupa X Vreme			$T_0$ (kovarijat)		
	F(df)	p	$\eta_p^2$	F(df)	p	$\eta_p^2$	F(df)	p	$\eta_p^2$	F(df)	p	$\eta_p^2$
mJTt-2	15.245 (1,26)	0.001	0.370	0.002 (2,52)	0.998	0.000	1.758 (2,52)	0.182	0.063	31.230 (1,26)	<0.001	0.546
mJTt -3	15.941 (1,27)	<0.001	0.371	1.003 (2,54)	0.373	0.036	1.372 (2,54)	0.262	0.048	52.123 (1,27)	<0.001	0.659
mJTt -4	10.071 (1,27)	0.004	0.272	2.108 (2,54)	0.131	0.072	7.547 (2,54)	0.001	0.218	76.735 (1,27)	<0.001	0.740
mJTt -5	4.754 (1,27)	0.038	0.150	0.054 (2,54)	0.947	0.002	7.698 (2,54)	0.001	0.222	171.382 (1,27)	<0.001	0.864
mJTt -6	7.879 (1,27)	0.009	0.226	0.235 (1,54)	0.791	0.009	0.394 (1,54)	0.676	0.014	27.970 (1,27)	<0.001	0.509
mJTt -7	2.675 (1,27)	0.114	0.090	1,620 (2,54)	0.207	0.057	0.789 (2,54)	0.460	0.028	121.435 (1,27)	<0.001	0.818



### 4.3. Efekti intervencije na promene FMSGE

Inicijalne vrednosti FMSGE za oštećenu ruku kod ispitanika eksperimentalne grupe iznosile su  $47.2 \pm 7.1$  poena, što je bilo veoma blizu i vrednostima u kontrolnoj grupi  $47.8 \pm 6.6$  poena, što se praktično i nije menjalo tokom celog praćenja (Slika 16.).

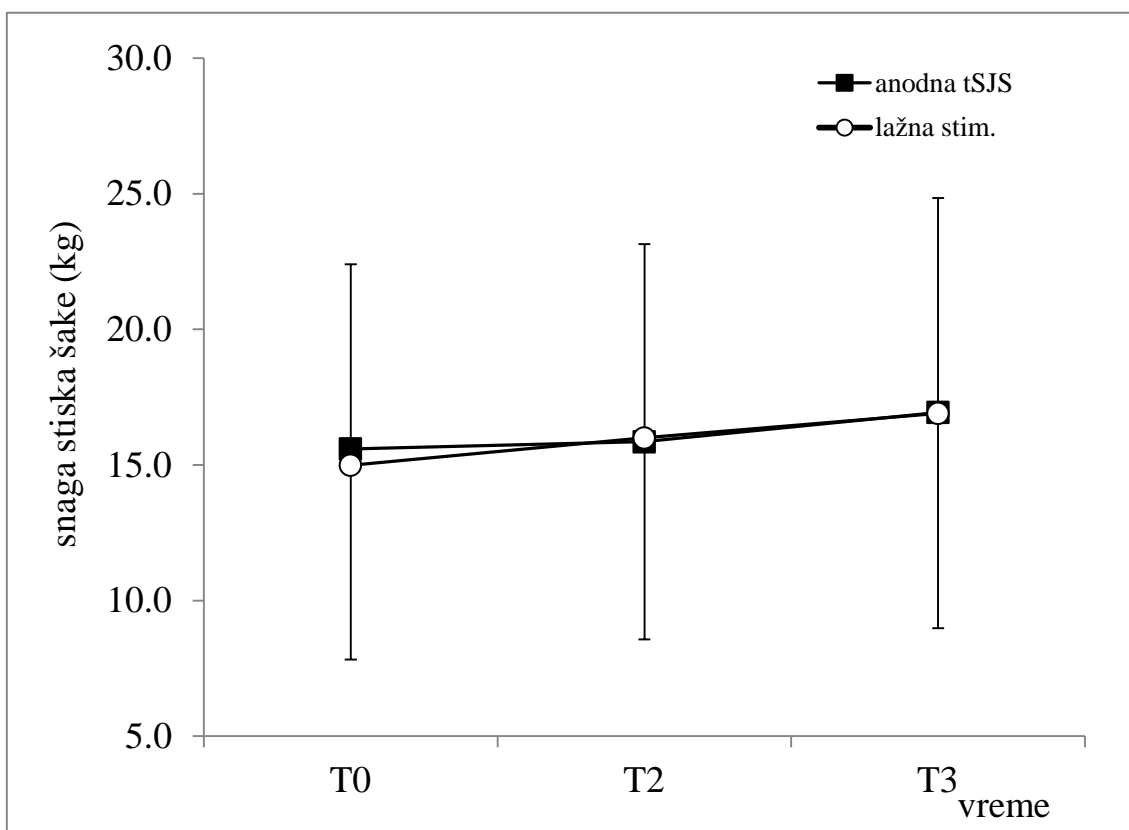


**Slika 16.** Vrednosti skora na Fugl-Meyer-ovoj skali za oštećenu ruku, u grupama tretiranim aktivnom tSJS + MT nasuprot lažnom tSJS + MT, kroz vreme praćenja; oznake imaju ista značenje kao na prethodnim grafikonima.

Evaluacija motorne funkcije procenjena primenom FMSGE nije pokazala razlike između grupe koja je tretirana tSJS i MT nasuprot grupe tretirane lažnom tSJS i MT ( $F_{[1,27]} = 0.114, p = 0.739$ ). Rezultati su pokazali da je ishod na FMSGE gotovo u potpunosti objašnjen skorom na ovoj skali pre primene intervencije ( $F_{[1,27]} = 512.796, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.950$ ) (Slika 16.). Ovaj nalaz upućuje na zaključak da FMGE skala može biti adekvatna mera stepena motornog oštećenja, odnosno razlika u oštećenju između pacijenta, ali da se nije pokazala dovoljno osetljivom da detektuje promene motorne sposobnosti koje su se javile kao posledica tretmana.

#### 4.4. Efekti intervencije na promene stiska šake u dinamometriji

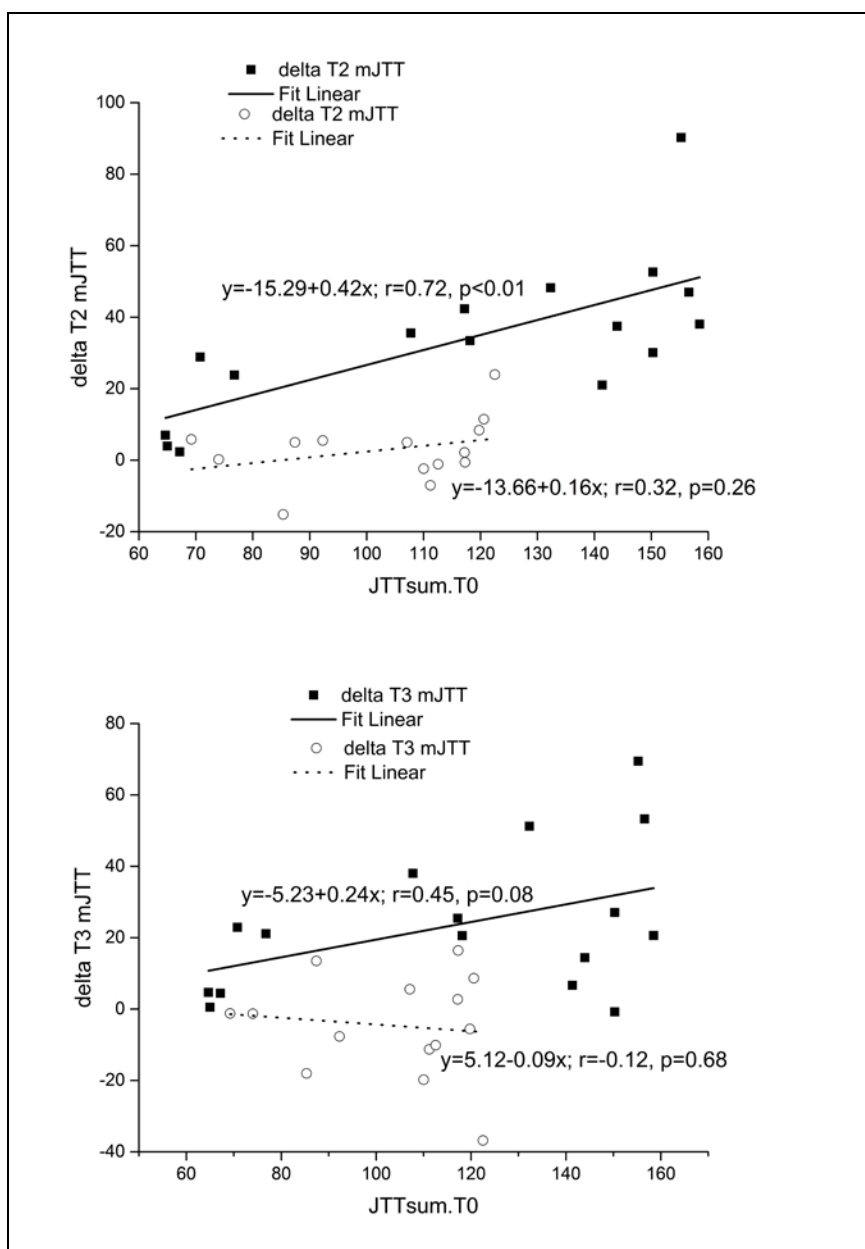
Evaluacija snage stiska šake merena dinamometrijom cele šake nije pokazala razliku između eksperimentalne i kontrolne grupe ( $F_{[1,27]} = 0.008$ ,  $p = 0.931$ ) (Slika 17.). Inicijalna snaga stiska u eksperimentalnoj grupi iznosila je  $15.59 \pm 7.4$  kg, nasuprot  $14.9 \pm 7.8$  kg u kontrolnoj grupi, bez značajnog efekta kovarijata. Kao i za FMSGGE skorove, tako i u ovom slučaju snaga stiska šake se nije menjala kroz vreme. Po isteku dvonedeljne intervencije prosečne vrednosti za eksperimentalnu grupu su iznosile  $15.86 \pm 7.1$  kg, dok je u kontrolnoj grupi zabeleženo minimalno poboljšanje sa uvećavanjem snage na prosečnih  $16.0 \pm 7.3$  kg, ali i dalje bez statistički značajne razlike



Slika 17. Vrednosti snage stiska šake (izražene u kg) na dinamometriji za oštećenu ruku, u grupama tretiranim aktivnom tSJS + MT nasuprot lažnom tSJS + MT, kroz vreme praćenja; oznake imaju ista značenje kao na prethodnim grafikonima.

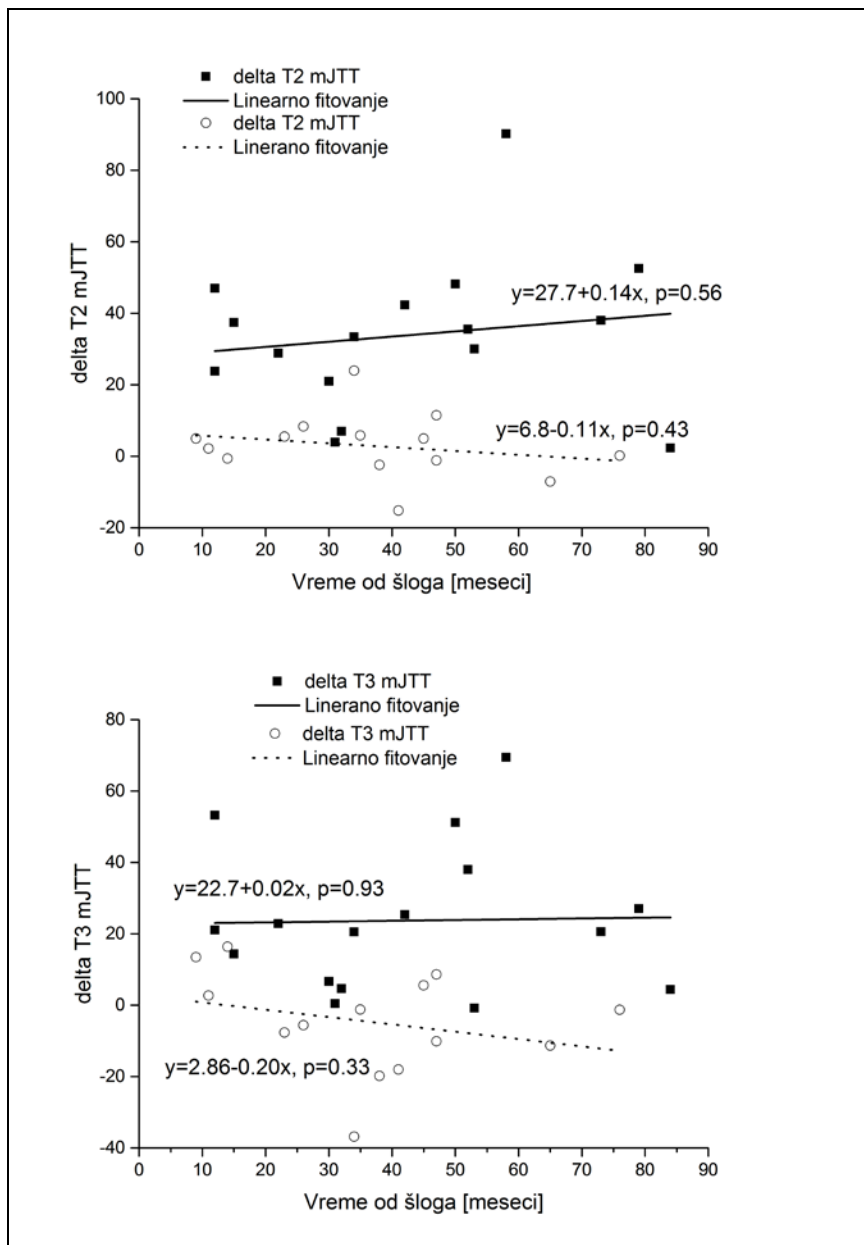
#### 4.5. Povezanost promena mJTT sa težinom motornog deficita

U cilju procene znacaja početnog stepena težine motornog deficita (vreme  $T_0$ ) na efekat tretmana, izraženog kroz kumulativni skor mJTT za subtestove 2-7, analizirali smo postojanje povezanosti između početnih vrednosti i iznosa promena u vremenu  $T_2$ , kada su u studiji i zabeleženi najznačajniji efekti kombinovane intervencije tSJS + MT. Pearson-ov koeficijent korelacije pokazao je visoku statističku značajnost za postojanje ove povezanosti u vremenu  $T_2$  ( $r=0.72$ ,  $p < 0.01$ ), što se nije zadržalo u vremenu  $T_3$  ( $r=0.45$ ,  $p < 0.08$ ) (Slika 18.).



**Slika 18.** Povezanost inicijalnog stepena motornog deficita u odnosu prema stepenu poboljšanja u vremenima  $T_2$  (gornji panel) i  $T_3$  (donji panel).

Procenjujući zavisnost istovrsne promene (kumulativni skor mJTT) nasuprot vremenu proteklom od moždanog udara, Pearsonov koeficijent korelacije nije pokazao statistički značajnu povezanost u vremenu T<sub>2</sub> niti u T<sub>3</sub> (Slika 19.)



**Slika 19.** Povezanost inicijalnog stepena motornog deficita u odnosu na vreme proteklo od moždanog udara u vremenima T<sub>2</sub> (gornji panel) i T<sub>3</sub> (donji panel).

**Diskusija**

---

## 5. Diskusija

Osnovni rezultat ovog istraživanja predstavlja poboljšanje finih motornih aktivnosti šake kod pacijenata sa hroničnim motornim deficitom, kao posledicom MU, nakon 10 sesija specifičnog motornog treninga (u vidu okupacione terapije) kome je neposredno prethodilo 20 minuta anodne tSJS primenjivane na skalpu iznad primarne motorne kore oštećene hemisfere. Nadalje, praćenjem ovih pacijenata utvrđeno je održanje ovog efekta tokom perioda ne kraćeg od mesec dana po okončanju tretmana. Ovakvi zaključci proizilaze iz činjenice da je poboljšanje finih motornih aktivnosti šake u eksperimentnalnoj grupi tokom vremena bio veći nego u kontrolnoj grupi koja je pre motornog treninga bila izložena "lažnoj" (*sham*) tSJS. Paralelno sa tim, dodatna ispitivanja TMS-om na manjem uzorku su pokazala sniženje praga nadražljivosti motorne kore tokom blage kontrakcije mišića šake i povećanje njegove MEP amplitude u mirovanju neposredno nakon završetka tretmana samo za grupu koja je bila izložena aktivnoj tSJS.

Premisa koja je proizašla iz već prethodno opisanih oglada *in vitro*, zatim na životinjama, ali jednako tako i sve učestalije na ljudima, u svojstvu ispitanika, upućuje da su opisane promene posledica plastične reorganizacije motorne kore ledirane hemisfere, u hroničnom periodu bolesti, za što se donedavno smatralo da uopšte nije moguće.

Koncept plasticiteta, u istorijskom smislu, proizilazi iz pretpostavljenih promena neuronalne organizacije koje su pripisivane različitim oblicima bihejvioralnih modifikacija, specifičnih oblika motornog učenja i kompenzatornih prilagođavanja kao odgovora na narušavanje funkcija. Smatra se da su sposobnosti vršenja većih pokreta kodirane kao trajni neurofiziološki engrami u okviru motornih areala mozga. Premda je u samo izvršenje složenih motornih radnji uključeno više areala moždane kore, ipak primarna motorna kora sa svojom specifičnom anatomskom i fiziološkom organizacijom predstavlja osnovnu strukturu odgovornu za akviziciju i izvršenje većih pokreta ekstremiteta. Studije na životinjama, sa primenom stimulacije moždane kore

pokazale su da su određeni pokreti reprezentovani u kori čeonog režnja, u vidu tzv. motornih mapa (*Schieber, 2001*), čije je posebno obeležje postojanje veoma bogate mreže intrakortikalne aferentnih veza. Ova vrsta horizontalne povezanosti unutar moždane kore omogućava srazmerno brzu reorganizaciju motornih mapa, u odnosu na novonastale zahteve, što se pokazalo i u eksperimentalno podstaknutim promenama sinaptičke efikasnosti u okviru takvih veza (*Hess, 2002*). Upravo ovi nalazi, prema kojima topografija motornih mapa odražava kapacitet veštih pokreta, ukazuju na mogućnost reorganizacije mapa kao odgovora na procese motornog učenja. Međutim, u cilju razumevanja mogućnosti reorganizacije motornih mapa neophodno je što celovitije razumevanje procesa sinaptičkog plasticiteta, koji leži u osnovi ovih promena. Neuroni motornog regiona kore velikog mozga udruženi su u manje populacije za koje se smatra da kodiraju reprezentacije pojedinih elementarnih pokreta. Nadalje, takve populacije neurona su međusobno povezane veoma gustim horizontalno položenim konekcijama, koje se mogu pružati i po nekoliko milimetara (*Keller, 1993*), a za koje se upravo smatra da trans-sinaptički aktiviraju piramidne neurone. Stoga, prostorna svojstva ovih motornih mapa zavise o širenju sinaptičke aktivacije unutar ograničenih grupa neurona piramidnog trakta. Svaka promena topografije trakvih motornih mapa nužno zahteva promene obrasca intrakortikalne povezanosti.

Ukoliko se govori o promenama intrakortikalne povezanosti, odnosno sinaptičke efikasnosti, nezaobilazni su pojmovi dugoročne potencijacije i dugoročne depresije, za koje je poznato da predstavljaju osnov sinaptičkog plasticiteta i unutar motorne kore velikog mozga, te da mogu biti pokrenuti različitim podsticajima. Takvi pokretači plastične reorganizacije mogu biti manipulacija pojedinim neurotransmitterskim sistemima (farmakološka modulacija), procesi motornog treninga (plasticitet pokrenut upotrebom), ali jednako tako i različiti obrasci stimulacije (plasticitet pokrenut stimulacijom). Uprkos empirijski usvojenom stavu o značenju motornog treninga, odnosno u fiziološkom smislu procesa motornog učenja, tek u skorije vreme eksperimenti na životinjama pokazuju da u pozadini tih procesa stoje takođe promene u sinaptičkoj efikasnosti (*Rioult-Pedotti i sar., 2000*). Na ogleđnim životinjama, nadalje je, pokazano da stimulacije sa niskom učestalosti (obrazac dugoročne depresije; *LTD*) horizontalnih aferentnih puteva unutar motorne kore mogu dovesti do redukcije sinaptičkih odgovora u slojevima II/III (*Hess and Donoghue, 1994*), a vredi i suprotno,

ukoliko je primenjena stimulacija sa visokom učestalosti (obrazac dugoročne potencijacije; *LTP*) (*Hess i sar., 1996*).

Međutim, ukoliko detaljnije razmotrimo navedene pokretače plastične reorganizacije motorne kore, koji donose potencijalnu vrednost u procesima oporavka, značajna je činjenica i da plasticitet pokrenut upotrebom opada uporedo sa životnom dobi, tako da osobe starije od 50 godina doživljavaju srazmerno manja poboljšanja, u poređenju sa mlađim ispitanicima (*Sawaki i sar., 2003*), za šta su moguća različita objašnjenja, kao umanjena sposobnost odgovarajuće modulacije aktivnosti unutar mreža neuronskih populacija motornog korteksa (u odnosu na karakter motornog zadatka), ili relativno opadanje nadražljivosti inhibitornih petlji unutar regiona M-1, koje moguće imaju permisivnu ulogu u procesima plasticiteta pokrenutog stimulacijom (*Ziemann i sar., 1998*).

Iz navedenih razloga sledio je niz bazičnih istraživanja na ljudima primenom TMS-a kao specifične i veoma pouzdane metode evaluacije nadražljivosti motorne kore tokom procesa motornog učenja, odnosno plastične reorganizacije kore velikog mozga. Pri tom, razmatrane su mogućnosti da se upotrebi sinergija više različitih pokretača kortikalnog plasticiteta, pa se na taj način plasticitet podstaknut stimulacijom započeo primenjivati u rehabilitacionim protokolima. Pored već od ranije primenjivane metode rTMS (sredina 90-tih), u terapijskim namerama, posebno značenje poslednjih godina stiže metoda tSJS. Sistematski eksperimenti primenom ove vrste “polarizacije” mozga pokazuje da ukoliko je namera da se proizvedu efekti stimulacije dužeg trajanja neophodna je stimulacija u vremenu ne kraćem od 3 minute. Eksperimenti koji su primenom tSJS sprovedeni polaganjem elektroda iznad motorne kore ispitanika u budnom stanju, pokazala su da anodna stimulacija uzrokuje uvećanje amplitude MEP-a, dok katodna indukuje suprotno. U oba slučaja, u prostoru između dve elektrode nastaje uniformo ravnotežno električno polje u vanćelijskom prostoru koje je upravo odgovorno za navedene plastične efekte (*Bikson i sar., 2004*). Sveobuhvatno gledajući, kalcijum-zavisni sinaptički plasticitet glutamatergičkih neurona, veruje se, predstavlja ključni mehanizam produženog plastičnog delovanja tSJS, budući da blokada N-metil-D-aspartatnih receptora redukuje efekat ove stimulacije (*Liebetanz i sar., 2002*). Međutim, pored ovog lokalnog efekta tSJS poseduje, takođe, i “udaljene” efekte kojima ova



stimulacija interferira sa funkcionalnom povezanošću moždanih regiona, sinhronizacijom i oscilatornim aktivnostima mreža kortikalnih i subkortikalnih neurona (*Polanía i sar., 2011*), ali i promenama membranskog potencijala neurona u mirovanju, i to ne isključivo na nivou sinapse, već i uzduž čitavog aksona, što predstavlja ne-sinaptički mehanizam delovanja, koji verovatno dodatno doprinosi trajanju naknadnih efekata stimulacije (*Ardolino i sar., 2005*).

U dosadašnjim istraživanjima, protokoli NIKS primenjivani su u različitim fazama bolesti, od veoma ranih akutnih faza (*Khedr i sar., 2005; Khedr i sar., 2009; Khedr i sar., 2010; Liepert i sar., 2007; Chang i sar., 2010; Kim i sar., 2010; Hesse i sar., 2011; Sasaki i sar., 2011; Conforto i sar., 2012*), preko subakutnih (*Fusco i sar., 2014; Heese i sar., 2011; Khedr i sar., 2013; Kim i sar., 2010*) do hronične faze (*Bolognini i sar., 2011; Celnik i sar., 200; Geroian i sar., 2011; i sar., 2011; Lefebvre i sar., 2011; Lefebvre i sar., 2015; Lindenbergh i sar., 2011; Nair i sar., 2010; Wu i sar., 2010; Zimmerman i sar., 2012; Mortensen i sar., 2015; Rocha i sar., 2015*).

Takođe je neophodno precizno definisati pojedine faze oporavka, pa se često primenjuje stratifikacija koja definiše hiperakutni MU – prvih 6 časova; akutni: 6–24 časa; subakutni: 24 časa do 6 nedelja; hronični – više od 6 nedelja (*Bahn i sar., 1996*).

Navedene činjenice, takođe doprinose poteškoćama u interpretiranju rezultata efekata tretmana, koji izvesno ne mogu biti generalizovani. Za sada je ipak relativno mali broj ispitanika podvrgnutih NIKS protokolima da bi se meta-analizama moglo utvrditi efikasnost pojedinih oblika tretmana u odnosu na fazu oporavka (akutni vs. hronični). Meta-analiza koja se bavila efektima dvadeset i jedne randomizovane i kontrolisane kliničke studije primene tSJS u pospešivanju motornog učenja kod osoba nakon MU izdvojila je samo dve koje su sprovedene u akutnoj fazi bolesti, a na tako ograničenom uzorku pacijenata efekat intervencije nije poređen. Ovo je nalaz koji stoji u suprotnosti sa povoljnim (subakutna faza oporavka), a ponekad čak i robustnim (hronična faza oporavka od MU) efektima intervencije (*Kang i sar., 2015*).

Međutim, postoji ipak čitav niz pretpostavki i nalaza, koje nas *a priori* opredeljuju da ove faze razlikujemo. Naime, pretpostavlja se posebno značajna uloga blokade glutamatnih receptora NMDA tipa, u prevenciji smrti neurona u zoni penumbre, tokom

akutne faze neposredno nakon MU. Stoga je verovatno da je prekomerna aktivacija NMDA tipa receptora štetna u akutnoj fazi, a nasuprot tome u kasnijim fazama aktivacija bi mogla da bude upravo suštinski značajna za oporavak (*Lo i sar., 2008*). Budući da se efekti i tSJS i rTMS/rTMS-PTR, pretpostavlja, ostvaruju upravo putem aktivacije NMDA receptora, odnosno izmena u odnosima glutamatergičkih i GABAergičkih intrakortikalnih mreža neurona, neophodno je potrebno povući liniju koji je to trenutak kada ovi mehanizmi trebaju biti suprimirani, a kada podstaknuti. Razmišljajući u ovom pravcu, u akutnoj fazi posle MU trebalo bi iznad oštećene hemisfere primeniti rTMS niske frekvencije ili katodni tSJSJ, dok bi u kasnijoj fazi primenjivali na istoj poziciji rTMS visoke frekvencije ili anodni tSJS.

Nadalje, sam karakter prirodnog toka oporavka motornih funkcija pokazuje izvesnu krivu. Najveći stepen oporavka dešava se u prvih trideset dana, premda kod umereno teških i teških MU proces oporavka može biti produžen i na 3 do 6 meseci (*Duncan i sar., 2000*). U suprotnosti sa ovim stavom da hronični pacijenti sa motornim deficitom posle MU predstavljaju najznačajniju ciljnu grupu u ovoj kategoriji istraživanja, bilo bi gledište prema kojem je subakutna faza upravo ona u kojoj se najaktivnije dešavaju procesi oporavka, pa bi stoga i efekti stimulacije mogli biti posebno značajni. Upravo u toku subakutne faze rehabilitacioni tretman i pruža najveće efekte (*Kwakkel i sar., 2003*).

Ukoliko se razmatraju protokoli NIKS koji nad ciljnim regionom motorne kore proizvode promene nadražljivosti kod hroničnog motornog deficita kao posledice MU, neophodno je, pored različitosti samih protokola, kao polaznu osnovu definisati:

- a) lokaciju infarkta mozga (kortikalni nasuprot subkortikalnima)
- b) mere ishoda tretmana kojima se određuje uspešnost intervencije;
- c) podgrupe pacijenata u odnosu na stepen slabosti (blagi deficit – srednje teški - veoma teški);
- d) vrstu motornog treninga;
- e) vreme izvođenja motornog treninga (u odnosu na stimulaciju).
- f) broj ponavljanih sesija u danima
- g) dužinu trajanja efekta

h) intenzitet stimulacije (ostati u okviru bezbedonosnih kriterijuma primene tehnika, ali i razumevanja fizioloških mehanizama indukcije plasticiteta – „više nije uvek i bolje“)

Imajući u vidu istraživanja funkcionalne povezanosti homolognih areala mozga sugerisano je postojanje kontinuirane i uzajamne recipročne inhibicije, čime se aktivnost moždanih hemisfera održava pod stalnom uzajamnom kontrolom (“ravnotežnom”). Iz ovih nalaza, kao grubi okvir međusobnih odnosa nastao je tzv. model interhemisferičke kompeticije, kojim se pokušava načelno objasniti kakvi su uzajamni uticaji oštećene i zdrave hemisphere nakon MU. U skladu s tim, pretpostavljeno je da transkalozalne projekcije poreklom iz oštećenog regiona (npr. motorne kore) slabe inhibiciju kontralateralnog homolognog areala, dok u isto vreme inhibicija iz pravca zdrave hemisphere “pojačava” svoj uticaj prema oštećenoj. Ovim putem nastaje svojevrsna maladaptivna aktivacija neurona kao posledica MU, uzrokujući neravnotežu interhemisferičke inhibicije (IHI) (*Murase i sar., 2004, Duque i sar., 2005*).

Posebno intrigantan nalaz u dosadašnjim studijama evolucije oporavka nakon MU, odnosi se na obostranu aktivaciju motornih regiona moždane kore, pri pokušaju izvođenja motornog zadatka oštećenom/hendikepiranom rukom. Suprotno tome, kod zdravih osoba, ili kod tih istih bolesnika, ali u slučajevima kada su aktivirali isključivo zdravu (neoštećenu) ruku, zabeležena je na PET i fMRI isključivo aktivacija kontralateralnih motornih regiona moždane kore (*Buteficsh i sar. 2005; Nowak i sar., 2008*). Ovakav sled događaja, smatra se, ometa procese oporavka, tako da je pretpostavljeno da ravnoteža uzajamne inhibicije između homolognih areala dvaju hemisfera, omogućava plastičnu reorganizaciju moždane kore u regionu oštećenja. Uticaj na stepen ove vrste transkalozalne inhibicije moguće je ostvariti na dva načina: bilo jačanjem/porastom nadražljivosti oštećene hemisfere – jačanje IHI u smeru kontralateralne hemisfere, ili sniženjem nadražljivosti neoštećene (zdrave) hemisfere – slabljenje IHI u smeru oštećene hemisfere (*Rossini i sar., 2003*).

Dosadašnja istraživanja su pokazala da inhibitorni protokol primenom rTMS niske frekvencije (rTMSNF) iznad zdrave hemisfere upravo snižava nadražljivost u tom regionu, a pored toga i poboljšava motornu funkciju paretične šake pacijenata nakon

MU. Istraživanje sprovedeno na deset pacijenata, koji su MU pretrpeli unazad godinu dana, pokazalo je da primena pojedinačne sesije od 600 pulseva rTMSNF (frekvencije od 1 Hz, intenziteta stimulacije u nivou praga motornog podražaja) iznad zdrave hemisfere dovodi do značajnog skraćenja reakcionog vremena pri testiranju “jednostavnog” i “izbornog” reakcionog vremena, ali ne i testa dobovanja prstima (*finger tapping*). (Mansur i sar., 2006). Ovi nalazi ukazuju na efekte specifične i za zadatke i za lokaciju, pretpostavljajući aktivaciju neuronskih petlji motornog sistema. Suprotno ovom, naizmenična primena kratkih serija (ukupno 8) rTMSVF (frekvencije od 10 Hz, intenziteta stimulacije 80% u odnosu na prag motornog podražaja; ukupno 160 pulseva) iznad oštećene hemisfere, sa izvođenjem složenog motornog zadatka angažovanjem prstiju paretične šake u trajanju od po 40 sekundi (takođe ponovljeno u 8 blokova) vodila je porastu kortikospinalne nadražljivosti i poboljšanom usvajanju nove motorne veštine (Kim i sar., 2006).

Zasnovano na ovom modelu, sproveden je niz kliničkih studija u kojima je sprovedena stimulacija ledirane hemisfere facilitatornim protokolima, primenom rTMS visoke frekvencije, intermitentne rTMS-PTR (*theta-burst stimulation, TBS*) ili anodne tSJS. U studijama ovog tipa, pokazano je takođe da primena rTMS niske frekvencije iznad primarne motorne kore zdrave hemisfere može redukovati stepen transkalozalne inhibicije u pravcu ka zdravoj hemisferi (Takeuchi i sar., 2005), te da je smanjenje ove vrste inhibicije u inverznom odnosu prema stepenu oporavka motorne funkcije slabije ruke (Pal i sar., 2005). Ovim smanjenjem IH inhibicije, smatra se, rapidno se uklanjaju funkcionalno latentne inhibitorne veze između neurona smeštenih u neposrednoj blizini lezije, koji mogu predstavljati osnov kortikalne reorganizacije (Chen i sar., 2002).

Ipak ostavlja se mogućnost da, pored ovog transkalozalnog efekta u procesima oporavka nakon MU, doprinos ostvaruje i premotorni dorzalni korteks oštećene hemisfere (Ward i sar., 2004; Fridman i sar., 2004), na koji bi se takođe moglo uticati bilo primenom facilitatorne NIKS iznad oštećene, ili inhibitorne NIKS iznad neoštećene hemisfere. Dorzalna premotorna kora se razmatra u organizaciji i izboru izlaznih informacija iz motornog sistema, tako da putem svojih izrazito bogatih veza sa primarnom motornom korom može predstavljati značajan doprinos oporavku motorne funkcije nakon MU (Fridman i sar., 2004). Takođe mora se imati u vidu veličina i lokalizacija elektroda u

studijama u kojima je primenjivan tSJS, budući da je realna mogućnost da se stimulacija ne sprovodi isključivo u predelu primarne motorne kore, već da se zahvata i premotorni korteks i primarna senzorna kortikalna polja (*Schlaug i sar., 2008*). Istraživanja u kojima su se uz pomoć neurovizuelizacionih (*neuroimaging*) studija pratile reorganizacione promene tokom procesa uspešnog oporavka kod pojedinih pacijenata pokazala su da je ovaj ishod bio povezan sa re-aktiviranjem ili posebno naglašenim aktiviranjem neoštećenih neuronskih mreža senzori-motornog i premotoronog korteksa oštećene hemisfere, što se dešavalo uporedo sa aktivacijom kontra-lezionalnih motornih regiona (*Calautti & Baron, 2003; Cramer i sar., 2002; Loubinoux i sar., 2003; Nair i sar., 2007*). Drugim rečima protokoli NIKS stvaraju/pripremaju permisivnu sredinu za reorganizaciju moždane kore kao odgovor na motorni trening. Mehanizmi kojima se ovo ostvaruje obuhvataju promene nadražljivosti motorne kore, u smislu ushodne regulacije čime se otvaraju mogućnosti aktivacije dugoročne potencijacije i modifikuje se prijemčivost primarne motorne kore na dolazeće neuralne signale poreklom iz drugih kortikalnih areala (*Ackerley i sar., 2013*). Naposljetku, potrebno je imati u vidu da pored lokalnih promena ekscitabilnosti regiona koji se stimuliše, primena NIKS protokola ostvaruje i tzv udaljene efekte, kao što su pokazale studije sa PET, nakon primene tSJS (*Lang i sar., 2005*).

Plastična reorganizacija moždane kore moguća je u kontekstu uvećanja nadražljivosti pojedinog regiona, što podstiče stimulacija fokusiranim magnetnim ili električnim poljem jednosmerne struje. Ipak ova poređenja su kompleksna, posebno imajući u vidu činjenice da struje indukovane u mozgu primenom ovih dvaju tehnika se mogu razlikovati po mnogo čemu, a studije modeliranja efekata, uprkos činjenici da se sprovode već oko deset godina, i dalje nisu od velike pomoći (*Wagner i sar., 2006*). Nasuprot tome, zajednička svojstva koja ih povezuju odnose se na saznanja vezana za bidirekcionu modulaciju nadražljivosti moždane kore, što u oba slučaja, a već nakon pojedinačne sesije može trajati čak do 90 minuta (*Nitsche and Paulus, 2000, 2001; Fitzgerald i sar., 2006*).

Tako primena inhibitornog protokola primenom rTMS niske frekvencije iznad neoštećene hemisfere kod pacijenata nakon MU pokazala se efikasnom za supresiju interhemisferičke inhibicije (ostvarene putem transkalozalnih vlakana) usmerene od

strane neoštećenog ka infarciranom korteksu (Takeuchi i sar., 2002), kao i posrednom povećanju nadražljivosti te iste hemisfere (Fregni i sar., 2006). U istom smislu, ushodna regulacije ekscitabilnosti moguća je ukoliko se facilitatorni protokol poput rTMS visoke frekvencije primeni na oštećenu hemisferu, što je pokazano u studiji u kojoj je pojedinačna sesija intermitentnog TBS dovela do prolaznog poboljšanja motornih performansi (Talleli i sar., 2007). U studijama gde je primenjivana tSJS, pokušano je sa obe vrste stimulacije; katodnom stimulacijom se pokušavalo redukovati interhemisferičku inhibiciju iz pravca neoštećene hemisfere (Nair i sar., 2011), ili se uz pomoć anodne tSJS nameravalo sprovesti facilitaciju oštećene (Ochi i sar., 2013; Vianna i sar., 2014). Uporedo sa izveštajima o kliničkim efektima ovih studija sprovedene su i studije modeliranja električnog polja u nehomogenom mediju glave, ukazujući na oprez u vezi stimulacije oštećene hemisfere gde bi distribucija polja bila slabije predvidiva, posebno u slučajevima kada MU zahvata i strukture moždane kore (kortikalni moždani udar) (Wagner i sar., 2007).

Međutim, primenom rTMS, a još više sa tSJS, dolazi do aktivacije velikih grupacija neuronskih petlj, na nespecifičan način, što je samo po sebi suboptimalni pristup. Umesto ovog, kombinovanje pojedine vrste motornog treninga sa jednom od metoda NIKS otvara mogućnost usmeravanju plastičnih procesa ka željenom funkcionalnom ishodu (Reis i sar., 2009; Rioult-Pedotti i sar., 2000; Williams i sar., 2010). Na osnovu savremenih saznanja, preovladava mišljenje prema kojem porast nadražljivosti motorne kore predstavlja neophodan preduslov uspešnog motornog učenja (Pascual-Leone i sar., 1999), što je od posebnog značaja za konsolidaciju memorije u ranim fazama učenja (Muelbacher i sar., 2002). Takođe, nekoliko studija se već i pokazalo da kapacitet plastične reorganizacije motorne kore delom zavisi i od prethodne aktivnosti ovog regiona (Iyer i sar., 2003; Ziemann i sar., 2004; Siebner i sar., 2004).

Pored tSJS, u kojoj se primenjuje jedna vrsta polariteta iznad ciljane zone, dok druga elektroda predstavlja referentnu, od 2008. godine šire se primenjuje i tzv. bihemisferička ili dualna stimulacija pri čemu se anoda polaže iznad oštećene hemisfere, a katoda na homolognoj poziciji zdrave hemisfere, sa pretpostavkom istodobnog nastanka ushodne regulacije nadražljivosti oštećene hemisfere i uporedne

nishodne regulacije nadražljivosti zdrave, u skladu sa studijama na zdravim ispitanicima (*Vines i sar., 2008*).

Inicijalne kontrolisane studije bavile su se efektima pojedinačnih sesija, bilo na pokazatelje motornih performansi bolesnika ili na promene nadražljivosti motorne kore. Prva studija ove vrste, kojom je potvrđena validnost principa, uključila je samo šest pacijenata koji su prvi i jedini MU (subkortikalna lokacija) pretrpeli u periodu između 2-11 godina ranije, sa posledičnim motornim hendikepom veoma blagog stepena, izraženim na FMSGE u rasponu između 91-99% maksimalne performanse (*Hummel i sar., 2005*). Ovi pacijenti su bili, prema unakrsnom dizajnu studije podvrgnuti naizmenično, u razmaku od  $10.3 \pm 2.06$  dana, stimulaciji anodnom tSJS (intenzitet 1 mA u trajanju od 20 minuta) ili sham stimulacijom iznad primarne motorne kore zahvaćene hemisfere. Poređenjem testova kontrole finih pokreta šake i ruke u celini, putem Jebsen-Taylor testa, ukupno vreme za slabiju šaku redukovano je za oko  $11.75 \pm 3.61\%$  (odnosno skraćanje vremena potrebnog za izvršenje šest zadataka sa  $43.57 \pm 2.36$  na  $39.72 \pm 2.15$ ). Nasuprot ovim nalazima, u našem istraživanju su rezultati nakon pojedinačne sesije aktivne tSJS u kombinaciji sa motornim treningom popravljani za oko  $12.9\% \pm ??$  (ali sa skraćanjem od  $82.05 \pm 28.85$  na  $71.48 \pm 20.91$ ), dok grupa izložena lažnoj SJS i istom motornim treningom to nije pokazala. Međutim, usled srazmerno malog uzorka i visoke heterogenosti stepena motornog hendikepa ruke nije utvrđena statistički značajna razlika između dve grupe nakon prve sesije.

Vođeni analognim principom, primena facilitatornog rTMS protokola (frekvencija 10 Hz, 8 blokova po 20 stimulusa u nizu, intenziteta 80% nivoa praga motornog podražaja) iznad ledirane hemisfere, udruženo sa motornim treningom koji je obavljen između svakog bloka magnetnih stimulusa, zabeleženo je poboljšanje motorne performanse kod 15 pacijenata (prosečno 16 meseci nakon MU) nakon jedne sesije stimulacije (*Kim i sar., 2006*). Uporedo uz bihevioralne pokazatelje, u ovoj studiji su prikupljani i analizirani elektrofiziološki podaci, pri čemu je praćenjem promena MEP amplituda, kao mere globalne kortiko-motorne ekscitabilnosti, utvrđena i pojačana nadražljivost primarne motorne kore. Iako neuralni mehanizmi koji se vezuju za ovu vrstu plasticiteta zavisnog od upotrebe nisu u potpunosti razjašnjeni, pretpostavlja se da pojačana

kortikalna ekscitabilnost i efikasnost sinaptičke transmisije mehanizmom dugoročne potencijacije, doprinose indukciji plastičnih promena (*Siebner and Rothwell, 2003*).

Obzirom na dizajn našeg istraživanja, najadekvatnije je porediti rezultate sa studijama koje su primenjivale ponavljane sesije NIKS, sa očekivanjem ispoljavanja kumulativnih efekata stimulacije (Tabela 5.). U tom slučaju reč je o kumulativnim dozno-zavisnim efektima, kao što je pokazano u kliničkim studija primene rTMS u tretmanu depresije (*Dell Osso i sar., 2011, Galletly i sar., 2012*). Kako na bihevioralnom planu, tako i u odnosu na modulaciju nivoa nadražljivosti neurona moždane kore, utvrđeno je da ponavljana primena rTMS proizvodi kumulativni porast nadražljivosti (*Baumer i sar., 2003*).

Meta-analiza primene tSJS kod pacijenata nakon MU pokazala je dozno-zavisne efekte na ishod stimulacije, preferirajući viši intenzitet stimulacije (do 2 mA), kao i veću gustinu struje (do 0.09 mA/cm<sup>2</sup>) (*Chhatbar i sar., 2016*). Naime u inicijalnim studijama, u kojima su evaluirani naknadni efekti primene tSJS na ekscitabilnost motornog korteksa primenjivani su relativno niski intenziteti stimulacije (current density 0.28 A/m<sup>2</sup>) koji su ipak dovodili do efekta depolarizacije i hiperpolarizacije (*Priori i sar., 1998; Nitsche i sar., 2000*). Međutim naredne studije koje su produžavale trajanje, čak do 30 minuta (*Ohn i sar., 2008*) ili intenzitet stimulacije, sa 1 na 2 mA, pokazale su izraženije efekte u smislu pospešenja radne memorije (*Boggio i sar., 2006*). Ovakav pristup sa povišenim intenzitetom uz maksimalno trajanje stimulacije, a u okviru preporučenih okvira bezbednosti (*Poreisz i sar., 2007*), primenjen je i u našoj studiji (intenzitet 2 mA, gustina 0.08 mA/cm<sup>2</sup>), a što ide u prilog ovom konceptu. Ipak ostaje još uvek mogućnost da doza nasuprot ciljnom efektu ne pokazuje linearnu zavisnost, kao i da ostali parametri stimulacije ostvaruju doprinos ovom „osnovnom“ efektu. Ono što jeste poznato je da povećanje gustine struje (*current density*) povećava dubinu električnog polja, aktivirajući različite populacije neurona (*Wagner i sar., 2007*).

Samo trajanje stimulacije je takođe od značaja, budući da veoma kratke aplikacije (mereno sekundama ili u trajanju od par minuta) bilo anodnog ili katodnog tDCS ostvaruju isključivo promene ekscitabilnosti za vreme trajanja stimulacije, ali bez održavanja efekta posle stimulacije, koji su posebno apostrofirani u dizajnu studija poput ove. Tek sesije u trajanju od 10 i više minuta mogu usloviti značajnije naknadne



efekte koji mogu opstati i do sat vremena (*Ardolino i sar., 2005; Nitsche i sar., 2003*). Ipak, nedoumice i dalje postoje, pa tako npr. kada se testirala mogućnost kumulativnih efekata i poredilo 5 ponavljanih sesija dualnog tSJS nasuprot 10 sesija, zabeleženo je da se najveći efekat postigao upravo u prvoj nedelji (*Lindenberg i sar., 2012*), dok je efekat druge nedelje stimulacije bio relativno skroman.

Međutim, uprkos činjenicama da su facilitatorni protokoli NIKS (visoko frekventni rTMS, intermitentni rTMS-PTR/TBS i anodna tSJS) sposobni da arteficijelno ojačaju nadražljivost motorne kore, iz čega se kao mogućnost pretpostavlja jačanje pojedinih sinaptičkih konekcija- proces poznat kao brzo Hebovo učenje (*Dinse i sar., 1997; Lee i sar., 2003*), sama stimulacija nije dovoljna za sticanje novih motornih veština putem implicitnog učenja (učenja nesvesnih radnji kao vožnja biciklom). Kombinacije stimulativnih tehnika sa nekim od drugih “pokretača” kortikalnog plasticiteta pokazala su dodatne sinergističke mogućnosti, kao što je primena rTMS pospešila plastične promene podstaknute motornim treningom (*Butefisch i sar., 2004*), ali i supresijom aferentnih signala, kao u eksperimentu sa primenom privremenog ishemijskog bloka nerva nadlaktice (*Ziemanni sar., 1998b*). Ipak većina stimulativnih protokola je sparivana sa empirijski poznatom bihevioralnom intervencijom – motornim treningom.

Motorni trening, kao jedan od notornih pokretača kortikalnog plasticiteta, istorijski gledano, ima izvanredno značajnu ulogu u procesima oporavka motorne funkcije nakon MU, predstavljajući oblik plasticiteta zavisnog od upotrebe. Mehanizmi koji leže u osnovi ovog procesa proučavani su serijom eksperimenata uz primenu fokalne TMS. Osnovni koncept bio je razumevanje nastanka motorne memorije. U jednoj od prvih studija (*Classen i sar., 1998*), kod zdravih ispitanika primenom pojedinačnih magnetnih pulseva indukovani su pokreti palca koji su bili konzistentni po svom smeru. Potom su ispitanici tokom 30 min uvežbavali pokret palca u smeru suprotnom od onog koji je bio indukovan primenom TMS-a. Nakon toga sa istim TMS-om kao pre, izazvani su pokreti palca u smeru “novonaučenog” pokreta. Ovaj eksperiment je pokazao da specifični trening ostavlja tragove u motornoj kori, odnosno motornu memoriju, koja u sebi sadrži naučeni kinematički obrasci stečene veštine. Primena CNS-aktivnih lekova koji remete nastanak sinaptičkog plasticiteta dalje je doprinela razumevanju mehanizama opisanog fenomena. U tom smislu su korišćeni lorazepam (agens koji ostvaruje efekte

aktivacijom GABA-A receptora i blokira indukciju dugoročne potencijacije; *long-term potentiation*), deksstrometofan (uzrokuje blokadu NMDA tipa glutamatnih receptora neophodnih u procesima dugoročne potencijacije unutar motornog korteksa) i lamotrigin (agensa koji menja otvranje voltažno-zavisnih Na<sup>+</sup> i Ca<sup>2+</sup> kanala ali bez uticaja na indukciju procesa dugoročne potencijacije), koji su dodatno osvetlili mehanizme plasticiteta zavisnog od upotrebe. U okviru istovetne eksperimentalna paradigme sa TMS indukcijom pokreta palca sa specifičnim usmerenjem, a potom uz učenja “suprotnog” pokreta, lorazepam i deksstrometofan su blokirali očekivani efekat, što se nije desilo nakon primene lamotrigina (*Butefisch i sar., 2000*). Ovim rezultatima je sugerisana blokada procesa dugoročne potencijacije, čime su dodatno potkrepljeni dokazi iz eksperimenata na životinjama, iz kojih je već prethodno bilo pretpostavljeno da su aktivacija NMDA tipa receptora ili inhibicija GABA tipa receptora operativni mehanizmi plasticiteta zavisnog od upotrebe. Činjenica da svaki od ključnih pokretača plastične reorganizacije motorne kore ima dodatne mogućnosti modulacije bilo sinergijom ili interferencijom sa drugim mehanizmima, dovela je istraživače na razmišljanje o mogućnosti olakšavanja i poboljšanja procesa kodiranja motorne memorije tokom motornog treninga. Osnov ovog očekivanja nađen je u *in vitro* eksperimentima u kojima je stimulacija kortikalnih aferentnih neurona bila povezana u specifičnoj vremenskoj zavisnosti sa depolarizacijom ciljnog sinaptičkog neurona (*Baranyi i sar., 1991*). Stoga su zdravi dobrovoljci podvrgnuti motornom učenju vremenski “vezanim” sa primenom pojedinačnih TMS pulseva (frekvencija 0.1 Hz) iznad kontralateralne hemisfere, što je vodilo ka produženim efektima plastičnih promena (*Butefisch i sar., 2001*).

Po osnovu izbora vrste motornog treninga, prethodne studije su primenjivale više modela za koje su smatrali da podstiču plasticitet zavisan od upotrebe: fizikalnu/okupacionu terapiju, koja je u pojedinim slučajevima bila standardizovana (*Kakuda i sar., 2012; Ackerley i sar., 2015*) kao i u našoj studiji, ali ponegde i individualizovana (*Fusco i sar., 2014*); specifični trening određenog zadatka (*Nair i sar., 2011; Lindenberg i sar., 2012*); terapija ograničenjem pokreta zdrave ruke (*Bolognini i sar., 2011*); robotom potpomognuti trening ruke (*Hesse i sar., 2007; Edwards i sar., 2009; Ochie i sar., 2013; Giacobbe i sar., 2013*); motorni trening u uslovima virtuelne stvarnosti (*Vianna i sar., 2014; Lee and Chun 2014*). Naime, nakon

samog nastanka motornog deficita kroz vreme se dešava efekat tzv. „naučenog neupotrebljavanja“ slabe ruke, na šta se pokušalo uticati upravo primenom terapije ograničenja pokreta zdravom rukom, sa ciljem što intenzivnijeg korišćenja slabe, gde je potvrđeno da primena ovog tretmana u trajanju od 1-2 nedelje vodi ka trajnim promena sposobnosti korišćenja slabije ruke, ali samo kod pacijenata sa relativno blagim deficitom (*McIntyre i sar., 2012*).

U pogledu primene specifičnih obrazaca motornog treninga, poput intenzivne okupacione terapije ili terapije ograničenjem pokreta zdravom rukom, kao fiziološki mehanizam koji učestvuje u procesima oporavka i na osnovu kojeg se proizvode bihejvioralni efekti jeste aktivacija perilezionalnih areala kod pacijenata u fazi hroničnog MU, što je prikazano i uz pomoć fMRI (*Levy i sar., 2001*), ali i TMS mapiranja (*Liepert i sar., 2000*). Nadalje, potrebno je definisati značenje i potencijalnu upotrebljivost izvesnog efekta motornog treninga, budući da je moguće da uprkos poboljšanju izvođenja specifičnog pokreta koji se prethodno predano uvežbavao, ovaj napredak se ne može „prevesti“ u funkcionalne pokrete koje svakodnevne životne aktivnosti nameću.

Budući da tehnika NIKS, kako je već i ranije navedeno, sama po sebi izolovano ne dovodi do poboljšanja motorne veštine, razumljivo je da se ova tehnika po pravilu kombinuje sa jednim od modela motornog treninga. Međutim, idealno vreme za primenu stimulacije još uvek nije konačno utvrđeno, obzirom da se, barem u slučaju tSJS, stimulacija može sprovoditi kako pre motornog treninga, tako i posle, ali i u samom toku vežbanja. U slučaju rTMS, ova dilema se odnosi isključivo na izbor pre ili posle motornog treninga, budući da aparatura rTMS-a i princip primene to ne dozvoljavaju. Ukoliko se tSJS primenjuje pre samog motornog treninga, govori se o tzv. pripremnom efektu (*priming*); u toku samog sprovođenja vežbi, tSJS bi mogla da bude tehnika koja potencira efekte fizičke aktivnosti; naposljetku, ukoliko se sprovodi nakon treninga, bila bi primenjena kao procedura u cilju pospešivanja konsolidacije motornog učenja. Upotreba anodne tSJS kao pripremne procedure za vežbanje pokazala je povoljne rezultate u nekim studija (*Hummel i sar., 2006; Lefebvre i sar., 2013*), dok se nije pokazala uspešnom u drugim (*Fucsko i sar., 2014; Tanaka i sar., 2011*). Pored

mnogih drugih faktora, to bi se moglo objasniti razlikama u populaciji pacijenata, koje verovatno nisu bile homogene.

Na nivou neurona i sinapsi, ovi efekti primene tSJS proučavani su primenom farmakoloških agenasa koji selektivno blokiraju ili potenciraju pojedine mehanizme modulacije membranske nadražljivosti. Primena selektivnih blokatora natrijumskih kanala (*Carbamazepine*) i kalcijumskih kanala (*Flunarizine*) sprečavali su porast nadražljivosti u toku primene anodne tSJS kod zdravih ispitanika (*Nitsche i sar., 2003*), iz čega je zaključeno da modulacija nadražljivosti kore mozga koja nastaje za vreme tSJS zavisi o promenama mebranske polarizacije, odnosno izmena stanja natrijumskih i kalcijumskih kanala. Suprotno ovom, primena dekstrometorfana, selektivnog antagoniste NMDA tipa glutamatnih receptora, nije dovela do promena nadražljivosti u toku same stimulacije, ali su bili ometeni/sprečeni naknadni efekti (*after-effects*) za koje se veruje da predstavljaju osnovu neuralnog plasticiteta (*Liebetanz i sar., 2002*). Pod ovim se podrazumevaju dugoročni efekti koji obuhvataju i nastanak novih sinapsi, u čemu su od ključnog značaja mehanizmi dugoročne potencijacije i dugoročne depresije. Meta-analiza koja se bavila efektima tSJS nakon MU i ishodima motornog učenja, kao posebnu varijablu modulacije efekta izdvojila je konkretno vreme primene stimulacije u odnosu na trening, poredeći randomizovane kontrolisane studije koje su primenjivale motorni trening tokom same stimulacije (tzv. *on-line training*) nasuprot stimulaciji koja je prethodila treningu (*off-line*) (*Kang i sar., 2015*). U studiji koja je primenjivala robotom potpomognuti trening motornog deficita šake, poređenjem sve tri mogućnosti (pre, za vreme i posle) i zaključeno je da su najbolji efekti ostvareni ukoliko je stimulacija primenjivana neposredno pre navedene motorne aktivnosti (*Giacobbe i sar., 2013*). Isti zaključak, prema kojem se tzv *off-line* režim vežbanja, dakle rTMS niske frekvencije od 1 Hz (ukupno 1500 stimulusa/dnevno, pri intenzitetu stimulacije od 90% praga motornog podražaja) kroz 10 ponavljanih sesija u uzastopnim danima, pokazao uspešnijim od stimulacije koja bi usledila nakon sprovođenja fizikalne terapije (u cilju eventualne konsolidacije motorne memorije)?, i to iskazujući se na motornoj veštini, ali i snazi stiska, kroz period praćenja do šest meseci (*Avenanti i sar., 2012*). S druge strane postoje iskustva i drugih istraživačkih grupa, koje tvrde suprotno (*Stagg i sar., 2011*). Takođe, u svim ovim situacijama kombinovane primene, potrebno je imati na umu da i ukoliko se neki princip smatra vežbanjem “za vreme stimulacije“, ipak je reč o izvesnoj

kombinaciji *on-* i *off-line* efekata, budući da stimulacija po pravilu traje značajno kraće od motornog treninga. Na taj način pacijenti koji se podvrgavaju stimulaciji u toku treninga u suštini kumuliraju i akutne efekte stimulacije, kao i naknadne efekte, budući da nastavljaju da vežbaju i po okončanju pojedinačne sesije tSJS. Ipak pored ovog treba imati na umu i zapažanja iz pominjane meta-analitičke studije u kojoj se navodi da je prosečno trajanje motornog treninga u slučaju kada se sprovodi uporedno sa tSJS iznosilo prosečno 29.5 minuta ( $\pm 54.1$ ), za razliku od motornog treninga koji bi usledio nakon sesije tSJS, a koji je prosečno trajao čak četiri puta duže ( $114.1 \pm 151.8$  minuta).

Jedna od prvih randomizovanih kontrolnih studija primenom visokofrekventnog rTMS (20 Hz, intenziteta 90% praga motornog podražaja, 2000 pulseva dnevno) sprovedena je u trajanju stimulacije od dve nedelje (uz vikend pauze), za koje vreme su pacijenti sprovodili i tzv. terapiju ograničenjem pokreta zdrave strane, koja je završila neuspehom u smislu kliničkih efekata studije (*Malcolm i sar., 2007*). Međutim razvojem tehnologije, nastojalo se uvođenje rehabilitacionih tehnika koje u isto vreme zadržavaju visok stepen pažnje pacijenata. Na taj način grupa brazilskih autora pokušala je sparivanje tSJS sa *Wii-gaming* tehnologijom, igranja računarskih igara u virtuelnom prostoru (*virtual reality*), tri dana nedeljno, tokom 5 uzastopnih nedelja (ukupno 15 sesija). Anodna tSJS u ovoj studiji sprovedena je intenzitetom od 2 mA u trajanju od 13 minuta, elektrodama površine od 35 cm<sup>2</sup>, što je obezbeđivalo gustinu struje od 0.06 mA/cm<sup>2</sup>, odnosno ukupni naboj (*total charge*) 6.5 mAh. U odnosu na ovu studiju poređenja sa našim istraživanjem su višestruka; pre svega motorni trening je u obe studije sproveden neposredno nakon stimulacije, ali gustina struje (određena izborom veličine elektroda, intenzitetom i trajanjem pojedinačne sesije anodne tSJS) bila je veća u našoj studiji (0.08 mA/cm<sup>2</sup>), dok je ukupni naboj tek neznatno različit, budući da je brazilaska studija imala veći broj sesija. Međutim, ista ova studija nije pokazala prednost u ispitanika koji su bili podvrgnuti anodnom tSJS nasuprot lažne (*sham*), suprotno očekivanjima. Drugim rečima, priprema sa tSJS za VR trening nije pojačala pozitivne efekte samog vežbanja. Međutim, kada se detaljnije analiziraju bihejvioralni podaci, može se sagledati da je primarna mera ishoda ove studije bila Fugl-Meyer skala funkcionalnosti gornjih ekstremiteta koja je primenjivana i u našem istraživanju, ali kao sekundarna mera ishoda. U pogledu ove skale poznato je odsustvo senzitivnosti (efekat plafona; engl. *ceiling effect*) na promene u grupi pacijenata sa relativno blagim

posledicama hroničnog MU (*Gladstone i sar., 2002*). Naime u brazilskoj studiji, stepen motornog poremećaja iskazan prema Fugl-Meyer-u iznosio je  $41.3 \pm 16.2$  poena u eksperimentalnoj grupi, a  $39.2 \pm 17.6$  u kontrolnoj, što je neznatno niže u poredjenju sa našim ispitanicima (prosek u eksperimentalnoj  $47.2 \pm 7.1$ , a u kontrolnoj grupi  $50.9 \pm 5.2$ ). Pored navedenih metodologija, sve češće se u oporavku motornih sekvela posle MU upotrebljava robotom potpomognut trening ruke (*Kwakkel i sar., 2008*), koji je na taj način primenjivan i u kombinaciji sa anodnim tSJS iznad ledirane hemisfere, odnosno katodnom tSJS iznad neoštećene hemisfere, tokom 5 uzastopnih dana u studiji prema unakrsnom dizajnu (*Ochi i sar., 2013*). Ovi pacijenti su imali, za razliku od većine prethodno opisanih u drugim istraživanjima, umereno težak stepen motornog poremećaja i pokazali minimalno poboljšanje na skali prema Fugl-Meyer-u. Svakako nije iznenađenje da skala prema Fugl-Meyer-u za gornje ekstremitete ne predstavlja optimalni izbor za procenu finih ili kompleksnih pokreta, ili koordinaciju ruke/šake, obzirom da procenjuju samo grube pokrete gornjeg ekstremiteta.

Razmatrajući značenje karaktera, odnosno lokalizacije infarkta mozga, u ovoj studiji smo se opredelili za subkortikalne lezije, dok su kortikalna oštećenja predstavljala kriterijum isključenja. U ovom trenutku ovakav izbor predstavlja i stav većine istraživača, budući da je poređenjem efekata stimulacije u studijama u kojima su primenjivani bilo rTMS ili tSJS, utvrđena značajno veća efikasnost ukoliko su pacijenti pretrpeli subkortikalni moždani udar nasuprot grupa ispitanika sa mešovitim lokalizacijama (*Adeyemo i sar., 2012; Khedr i sar., 2005; Kim i sar., 2006a; Kim et al 2006b*). Naime, ovo je u skladu sa pretpostavkama da je suštinski mehanizam kojim NIKS ostvaruju povoljne efekte, neuralna plastičnost za koju je neophodna očuvanost kortikalnih neurona, što je upravo model subkortikalnog MU. Jedna od studija koja je neposredno ispitivala efekte rTMS visoke frekvencije (10 Hz, intenzitet stimulacije u nivou 80% praga motornog podražaja) u projekciji primarne motorne kore infarcirane hemisphere, poredila je šesnaest pacijenata sa subkortikalnim infarktima u irigacionom području srednje velikomoždane arterije i trinaest pacijenata sa infarktima koji su zahvatali i subkortikalne i kortikalne lokalizacije, pre svega primarne i sekundarne areale senzori-motornog korteksa (*Ameli i sar., 2009*). Kod pacijenata koji su imali i kortikalni infarkt pokazano je da je rTMS čak doveo do još izraženijeg maladaptivnog obrasca bilateralne neuronalne aktivacije pri pokušaju vršenja motornog zadatka

paretičnom rukom, iz čega proizilazi zaključak da rTMS visoke frekvencije ne treba primenjivati nad oštećenom stranom u pacijenata sa kortikalnim lezijama. Slična distinkcija je prikazana i kroz rezultate studije pacijenata, ali u subakutnoj fazi MU, kod kojih kojih je tokom 6 nedelja primenjeno ukupno 30 sesija anodnog tDCS (intenzitet 1.5 mA), u kombinaciji sa vežbanjem uz asistenciju robota, trajanja od po 20 minuta dnevno (*Hesse i sar., 2007*). Funkcija ruke, merena Fugl Meyer-ovom skalom, poboljšala se kod 3 od 10 pacijenata, od kojih su 2 imala subkortikalni infarkt, a preostalih sedam kod kojih nije zabeleženo poboljšanje imali su kortikalni infarkt. U studiji sa četrnaest ispitanika u fazi hroničnog MU, gde je primenjivan tokom 5 dana uzastopno katodni tSJS u kombinaciji sa okupacionom terapijom (trajanje od 60 min), lokalizacija infarkta mozga bila je mešovita u pacijenata tretiranih aktivnom stimulacijom (5 sa kortiko-subkortikalnim lezijama i 2 sa isključivo subkortikalnim), pri čemu je zabeleženo poboljšanje obima pokreta za oko 13.3%, odnosno 4.4 jedinice na Fugl-Meyer-ovoj skali (*Nair i sar., 2011*).

Pored činjenice da su u našu studiju uključeni isključivo pacijenti nakon prvog sa subkortikalnim infarktom mozga, boljoj homogenosti uzorka doprinela je činjenica da je kod svih pacijenata u pitanju bila ishemijska etiologija MU. Ipak treba sa oprezom prihvatiti izvesno pojednostavljenje tumačenja u smislu podela između kortikalnih i subkortikalnih infarkta mozga budući da iznos ukupnog oštećenja motorne kore i pripadajućih kortikospinalnih projekcija, najverovatnije ništa manje može predstavljati ključni faktor koji ometa efekte primenjenih stimulacija u navedenim studijama. Da je ova tvrdnja moguća govore i studije u kojima je prisustvo/odsustvo motornih evociranih potencijala nakon MU (*Stinear i sar., 2007*), odnosno stepena strukturalnog integriteta kortikospinalnih projekcija procenjivan uz pomoć MRI i tehnike *diffusion tensor imaging* (*Rapisarda i sar., 1996*). U ovakvim „neuspešnim“ slučajevima primene NIKS kod pacijenata nakon MU, oštećenje funkcionalnog integriteta kortikospinalnog trakta bilo je u korelaciji sa veličinom i proširenošću neuralne aktivacije, odnosno aktiviranja maladaptivnog obrasca ponašanja, pri pokušaju izvođenja pokreta slabom rukom, u posteriornom delu primarne motorne kore oštećene strane, anteriornom predelu M1 zdrave hemisfere, premotornom korteksu obe hemisfere, suplementarnoj motornoj areji, dorzolateralnom prefrontalnom korteksu kao i gornjem cingulatnom sulkusu zdrave hemisfere.

Ukoliko se pokušavaju porediti efekti tretmana između sličnih studija, neophodno je analizirati karakter motornog deficita. U pogledu izbora mera ishoda, dosadašnja istraživanja su upotrebljavala veoma široki spektar instrumenata procene, čime su procenjeni razni aspekti motornih funkcija i oštećenja.

Tako je pojedinačna sesija rTMS niske frekvencije primenjena nad zdravom hemisferom (u trajanju od 25 minuta, ukupno 1500 pulseva) popravila brzinu izvođenja pokreta „hvata pincetom“ (*pinch grip*) (Takeuchi i sar., 2005). Međutim, ista frekvencija sa znatno manjim brojem ponavljanja (600 pulseva) skratila je jednostavno i složeno reakciono vreme (Mansur i sar., 2005), da bi uzastopno ponavljane stimulacije tokom nekoliko dana (25 min/dnevno po 1500 pulseva, tokom 10 dana) uvećalo efekte fizikalne terapije kod pacijenata u hroničnoj fazi MU (Avenanti i sar., 2012). Ipak kao najvažniji aspekti motorne funkcije nameću se veština (*dexterity*) i snaga, što je, pored spasticiteta, u većini studija i upotrebljavano kao mere primarnog ishoda tretmana.

Između primenjivanih mera ishoda motorne veštine, u studijama sa primenom NIKS, najčešće je primenjivana skala procene funkcionalnosti gornjih ekstremiteta po Fugl-Meyer-u, a nešto ređe test evaluacije finih funkcija šake prema Jebsen-Taylor-u. Skala po Fugl-Meyer-u, originalno objavljena 1975. godine, smatra se kao specifični i kvantitativni metod evaluacije stepena i toka oporavka nakon hemiplegije, i ima maksimalnih 66 poena za gornje ekstremitete i raspon od 0-2 za svaku pojedinačnu funkciju. Međutim, za ovu skalu je poznato da kod pacijenata sa hroničnim sekvelama MU, a lakšim stepenom deficita u motornoj domeni, nije dovoljno osetljiva, već dolazi do efekta zasićenja (ili „plafona“; engl. *ceiling effect*) (Gladstone i sar., 2002), što se već pokazalo kao ograničenje u pojedinim studijama (Viana i sar., 2014). S druge strane, u kategoriji motornog deficita između 28 i 50 poena na skali, procenjeno je da se klinički relevantnim razlikama (bez obzira na eventualnu značajnost statističkih razlika na nivou grupe) mogu smatrati vrednosti između 4.25 i 7.25 poena (Page i sar., 2012).

Nasuprot tome, mJT test funkcije šake je pokazao visoku validnost i pouzdanost (Hackel i sar., 1992), a smatrali smo ga posebno pogodnim za evaluaciju efekta eksperimentalnog tretmana, budući da podtestovi mJT oponašaju niz aktivnosti dnevnog života (videti odeljak *Metode*), koje zahtevaju veštinu hvata i pokreta šakom. Pored toga, upravo ovi pokreti sprovode se putem brzosprovodnih kortiko-spinalnih



projekcija, koje potiču upravo iz primarne motorne kore (*Jancke et al., 2004*). U isto vreme ovaj test pružao je mogućnost i definisanja izvesnog proksimalno-distalnog gradijenta. Iz navedenih razloga, mJT test je definisan kao primarna mera ishoda u našem istraživanju, a Fugl-Meyer skor kao sekundarni, pre svega u cilju mogućnosti poređenja sa drugim studijama koje su primenjivale slične obrasce intervencije.

Potrebno je naglasiti i da su efekti kombinovane intervencije primenom tSJS i intenzivnog motornog treninga u našem istraživanju doveli do poboljšanja inicijalnih rezultata za 20-25% na mJT testu?, što je relevantno malo/puno?, budući da već sami protokoli intenzivnog vežbanja u kasnim fazama oporavka mogu dovesti i do 10% poboljšanja (*van der Lee i sar., 1999*). Stoga efekti tretmana ispod ovih koje smo mi utvrdili graniče se sa tipom II greške. U interpretaciji rezultata treba imati na umu da ukoliko su ciljna grupa istraživanja pacijenti sa blagim do umerenim stepenom motornog deficita, izostanak znatnijeg terapijskog efekta, kao što je upravo pokazano u pojedinim studijama (*Talleli i sar., 2012; Malcolm i sar., 2007*), može proizaći iz tzv. efekta platoa (*ceiling effect*).

Pored ovakvog načina evaluacije motorne veštine, procenjivane su i promene snage stiska šake, iako su prethodna istraživanja koja su se bavila proučavanjem toka i ishoda motornog oporavka utvrdila divergenciju ova dva aspekta motorne funkcije, posmatrajući ih zato kao dva nezavisna obrasca disfunkcije nakon MU (*Noskin i sar., 2008*). Ovo se pokazalo tačnim u studijama primene rTMS niske frekvencije iznad neoštećene hemisfere u akutnoj fazi moždanog udara, kada je zabeleženo poboljšanje motorne veštine, ali ne i snage (*Liepert i sar., 2007*). Stoga su i naša očekivanja bila usmerena prema većoj mogućnosti oporavka motorne veštine, a što je uticalo da motorna veština bude izabrana kao primarna mera ishoda ove studije, dok je poboljšanje snage stiska šake predstavljalo sekundarni ishod. Na kraju su naši rezultati to i potvrdili, pa je u skladu sa prethodnim studijama i ovde zapažena tzv disocijacija preciznosti i snage, a što dalje potvrđuje značaj specifičnosti primenjenog tretmana. U istraživanju kod pacijenata sa subakutnim MU, u kojem su primenjivane pojedinačne sesije anodnog tSJS (intenzitet stimulacije 1.5 mA, trajanja 15 min, gustina struje 0.043 mA/cm<sup>2</sup>), zabeležena su značajna poboljšanja veštine šake (mereno uz pomoć "9-hole peg" testa), bez značajnog poboljšanja snage pri hvatu pincete ili stiskom šake (*Fusco i sar., 2014*).

Iz svega ovog rađaju se dileme da li je za generisanje snažnijeg stiska paretične šake ustvari potrebna očuvanost većeg broja neuralnih elemenata, odnosno da li se motorna veština i spretnost „lakše“ oporavljaju na osnovi regrutovanja dodatnih neuronalnih projekcija, a ne nužno i isključivo oporavkom prvobitno oštećenih.

Sumarno razmatrajući, ova studija je sprovedena prema veoma preciznim metodološkim smernicama sa namerom pouzdane definicije vrednosti ovog koncepta sinergije intenzivnog motornog treninga i plasticiteta podstaknutog stimulacijom. Međutim, neophodno je naglasiti i ograničenja značenja ovih rezultata. Pre svega, reč je o studiji rađenoj u samo jednom centru sa visokim stepenom ekspertize kada je u pitanju primena NIKS, što da bi se primenilo na drugim mestima zahteva dodatnu obuku. Nadalje, etiologija MU ograničena je isključivo na pacijente sa ishemijskim oblikom MU, čime se podaci ne mogu generalizovati i na osobe koje su pretrpele hemoragički oblik MU. Nadalje, u studiju su uključivani isključivo pacijenti sa subkortikalnim infarktima mozga, budući da se smatra da se supstrat indukovanih plastičnih promena nalazi upravo u kori velikog mozga. Takođe, vreme praćenja ovih ispitanika iznosilo je svega 30 dana po isteku poslednje stimulacije, mada je pokazano da su efekti i dalje perzistirali kako u smislu statističke značajnosti, tako još važnije i kao klinički relevantni fenomeni. Sva navedena ograničenja imaju za cilj da pobude interesovanje šire stručne i naučne javnosti za jedan od relevantnih istraživačkih problema, koji putem potvrde iznesenih hipoteza nameće veliki broj novih i budućih zadataka.

**Tabela. 5.** Pregled randomizovanih i kontrolisanih kliničkih studija uz primenu NIKS u tretmanu hroničnih motornih sekvela nakon MU karakteristike stimulacije i treninga, mere ishoda.

Autori	Br	metoda	intenzitet	Doza	Trening	Vreme	Funkc.mera	Br.sesija	Ishod	Praćenje	
Malcolm i sar. (2007)	19	VF rTMS	90% PMPm	20 Hz	2000p	TOKZR	N/P	Wolf-ova skala	10	Neg.	
Avenanti i sar. (2012)	30	NF rTMS	90% PMPm	1 Hz	1500p	fiz.th	Off-line	* <i>Motricity index</i> 72-76, mJT	10	Poz	6 mes.
Etoh i sar. (2013)	18	NF rTMS	90% PMPm	1 Hz	240p	RFV	Off-line	46.5	10	Poz.	
Takeuchi i sar. (2009)	30	NF/VF rTMS	90% PMPm	1/10 Hz	2000p	Hvat pincete	Off-line	Ubrzanje pokreta	20	Poz.	1 ned.
Ackerley i sar. (2010)	10	rTMS-PTR i/k	90% PMPa	5/50 Hz	600p	spec. MT	Off-line	ARAT			
Talleli i sar. (2012)	13	i rTMS-PTR	80% PMPa	5/50 Hz	600p	FT	Off-line		10	3 mes.	
Talleli i sar. (2012)	12	k rTMS-PTR	80% PMPa	5/50 Hz	600p	FT	Off-line		10	3 mes.	
Ackerley i sar. (2015)	18	i rTMS-PTR	90% PMPm	5/50 Hz	600p	FT	Off-line	38-40 / ARAT	10	Poz	
Ochi i sar. (2013)	18	a-tSJS	1 mA	10m/35cm <sup>2</sup>	0.29 A/m <sup>2</sup>	Robot	On-line	22.6 ± 15.9	5	Poz.	
Vianna i sar. (2014)	20	a-tSJS	2 mA	13m/35cm <sup>2</sup>	0.57 A/m <sup>2</sup>	Virt.realnost	Off-line	41.3 ± 16.2	15	Neg.	
Ilić i sar. (2016)	26	a-tSJS	2 mA	20m/25 cm <sup>2</sup>	0.80 A/m <sup>2</sup>	OT/45min	Off-line	48.9 ± 6.9	10	Poz.	4 ned.
Nair i sar. (2011)	14	k-tSJS	1 mA	30m	—	OT/PNF/60min	On/off-line	30.1 (±10.4)	5	↑~14%	
Ochi i sar. (2013)	18	k-tSJS	1 mA	10m/35cm <sup>2</sup>	0.29 A/m <sup>2</sup>	Robot	On-line				
Lindenberg i sar. (2010)	20	dualni tSJS	1.5 mA	30m/16.3cm <sup>2</sup>	0.92 A/m <sup>2</sup>	FT/OT	On/off-line	38.9, Wolf-ova	5	↑~21%	1 ned.
Bolognini i sar. (2011)	14	dualni tSJS	2 mA	40m/35cm <sup>2</sup>	0.57 A/m <sup>2</sup>	TOKZR	N/P 4h	29 (8-50)	14		4 ned.
Lindenberg i sar. (2012)	10	dualni tSJS	1.5 mA	30m/16.3cm <sup>2</sup>	0.92 A/m <sup>2</sup>	PT/OT	On/off-line		10	+↑	
Ang i sar. (2015)	19	dualni tSJS	1 mA	20 min	?	Robot	Off-line	34.0 ± 7.9	10	Neg.	

\* VF rTMS – rTMS visokim frekvencijama; NF rTMS – rTMS niskim frekvencijama; rTMS-PTR – rTMS pražnjenjima u teta ritmu, i-intermitetna, k-kontinuirana; a-tSJS – anodna tSJS; k-tSJS – katodna tSJS; PMPm – prag motornog podražaja u mirovanju; PMPm – prag motornog podražaja pri aktivaciji; TOKZR – terapija ograničenjem korištenja zdrave ruke; PFV – ponavljane facilitatorne vežbe; OT – okupaciona terapija; PNF- proprioceptivna neuromišićna facilitacija; ARAT – action research arm test.

## **Zaključci**

---

## 6. Zaključci

1. Primena anodne tSJS iznad primarnog motornog regiona oštećene hemisfere neposredno pre specifičnog motornog treninga dovodi nakon 2 nedelje do funkcionalnog oporavka šake kod pacijenata sa hroničnim motornim deficitom nakon moždanog udara.
2. Postignuti efekat kombinovane primena anodne tSJS i specifičnog motornog treninga zavisi od doze primenjenog tretmana, budući da efekat nije registrovan nakon prvog tretmana, već je za to bilo potrebno 10 tretmana tokom dve nedelje.
3. Postignuti efekat na kraju kombinovane primena anodne tSJS i specifičnog motornog treninga održava se u istom stepenu bar mesec dana po prestanku tretmana.
4. Oporavak funkcija ruke nakon kombinovane primene anodne tSJS i specifičnog motornog treninga pokazuje proksimalno–distalni gradijent tj. tretman je imao veći uticaj na oporavak funkcije šake nego proksimalnih segmenata ruke.
5. Kliničko poboljšanje na kraju tretmana je praćeno indukcijom plastičnih promena u zoni kortikalne motorne reprezentacije oštećene šake.

## **Literatura**

---

- Ackerley SJ, Byblow WD, Barber PA, MacDonald H, McIntyre-Robinson A, Stinear CM (2016). Primed Physical Therapy Enhances Recovery of Upper Limb Function in Chronic Stroke Patients. *Neurorehabil Neural Repair* 30: 339-48.
- Ackerley SJ, Stinear CM, Barber PA, Byblow WD (2013). Priming sensorimotor cortex to enhance task-specific training after subcortical stroke. *Clin Neurophysiol* 125: 1451-8.
- Adeyemo BO, Simis M, Duarte Macea D and Fregni F (2012). Systematic review of parameters of stimulation, clinical trial design characteristics, and motor outcomes in non-invasive brain stimulation in stroke. *Front Psychiatry* 12: 88-92.
- Adkins-Muir DL, Jones TA (2003). Cortical electrical stimulation combined with rehabilitative training: enhanced functional recovery and dendritic plasticity following focal cortical ischemia in rats. *Neurol Res* 25: 780–8.
- Ameli M, Grefkes C, Kemper F, Riegg FP, Rehme AK, Karbe H (2009). Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Ann Neurol* 66, 298–309.
- Anderson JR (2000). *Learning and memory: An Integrated Approach*. (2<sup>nd</sup> Ed.) New York: Wiley.
- Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A (2005). Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol*. 568: 653–63.
- Asanuma H and Rosén I. (1972). Topographical organization of cortical efferent zones projecting to distal fore limb muscles in the monkey. *Experimental Brain Research* 14: 243–56.
- Auer RN, Sutherland GR (2005). Primary intracerebral hemorrhage: pathophysiology. *Can J Neurol Sci* 32: S3–12.

- Avenanti A, Coccia M, Ladavas E, Provinciali L, Ceravolo MG (2012). Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke, a randomized trial. *Neurology* 78: 256–64.
- Bahn, M.M., Oser, A.B., and Cross, D.T. (1996). CT and MRI of stroke. *J Magn Reson Imaging* 6: 833–45.
- Baker AP (1970). Brain stem polarization in the treatment of depression. *S Afr Med J* 18: 473-5.
- Baranyi A, Szente MB, Woody CD (1991). Properties of associative long-lasting potentiation induced by cellular conditioning in the motor cortex of conscious cats. *Neurosci* 42: 321–34.
- Barbay S, Plautz EP, Friel KM, Frost SB, Stowe AM, Dancause N, Wang H, Nudo RJ (2001). Delayed rehabilitative training following a small ischemic infarct in nonhuman primate primary motor cortex (M1). *Soc Neurosci Abstr* 27: 931-4.
- Bard G, Hirschberg GG (1965). Recovery of voluntary motion in upper extremity following hemiplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 46: 567–72.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985). Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* i: 1106–7.
- Basaran A, Emre U, Karadavut KI, Balbaloglu O, Bulmus N (2102). Hand splinting for post- stroke spasticity: a randomized controlled trial. *Top Stroke Rehabil* 19: 329-37.
- Bass-Haugen J, Mathiowetz V, Flinn N (2008). Optimizing motor behavior using the occupational therapy task oriented approach. U: Radomiski MV, Trombly Latham CA (urednici). *Occupational Therapy for Physical Dysfunction*. 6th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2008; 598-617.
- Baumer T, Lange R, Liepert J, Weiller C, Siebner HR, Rothwell JC, Munchau A (2003). Repeated premotor rTMS leads to cumulative plastic changes of motor cortex excitability in humans. *Neuroimage* 20: 550–60.
- Bays PM, Wolpert DM (2007). Computational principles of sensorimotor control that minimize uncertainty and variability. *J Physiol* 578: 387-96.



- Bertrand AM, Mercier C, Bourbonnais D, Desrosiers J, Gravel D (2007). Reliability of maximal static strength measurements of the arms in subjects with hemiparesis. *Clin Rehabil* 21: 248–57.
- Bhardwaj A, Alkayed NJ, Kirsch JR, Hurn PD (2003). Mechanisms of ischemic brain damage. *Curr Cardiol Rep* 5:160–7.
- Bindman Lj, Lippold Oc, Redfearn JW (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* 172: 369-82.
- Bliss T and Lømo T (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol (Lond.)* 232: 331–56.
- Boake C, Noser EA, Ro T (2007). Constraint-induced movement therapy during early stroke rehab. *Neurorehabil. Neural Repair* 21: 14–24.
- Bobath B (1990). *Adult Hemiplegia: Evaluation and Treatment*, (3<sup>rd</sup> Ed.) London: Heinemann Medical Books.
- Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche M, Pascual-Leone A (2006). Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 249: 31–8.
- Bohannon RW, Smith MB (1987). Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 67: 206–7.
- Boissy P, Bourbonnais D, Carlotti MM, Gravel D, Arsenault BA (1999). Maximal grip force in chronic stroke subjects and its relationship to global upper extremity function. *Clin Rehabil* 13: 354–62.
- Boysen G (1971). Cerebral blood flow measurement as a safeguard during carotid endarterectomy. *Stroke* 2:1–10.
- Broeks J, Lankhorst G, Rumping K, Prevo A (1999). The long term outcome of arm function after stroke: results of a follow-up study. *Disability and Rehabilitation* 21: 357–64.
- Broeren J, Claesson L, Goude D, Rydmark M, Sunnerhagen KS (2008). Virtual reality in an activity centre for community dwelling persons with stroke; the possibilities of 3D computer games. *Cerebrovasc Dis* 26: 289–96.

- Brown CE, Aminoltehari K, Erb H, Winship IR, Murphy TH (2009). In vivo voltage sensitive dye imaging in adult mice reveals that somatosensory maps lost to stroke are replaced over weeks by new structural and functional circuits with prolonged modes of activation within both the peri-infarct zone and distant sites. *J Neurosci* 29: 1719-34.
- Buchkremer-Ratzmann I, August M, Hagemann G, Witte OW (1996). Electrophysiological transcortical diaschisis after cortical photothrombosis in rat brain. *Stroke* 27: 1105-9.
- Buonomano DV, Merzenich MM (1998). Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci* 21: 149-86.
- Butefisch C, Hummelsheim H, Denzler P, Mauritz K-H (1995). Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. *J Neuro Sci* 130: 59-68.
- Bütefisch CM, Davis BC, Wise SP, Sawaki L, Kopylev L, Classen J (2000). Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:3661-5.
- Bütefisch CM, Khurana V, Cohen LG (2001). Enhancement of use dependent plasticity through rTMS applied to the motor cortex. *Aktuelle Neurologie* 28: S98.
- Butefisch CM, Khurana V, Kopylev L, Cohen LG (2004). Enhancing encoding of amotor memory in the primary motor cortex by cortical stimulation. *J Neurophysiol* 91: 2110-6.
- Butefisch CM, Netz J, Wessling M, Seitz RJ, Homberg V (2003). Remote changes in cortical excitability after stroke. *Brain* 126: 470-81.
- Butefisch, C.M., Kleiser, R., Müller, K., Wittsack, H.J., Homberg, V. & Seitz, RJ (2005). Recruitment of contralesional motor cortex in stroke patients with recovery of hand function. *Neurology* 64: 1067-9.
- Calautti C, Baron JC (2003). Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. *Stroke* 34: 1553-66.
- Calford MB, Tweedale R (1990). Interhemispheric transfer of plasticity in the cerebral cortex. *Science* 249: 805-7.

- Carmichael ST, Chesselet MF (2002). Synchronous neuronal activity is a signal for axonal sprouting after cortical lesions in the adult. *J Neurosci* 22: 6062–70.
- Carney MW, Cashman MD, Sheffield BF (1970). Polarization in depression. *Br Psychiatry* 117: 474-5.
- Centonze D, Rossi S, Tortiglione A, Picconi B, Prosperetti C, De Chiara V (2007). Synaptic plasticity during recovery from permanent occlusion of the middle cerebral artery. *Neurobiol Dis* 27: 44–53.
- Chang WH, Kim YH, Bang OY, Kim ST, Park YH, and Lee PK (2010). Long-term effects of rTMS on motor recovery inpatients after subacute stroke. *J Rehabil Med* 42: 758–64.
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48: 1398–403.
- Chen R, Cohen LG, Hallett M (2002). Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience* 111:761–73.
- Chhatbar PY, Ramakrishnan V, Kautz S, George MG, Adams RJ, Feng W (2016). Transcranial Direct Current Stimulation Post-Stroke Upper Extremity Motor Recovery Studies Exhibit a Dose–Response Relationship. *Brain Stimulation* 9: 16–26.
- Chhatbar PY, Ramakrishnan V, Kautz S, George MS, Adams RJ, Feng W (2016). Transcranial Direct Current Stimulation Post-Stroke Upper Extremity Motor Recovery Studies Exhibit a Dose-Response Relationship. *Brain Stimul* 9: 16-26.
- Cicinelli P, Pasqualetti P, Zaccagnini M, Traversa R, Oliveri M, Rossini PM (2003). Interhemispheric asymmetries of motor cortex excitability in the postacute stroke stage: a paired-pulse transcranial magnetic stimulation study. *Stroke* 34: 2653–8.
- Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG (1998). Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 79:1117–23.
- Conforto AB, Anjos SM, Saposnik G, Mello EA, Nagaya EM, Santos WJr (2012). Transcranial magnetic stimulation in mild to severe hemiparesis early after

- stroke: a proof of principle and novel approach to improve motor function. *J Neurol* 259: 1399–405.
- Costain R, Redfearn JW, Lippold OC (1964). A controlled trial of the therapeutic effect of polarization of the brain in depressive illness. *Br J Psychiatry* 110:786-99.
- Cramer SC, Mark A, Barquist K, Nhan H, Stegbauer KC (2002). Motor cortex activation is preserved in patients with chronic hemiplegic stroke. *Ann Neurol* 52: 607-16.
- Cumberland Consensus Working Group, Cheeran B, Cohen L, Dobkin B, Ford G, Greenwood R, Howard D, Husain M, Macleod M, Nudo R, Rothwell J, Rudd A, Teo J, Ward N, Wolf S (2009). The future of restorative neurosciences in stroke: driving the translational research pipeline from basic science to rehabilitation of people after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 23: 97-107.
- Cumming TB, Thrift AG, Collier JM, Churilov L, Dewey HM, Donnan GA, Bernhardt J (2011). Very early mobilization after stroke fast-tracks return to walking: further results from the phase II AVERT randomized controlled trial. *Stroke* 42: 153–8.
- Davidoff RA (1990). The pyramidal tract. *Neurology* 40: 332–9.
- Dayan E, Cohen LG (2011). Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron* 72: 443–54.
- Dell’Osso B, Camuri G, Castellano F, Vecchi V, Benedetti M, Bortolussi S (2011). Meta-review of metanalytic studies with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of major depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 7:167–77.
- Di Lazzaro V, Profice P, Ranieri F (2012). I-wave origin and modulation. *Brain Stimulation* 5: 512–25.
- Dinesh G. Nair, Vijay Renga, Robert Lindenberg, Lin Zhu and Gottfried Schlaug (2011). Optimizing recovery potential through simultaneous occupational therapy and non-invasive brain-stimulation using tDCS *Restorative Neurology and Neuroscience* 29: 411–20.
- Dinse HR, Godde B, Hilger T, Haupt SS, Spengler F, Zepka R (1997). Short-term

- functional plasticity of cortical and thalamic sensory representations and its implication for information processing. *Adv Neurol* 73: 159–78.
- Dipietro L, Krebs HI, Volpe BT, Stein J, Bever C, Mernoff ST (2012). Learning, not adaptation, characterizes stroke motor recovery: evidence from kinematic changes induced by robot-assisted therapy in trained and untrained task in the same workspace. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 20: 48–57.
- Dobkin B, Carmichael TS. Principles of recovery after stroke. U: Barnes M, Dobkin B, Bogousslavsky J (ured.). *Recovery after stroke*. Cambridge: Cambridge University Press, 2005.
- Dobkin BH (2005). Clinical practice. Rehabilitation after stroke. *N Engl J Med* 21: 1677–84.
- Dohle C, Kleiser R, Seitz RJ, Freund HJ (2004). Body scheme gates visual processing. *Journal of Neurophysiology* 91: 2376–9.
- Donnan G, Baron J, Davis S, Sharp F (2007). The ischemic penumbra: overview, definition, and criteria. U: Donnan G, Baron J, Davis S, Sharp F (Urednici). *The ischemic penumbra: pathophysiology, imaging and therapy*. New York: Informa Healthcare 7–20.
- Donoghue JP, Leibovic S, & Sanes JN (1992). Organization of the forelimb area in squirrel monkey cortex: Representation of digit, wrist and elbow muscles. *Experimental Brain Research* 89: 1–19.
- Dromerick AW, Lan CE, Birkenmeier RL (2009). Very early constraint-induced movement during stroke rehabilitation (VECTORS): a single center RCT. *Neurology* 73:195-201.
- Dum RP & Strick PL (2002). Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiol Behav* 77: 677-82.
- Dum RP, Strick PL (1991). The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci* 11: 667-89.
- Duncan PW, Min Lai S, Keighley J (2000). Defining post-stroke recovery: implications for design and interpretation of drug trials. *Neuropharmacology* 39: 835–41.
- Duncan PW, Propst M, Nelson SG (1983). Reliability of the Fugl-Meyer assessment of sensorimotor recovery following cerebrovascular accident.

- Phys Ther 63:1607–10.
- Duque J, Hummel F, Celnik P, Murase N, Mazzocchio R & Cohen LG (2005).  
Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke. *Neuroimage* 28: 940–6.
- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD (1992).  
Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 453:  
525–46.
- Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O (2002). CT and diffusion- weighted MR  
imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in  
higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of  
hyperacute ischemic stroke. *Stroke* 33: 2206–10.
- Fisher M (2004). The ischemic penumbra: identification, evolution and treatment  
concepts. *Cerebrovasc Dis* 17: 1–6.
- Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ (2006). A comprehensive review of the effects  
of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 117:  
2584–96.
- Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP (2006). A  
sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for  
the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 122: 197-  
209.
- Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, Wagner T, Ferreira MJ, Lima MC, Rigonatti  
SP, Marcolin MA, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A (2005).  
Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in  
stroke patients. *Neuroreport* 16: 1551–5.
- Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJ, Wagner T, Fecteau S,  
Rigonatti SP, Riberto M (2006). A sham-controlled trial of a 5-day course of  
repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in  
stroke patients. *Stroke* 37: 2115-22.
- French B (2009). Repetitive task training for improving functional ability after  
stroke. *Stroke* 40:98-9.
- Fridman EA, Hanakawa T, Chung M, Hummel F, Leiguarda RC, Cohen LG (2004).  
Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke. *Brain*  
127: 747–58..

- Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, Olsson S, Steglind S (1975). The post-stroke hemiplegic patient. 1. A method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med* 7: 13–31.
- Fukumura K, Sugawara K, Tanabe S, Ushiba J, Tomita Y (2007). Influence of mirror therapy on human motor cortex. *International Journal of Neuroscience* 117:1039–48.
- Fusco A, Iosa M, Venturiero V, De Angelis D, Morone G, Maglione L, Bragoni M, Coiro P, Pratesi L i Paolucci S (2014). After vs. priming effects of anodal transcranial direct current stimulation on upper extremity motor recovery in patients with subacute stroke. *Restorative Neurology and Neuroscience* 32 :301–12.
- Fuscoa A, Iosaa M, Venturierob V, De Angelisb D, Moronea G, Maglionea L, Bragonib M, Coirob P, Pratesib L and Paoluccia S (2014). After vs. priming effects of anodal transcranial direct current stimulation on upper extremity motor recovery in patients with subacute stroke *Restorative Neurology and Neuroscience* 32: 301–12.
- Galletly C, Gill S, Clarke P, Burton C, Fitzgerald P (2012). A randomized trial comparing repetitive transcranial magnetic stimulation given 3 days/week and 5 days/ week for the treatment of major depression: is efficacy related to the duration of treatment or the number of treatments? *Psychol Med* 42:981–8.
- Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology* 117: 845–50.
- Garry MI, Loftus A, Summers JJ (2005). Mirror, mirror on the wall: viewing a mirror reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral M1 excitability. *Exp Brain Res* 163:118–22.
- Gerloff C, Bushara K, Sailer A (2006). Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* 129: 791-808.
- Gerloff C, Hallett M (2010). Big news from small world networks afterstroke. *Brain* 133: 952-5.
- Geyer S, Ledberg A, Schleicher A, Kinomura S, Schormann T, Bürgel U,

- Klingberg T, Larsson J, Zilles K & Roland PE (1996). Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature* 382: 805–7.
- Ghilardi M, Ghez C, Dhawan V, Moeller J, Mentis M, Nakamura T (2000). Patterns of regional brain activation associated with different forms of motor learning. *Brain Res* 871: 127–145.
- Giacobbe V, Krebs HI, Volpe BT (2013). Transcranial direct current stimulation (tDCS) and robotic practice in chronic stroke: the dimension of timing. *Neurorehabilitation* 33: 49–56.
- Gladstone DJ, Danells CJ & Black SE (2002). The Fugl-Meyer assessment of motor recovery after stroke: A critical review of its measurement properties. *Neurorehabilitation and neural repair* 16: 232–40.
- Grèzes J, Decety J (2001). Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions: a meta-analysis. *Human Brain Mapping* 12: 1–19.
- Guo Y, Logan HL, Glueck DH, Muller KE (2013). Selecting a sample size for studies with repeated measures. *BMC Med Res Methodol* 13:100.
- Hackel ME, Wolfe GA, Bang SM, Canfield JS (1992). Changes in hand function in the aging adult as determined by the Jebsen Test of Hand Function. *Phys Ther* 72: 373–7.
- Hall KM, Hicks RA, Hopkins HK (1970). The effects of low level DC scalp positive and negative current on the performance of various tasks. *Br J Psychiatry* 117: 689-91.
- Hallett M (2007). Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron* 55:187-99.
- Hardwick RM, Rottschy C, Miall RC and Eickhoff SB (2013). A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *Neuroimage* 67: 283–97.
- Hausmann A, Weis C, Marksteiner J, Hinterhuber H, Humpel C (2000) Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation enhances c-fos in the parietal cortex and hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res* 76:355-62.
- Hebb DO (1949) *The organization of behaviour. A neuropsychological theory.* Wiley, New York



- Heffner RS, Masterton RB. The role of the corticospinal tract in the evolution of human digital dexterity. *Brain Behav Evol* 1983; 23: 165–183.
- Hendricks HT, van Limbeek J, Geurts AC, Zwarts MJ (2002). Motor recovery after stroke: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 83: 1629-33.
- Herjanic M, Moss-Herjanic B (1967). Clinical report on a new therapeutic technique: polarization. *Can Psychiatr Assoc J* 12: 423-4.
- Hess G (2002). Calcium-induced long-term potentiation in horizontal connections of rat motor cortex. *Brain Res* 952:142–5.
- Hess G, Aizenman CD, Donoghue JP (1996). Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *J Neurophysiol* 75:1765–78.
- Hess G, Donoghue JP (1994). Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *J Neurophysiol* 71: 2543–7.
- Hess G, Donoghue JP (1996) Long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. *Eur J Neurosci* 8:658-65.
- Hess G, Donoghue JP (1996). Long-term potentiation and long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 56:397-405.
- Hesse S, Waldner A, Mehrholz J, Tomelleri C, Pohl M and Werner C. (2011). Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multi center trial. *Neurorehabil. Neural Repair* 25: 838–46.
- Hesse S, Werner C, Schonhardt EM, Bardeleben A, Jenrich W, Kirker SG (2007). Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: a pilot study. *Restor Neurol Neurosci* 25: 9-15.
- Hiraoka K (2001). Rehabilitation effort to improve upper extremity function in post-stroke patients: A meta-analysis. *Journal of Physical Therapy Science* 13: 5-9.
- Holden MK (2005). Virtual environments for motor rehabilitation: review. *Cyberpsychol Behav* 8:187–211.
- Houwink A, Nijland RH, Geurts AC, Kwakkel G (2013). Functional recovery of the paretic upper limb after stroke: Who regains hand capacity? *Arch*

- Phys Med Rehabil 94: 839-44.
- Huang JZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, and Rothwell JC (2005). Theta burst stimulation the human motor cortex. *Neuron* 45: 201–6.
- Huang YZ, Chen RS, Rothwell JC, Wen HY (2007). The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clin Neurophysiol* 118: 1028-32.
- Huang YZ, Rothwell JC, Edwards MJ, Chen RS (2008). Effect of physiological activity on an NMDA-dependent form of cortical plasticity in human. *Cereb Cortex* 18: 563-70.
- Hummel F, Celnik P, Giraux P (2005). Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 128: 490-9.
- Hummel F, Cohen LG (2005). Improvement of motor function with noninvasive cortical stimulation in a patient with chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 19:14-9.
- Iriki A, Pavlides C, Keller A, Asanuma H (1989). Long-term potentiation in the motor cortex. *Science* 245:1385-7.
- Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM (2003). Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 23: 10867–72.
- Jaillard A, Martin CD, Garambois K, Lebas KF & Hommel M (2005). Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI stroke study. *Brain* 128: 1122- 38.
- Jancke L, Steinmetz H, Benilow S, Ziemann U (2004). Slowing fastest finger movements of the dominant hand with low-frequency rTMS of the hand area of the primary motor cortex. *Exp Brain Res* 155: 196–203.
- Jang SH, Kim YH, Cho SH, Lee JH, Park JW, and Kwon JH (2003). Cortical reorganization induced by task-oriented training in chronic hemiplegic stroke patients. *NeuroReport* 14: 137–41.
- Jeannerod M (2001). Neural simulation of action: a unifying mechanism for motor cognition. *NeuroImage* 14: S103–9.
- Jebsen RH, Taylor N, Trieschmann RB, Trotter MJ, Howard LA (1969). An objective and standardized test of hand function. *Arch Phys Med Rehabil* 50: 311–9.

- Jenkins WM & Merzenich MM (1987). Reorganization of neocortical representations after brain injury: a neurophysiological model of the bases of recovery from stroke. *Prog Brain Res* 71: 249–66.
- Jennett WB, Harper AM, Gillespie FC (1966). Measurement of regional cerebral blood-flow during carotid ligation. *Lancet* 2:1162–3.
- Jorgensen H, Nakayam H, Raaschou H (1995). Stroke rehabilitation: outcome and speed of recovery. Part II: speed of recovery: the Copenhagen stroke study. *Arch Phys Med Rehabil* 3: 65–70.
- Kalisch T, Tegenthoff M, Dinse HR (2008). Improvement of sensorimotor functions in old age by passive sensory stimulation. *Clin Intervent Aging* 3:673–90.
- Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 377: 155–8.
- Keller A (1993). Intrinsic synaptic organization of the motor cortex. *Cereb Cortex* 3:430–41.
- Kelly-Hayes M, Wolf PA, Kase CS (1989). Time course of functional recovery after stroke: the Framingham study. *J Neurol Rehabil* 3: 65–70.
- Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A and Qaid M (2009). Role of 1 and 3Hz repetitive tran cranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 16: 1323–30.
- Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC (2005). Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 65:466–8.
- Khedr EM, Etraby AE, Hemeda M, Nasef AM and Razek AA (2010). Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 121:30–7.
- Kim DY, Ku J, Chang WH, Park TH, Lim JY, Han K (2010). Assessment of post-stroke extrapersonal neglect using a three-dimensional immersive virtual street crossing program. *Acta Neurol.Scand* 121: 171–7.
- Kim YH, You SH, Ko MH, Park JW, Lee KH, Jang SH (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and

- associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke* 37: 1471–6.
- Kim YH, You SH, Kwon YH, Hallett M, Kim JH, Jang SH (2006). Longitudinal fMRI study for locomotor recovery in patients with stroke. *Neurology* 67: 330–3.
- Kinsbourne M (1974). Mechanisms of hemispheric interaction in man. U: Kinsbourne M, Smith WL (urednici). *Hemispheric disconnection and cerebral function*. Springfield, IL: Thomas, 260–85.
- Kirkwood A, Dudek SM, Gold JT, Aizenman CD, Bear MF (1993). Common forms of synaptic plasticity in the hippocampus and neocortex in vitro. *Science* 260: 1518-21.
- Kitago T, Krakauer JW (2013). Motor learning principles for neurorehabilitation. *Handb Clin Neurol* 110: 93–103.
- Kleim JA, Barbay S, Nudo RJ (1998). Functional reorganization of the rat motor cortex following motor skill learning. *J Neurophysiol* 80:3321–5.
- Kleim JA, Bruneau R, VandenBerg P, MacDonald E, Mulrooney R, Pocock D (2003). Motor cortex stimulation enhances motor recovery and reduces peri-infarct dysfunction following ischemic insult. *Neurol Res* 25:789–93.
- Kollen BJ, Lennon S, Lyons B, Wheatley-Smith L, ScheperM, Buurke JH (2009). The effectiveness of the Bobath Concept in stroke rehabilitation: what is the evidence? *Stroke* 40: e89-e97.
- Krakauer JW (2006). Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Curr Opin Neurol* 19: 84–90.
- Krakauer JW, Mazzoni P (2011). Human sensorimotor learning: adaptation, skill, and beyond. *Curr Opin Neurobiol* 21: 636–44.
- Kwakkel G, Kollen B, Lindeman E (2004). Understanding the pattern of functional recovery after stroke: facts and theories. *Restor Neurol Neurosci* 22: 281–99.
- Kwakkel G, Kollen BJ, Krebs HI (2008). Effects of robot-assisted therapy on upper limb recovery after stroke: a systematic review. *Neurorehabil Neural Repair* 22: 111–21.
- Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJ (2003). Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke* 34:2181-6.

- Lai S-M, Studenski S, Duncan PW, Perera S (2002). Persisting consequences of stroke measured by the Stroke Impact Scale. *Stroke* 33: 1840-4.
- Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W (2005). How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci* 22: 495-504.
- Langhorne P, Coupar F, Pollock A (2009). Motor recovery after stroke. *Lancet Neurology* 8: 741–54.
- Langhorne P, Legg L (2003). Evidence behind stroke care. *J Neurol Neurosurg Psych* 74 (Suppl 4): 18–21.
- Laver KE, George S, Thomas S, Deutsch JE, Crotty M (2015). Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 2*. Art. No.: CD008349
- Lee L, Siebner HR, Rowe JB (2003). Acute remapping within the motor system induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 23:5308–18.
- Lee SJ and Chun MH (2014). Combination transcranial direct current stimulation and virtual reality therapy for upper extremity training in patients with subacute stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 95: 431-8.
- Lefebvre S, Thonnard JL, Laloux P, Peeters A, Jamart J & Vandermeeren Y. (2014). Single Session of Dual-tDCS Transiently Improves Precision Grip and Dexterity of the Paretic Hand After Stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 28:100-10.
- Lennon S, Ashburn AT (2000). The Bobath concept in stroke rehabilitation: a focus group study of the experienced physiotherapists' perspective. *Disability and Rehabilitation* 22: 665–74.
- Levin MF, Kleim JA, Wolf SL (2008). What do motor “recovery” and “compensation” mean in patients following stroke? *Neurorehabil Neural Repair* 23: 313–9.
- Levy CE, Nichols DS, Schmalbrock PM, Keller P, Chakeres DW (2001). Functional MRI evidence of cortical reorganization in upper-limb stroke hemiplegia treated with constraint-induced movement therapy. *Am J Phys Med Rehabil* 80: 4-12.

- Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 125: 2238–47.
- Liepert J, Bauder H, Miltner WHR, Taub E, Weiller C (2000). Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 31:1210-6.
- Liepert J, Graef S, Uhde I, Leidner O, Weiller C (2000). Training-induced changes of motor cortex representations in stroke patients. *Acta Neurol Scand* 101:321–6.
- Liepert J, Hamzei F, Weiller C (2000). Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke. *Muscle Nerve* 23: 1761-3.
- Liepert J, Tegenthoff M, Malin JP (1995). Changes of cortical motor area size during immobilization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97: 382-6.
- Liepert J, Zittel S and Weiller C (2007). Improvement of dexterity by single session low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex in acute stroke: a double- blind placebo-controlled crossover trial. *Restor. Neurol. Neurosci* 25: 461–5.
- Lifshitz K, Harper P (1968). A trial of transcranial polarization in chronic schizophrenics. *Br J Psychiatry* 114: 635-7.
- Lin K, Chang Y, Wu C, Chen Y (2009). Effects of Constraint-Induced Therapy Versus Bilateral Arm Training on Motor Performance, Daily Functions, and Quality of Life in Stroke Survivors. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 23: 441-8.
- Lo EH (2008). A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke. *Nat.Med* 14: 497–500.
- Lolas F (1977). Brain polarization: behavioral and therapeutic effects. *Biol Psychiatry* 1977 12:37-47.
- Lotze M, Halsband U (2006). Motor imagery. *J Physiol Paris* 99:386–95.
- Loubinoux I, Carel C, Pariente J, Dechaumont S, Albucher JF (2003). Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts. *NeuroImage* 20: 2166-80.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic

- analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380:2095-128.
- Malcolm MP, Triggs WJ, Light KE, Gonzalez Rothi LJ, Wu S, Reid K, Nadeau SE (2007). Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunct to constraint-induced therapy: an exploratory randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 86: 707-15.
- Manganotti P, Acler M, Zanette GP, Smania N, Fiaschi A (2008). Motor cortical disinhibition during early and late recovery after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 22:396-403.
- Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, Palermo A, Smania N, Fiaschi A (2002). Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin Neurophysiol* 113: 936–43.
- Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM (2005). A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* 64: 1802–4.
- Marti-Vilalta JL, Arboix A (1999). The Barcelona Stroke Registry. Eur Neurol 41:135–42.*
- Biernaskie J, Chernenko G, and Corbett D (2004). Efficacy of Rehabilitative Experience Declines with Time after Focal Ischemic Brain Injury. *J Neurosci* 24: 1245–54.
- Matthews PM, Johansen-Berg H, Reddy H (2004). Non-invasive mapping of brain functions and brain recovery: applying lessons from cognitiveneuroscience to neurorehabilitation. *Restor Neurol Neurosci* 22: 245–60.
- McCombe Waller S, Whittall J (2008). Bilateral arm training: why and who benefits? *NeuroRehabilitation* 23: 29-41.
- McDermott A, Korner-Bitensky N (2012). Bilateral arm training. U: Stroke Engine Intervention. Montreal: McGill University.
- McIntyre A, Viana R, Janzen S, Mehta S, Pereira S, Teasell R (2012). Systematic review and meta-analysis of constraint-induced movement therapy in the hemiparetic upper extremity more than six months post stroke. *Top Stroke Rehabil* 499-513.
- Merton PA Morton HB (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact

- human subject. *Nature* 285: 227.
- Miranda PC, Lomarev M & Hallett M (2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 117: 1623-9.
- Mohr JP, Caplan LR, Melski JW (1978) The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 28:754-62.
- Muellbacher W, Ziemann U, Wissel J, Dang N, Kofler M, Facchini S (2002). Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature* 415: 640-4.
- Mulder Th (2007). Motor imagery and action observation: cognitive tools for rehabilitation. *J Neural Transm* 114: 1265-78.
- Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG (2004). Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 55: 400-9.
- Nair DG, Hutchinson S, Fregni F, Alexander M, Pascual-Leone A, Schlaug G (2007). Imaging correlates of motor recovery from cerebral infarction and their physiological significance in well-recovered patients. *Neuroimage* 34: 253-63.
- Newton JM, Ward NS, Parker GJ, Deichmann R, Alexander DC, Friston KJ (2006). Non-invasive mapping of corticofugal fibres from multiple motor areas – relevance to stroke recovery. *Brain* 129: 1844-58.
- Nitsche M, Paulus W (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527:633-9
- Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 553:293-301.
- Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W (2003). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol* 114: 2220-2.
- Nitsche MA, Paulus W (2000). Excitability changes induced in the human motorcortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527: 633-9.
- Nitsche MA, Paulus W (2001). Sustained excitability elevations induced by



- transcranialDC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57: 1899–901.
- Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W (2003). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci* 15: 619–26.
- Noskin O, Krakauer JW, Lazar RM, Festa JR, Handy C, O'Brien KA (2008). Ipsilateral motor dysfunction from unilateral stroke: implications for the functional neuroanatomy of hemiparesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 79: 401–6.
- Nowak, D.A., Grefkes, C., Dafotakis, M., Kust, J., Karbe, H. & Fink, G.R. (2008). Effects of low frequency rTMS over contralesional motor cortex on movement kinematics and movement-related neural activation in subcortical stroke. *Arch Neurol* 65: 741-7.
- Nudo RJ, Masterton RB (1990b). Descending pathways to the spinal cord, IV: Some factors related to the amount of cortex devoted to the corticospinal tract. *J Comp Neurol* 296: 584–97.
- Nudo RJ, Masterton RB. Descending pathways to the spinal cord, III: Sites of origin of the corticospinal tract (1990a). *J Comp Neurol* 296: 559–83.
- Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW (1996). Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 272: 1791–4.
- Ohn SH, Park CI, Yoo WK, Ko MH, Choi KP, Kim GM (2008). Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory. *Neuroreport* 19: 43–7.
- Oldfield RC (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113.
- Olsson, C.J., Jonsson, B. & Nyberg, L. (2008). Learning by doing and learning by thinking: an fMRI study of combining motor and mental training. *Front Hum Neurosci* 2: 5-9.
- Page SJ, Fulk GD, Boyne P (2012). Clinically Important Differences for the Upper-Extremity Fugl-Meyer Scale in People With Minimal to Moderate Impairment Due to Chronic Stroke. *Phys Ther* 92: 791-8.

- Page SJ, Levine P, Leonard A (2007). Mental practice in chronic stroke: result of a randomized, placebo-controlled trial. *Stroke* 38: 1293–7.
- Pal PK, Hanajima R, Gunraj CA, Li J-Y, Wagle-Shuakla A, Morgante F, Chen R (2005). Effect of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on interhemispheric inhibition. *J Neurophysiol* 94: 1668–75.
- Pascual-Leone A, Tarazona F, Keenan J, Tormos JM, Hamilton R, Catala MD (1999). Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity. *Neuropsychologia* 37: 207–17.
- Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catala MD (1998). Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 15: 333–43.
- Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, and Hallett M (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 117: 847–58.
- Plautz EJ, Barbay S, Frost SB (2003). Post-infarct cortical plasticity and behavioral recovery using concurrent cortical stimulation and rehabilitative training: a feasibility study in primates. *Neurol Res* 25: 801-10.
- Ploughman M, Corbett D (2004). Can forced-use therapy be clinically applied after stroke? An exploratory randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 85: 1417–23.
- Polanía R, Nitsche MA, Paulus W (2011). Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp* 32: 1236–49.
- Pollock A, Farmer SE, Brady MC, Langhorne P, Mead GE, Mehrholz J, van Wijck F (2014). Interventions for improving upper limb function after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11: CD010820.
- Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 72: 208-14.
- Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 13: 2257–60.
- Purpura DP, Mcmurtry JG (1965). Intracellular activities and evoked potential

- changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 28: 166-85.
- Ramachandran VS (1994). Phantom limbs, neglect syndromes, repressed memories, and Freudian psychology. *Int Rev Neurobiol* 37: 291-333.
- Ramsay JC, Schlagenhauf G (1966). Treatment of depression with low voltage direct current. *South Med J* 59: 932-4.
- Rapisarda G, Bastings E, de Noordhout AM, Pennisi G, Delwaide PJ (1996). Can motor recovery in stroke patients be predicted by early transcranial magnetic stimulation? *Stroke* 27: 2191-6.
- Redfearn JW, Lippold OC, Costain R (1964). A preliminary account of the clinical effects of polarizing the brain in certain psychiatric disorders. *Br J Psychiatry* 110: 773-85.
- Reis J, Schambra HM, Cohen LG, Buch ER, Fritsch B, Zarahn E (2009). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 1590-5.
- Remple MS, Bruneau RM, VandenBerg PM, Goertzen C, Kleim JA (2001). Sensitivity of cortical movement representations to motor experience: evidence that skill learning but not strength training induces cortical reorganization. *Behav Brain Res* 123: 133-41.
- Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Donoghue JP. Learning-induced LTP in neocortex (2000). *Science*. 290: 533-6.
- Rizzolatti G, Craighero L (2004). The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci* 27: 169-92.
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijević MR, Hallett M, Katayama Y, Lüking CH (1994). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91: 79-92.
- Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald PB, George MS, Hallett M, Lefaucheur JP, Langguth B, Matsumoto H, Miniussi C, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Paulus W, Rossi S, Rothwell JC, Siebner HR, Ugawa Y, Walsh V, Ziemann U (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and

- procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 126: 1071-107.
- Sasaki N, Mizutani S, Kakuda W, Abo M (2013). Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 22: 413-8.
- Sawaki L, Yaseen Z, Kopylev L, Cohen LG (2003). Age-dependent changes in the ability to encode a novel elementary motor memory. *Ann Neurol* 53:521-4.
- Schaechter JD, Moore CI, Connell BD, Rosen BR, Dijkhuizen RM (2006). Structural and functional plasticity in the somatosensory cortex of chronic stroke patients. *Brain* 129: 2722-33.
- Schallert, T., Leasure, J.L. & Kolb, B. (2000). Experience-associated structural events, subependymal cellular proliferative activity, and functional recovery after injury to the central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab* 20: 1513-28.
- Schieber MH (2001). Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. *J Neurophysiol* 86: 2125-43.
- Schlaug G, Renga V, Nair D (2008). Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. *Arch Neurol* 65: 1571-76.
- Schmidt RA, Lee TD (2013). *Motor learning and performance*. (5<sup>th</sup> Ed). Champaign: Human Kinetics.
- Schulze-Bonhage A, Scheufler K, Zentner J, Elger CE (1999). Safety of single and repetitive focal transcranial magnetic stimuli as assessed by intracranial EEG recordings in patients with partial epilepsy. *J Neurol* 246: 914-9.
- Shams L, Seitz AR. Benefits of multisensory learning (2008). *Trends Cogn Sci* 12: 411-7.
- Sheffield LJ, Mowbray RM (1968). The effects of polarization on normal subjects. *Br Psychiatry* 114: 225-32.
- Shimizu T, Hosaki A, Hino T (2002). Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain* 125: 1896-907.
- Siebner HR, Lang N, Rizzo V, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN (2004). Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation

- with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 4: 3379–85.
- Siebner HR, Rothwell J (2003). Transcranial magnetic stimulation: New insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 148: 1–16.
- Skilbeck CE, Wade DT, Langton Hewer R, Wood VA (1983). Recovery after stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 46: 5–8.
- Smania N, Montagnana B, Faccioli S (2003). Rehabilitation of somatic sensation and related deficit of motor control in patients with pure sensory stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 84: 1692–7.
- Smania N, Paolucci S, Tinazzi M (2007). Active finger extension - A simple movement predicting recovery of arm function in patients with acute stroke. *Stroke* 38: 1088–90.
- Sprague JM (1966). Interaction of cortex and superior colliculus in mediation of visually guided behavior in the cat. *Science* 153: 1544–7.
- Stagg CJ, Jayaram G, Pastor D (2011). Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. *Neuropsychologia* 49: 800–4.
- Stagg CJ, Wylezinska M, Matthews PM (2009). Neurochemical effects of theta burst stimulation as assessed by magnetic resonance spectroscopy. *J Neurophysiol* 101: 2872–7.
- Stinear CM, Barber PA, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD (2008). Priming the motor system enhances the effects of upper limb therapy in chronic stroke. *Brain* 131: 1381–90.
- Stinear CM, Barber PA, Smale PR, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD (2007). Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain* 130: 170–80.
- Swayne OB, Rothwell JC, Ward NS, Greenwood RJ (2008). Stages of motor output reorganization after hemispheric stroke suggested by longitudinal studies of cortical physiology. *Cereb Cortex* 18: 1909–22.
- Takahashi CD, Der-Yeghiaian L, Le V, Motiwala RR, Cramer SC (2008). Robot-based hand motor therapy after stroke. *Brain* 131: 425–37.

- Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 36: 2681–6.
- Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Chuma T, Matsuo Y, Ikoma K (2008). Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patients with chronic stroke. *J Rehabil Med* 40: 298–303.
- Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC (2007). Exploring Theta Burst Stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol* 118: 333–42.
- Tanaka S, Takeda K, Otaka Y, Kita K, Osu R, Honda M, Sadato N, Hanakawa T, Watanabe K. (2011). Single session of transcranial direct current stimulation transiently increases knee extensor force in patients with hemiparetic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 25: 565–9.
- Taub E, Miller NE, Novack TA (1993). Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 74: 347–54.
- Teskey GC, Flynn C, Goertzen CD, Monfils MH, Young NA (2003). Cortical stimulation improves skilled forelimb use following a focal ischemic infarct in the rat. *Neurol Res* 25: 794–800.
- Thieme H, Mehrholz J, Pohl M, Behrens J, Dohle C (2012). Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3: No.: CD008449.
- Thrift AG, Dewey HM, Macdonell RA, McNeil JJ, Donnan GA (2001). Incidence of the major stroke subtypes: initial findings from the North East Melbourne stroke incidence study (NEMESIS). *Stroke* 32: 1732–8.
- Thrift AG, Donnan GA, McNeil JJ (1995). Epidemiology of intracerebral hemorrhage. *Epidemiol Rev* 17: 361–81.
- Tsumoto, T, and Suda, K (1979). Cross-depression: an electrophysiological manifestation of binocular competition in developing visual cortex. *Brain Res* 168: 190–4.

- Twitchell TE (1951). The restoration of motor function following hemiplegia in man. *Brain* 75: 443–8.
- Tyson SF, Connell LA, Busse ME, Lennon S (2009). What is Bobath? A survey of UK stroke physiotherapists' perceptions of the content of the Bobath concept to treat postural control and mobility problems after stroke. *Disability and Rehabilitation* 31: 448-57.
- Uy J, Ridding MC (2003). Increased cortical excitability induced by transcranial DC and peripheral nerve stimulation. *J Neurosci Methods* 127:193-7.
- van Delden AE, Peper CE, Beek PJ, Kwakkel G (2012). Unilateral versus bilateral upper limb exercise therapy after stroke: a systematic review. *J Rehabil Med* 44: 106–17.
- van der Lee JH, Wagenaar RC, Lankhorst GJ, Vogelaar TW, Deville WL, Bouter LM (1999). Forced use of the upper extremity in chronic stroke patients: results from a single-blind randomized clinical trial. *Stroke* 30: 2369-75.
- van Gijn J, Rinkel GJ (2001). Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 124: 249–78.
- Van Peppen RPS, Kwakkel G, Wood-Dauphine S, Hendriks HJM, Van der Wees PJ, Dekker J (2004). The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence?. *Clinical Rehabilitation* 18: 833–62.
- Vines BW, Cerruti C, Schlaug G (2008). Dual-hemisphere tDCS facilitates greater improvements for healthy subjects' nondominant hand compared to uni-hemisphere stimulation. *BMC Neurosci* 9: 103.
- Wade DT, Langton-Hewer R, Wood VA (1983). The hemiplegic arm after stroke: measurement and recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46: 521–4.
- Wagner T, Fregni F, Eden U, Ramos-Estebanez C, Grodzinsky A, Zahn M (2006). Transcranial Magnetic Stimulation and stroke: A computer based human model study. *Neuroimage* 30: 857-70.
- Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS (2003). Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 126: 2476–96.
- Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS (2004). The influence of time after stroke on brain activations during a motor task. *Ann Neurol* 55:

829-34.

- Ward NS, Cohen LG (2004). Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol* 61: 1844–8.
- Warlow C, van Gijn J, Dennis M (2008). *Stroke: practical management* (3<sup>rd</sup> Ed.). Oxford: Blackwell Publishing.
- Wassermann EM (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108: 1-16.
- Weiller C. (1998). Imaging recovery from stroke. *Exp Brain Res* 123: 13–7.
- Weiss P, Kizony R, Feintuch U, Katz N (2006). Virtual reality in neurorehabilitation. U: Selzer M, Cohen L, Gage F, Clarke S, Duncan P (urednici). *Textbook of Neural Repair and Rehabilitation*. Cambridge University Press, 182–97.
- Williams JA, Pascual-Leone A, Fregni F (2010). Interhemispheric modulation induced by cortical stimulation and motor training. *Phys Ther* 90: 398-410.
- Witte OW and Stoll G (1997). Delayed and remote effects of focal cortical infarctions: secondary damage and reactive plasticity. U: Freund HJ, Sabel BA, Witte OW (urednici). *Brain Plasticity, Vol 73: Advances in Neurology*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 207–27.
- Wittenberg GF, Bastings EP, Fowlkes AM, Morgan TM, Good DC, Pons TP (2007). Dynamic course of intracortical TMS paired-pulse responses during recovery of motor function after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 21: 568-73.
- Wolf SL, Thompson PA, Winstein CJ, Miller JP, Blanton SR, Nichols-Larsen DS, Morris DM, Uswatte G, Taub E, Light KE, Sawaki L (2010). The EXCITE Stroke Trial. Comparing Early and Delayed Constraint- Induced Movement Therapy. *Stroke* 41: 2309-15.
- Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP (2006). Effect of constraint- induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke. The EXCITE randomized clinical trial. *JAMA* 296: 2095-104.
- Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP (2008). Retention of upper limb function in stroke survivors who have received constraint-induced movement therapy



- in the EXCITE trial. *Lancet Neurol* 7: 33–40.
- Wu D, Qian L, Zorowitz RD, Zhang L, Qu Y, Yuan Y (2013). Effects on decreasing upper-limb poststroke muscle tone using transcranial direct current stimulation: a randomized sham-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 94: 1-8.
- Yagura H, Miyai I, Seike Y, Suzuki T, Yanagihara T (2003). Benefit of inpatient multidisciplinary rehabilitation up to 1 year after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 84: 1687-91.
- Yavuzer G, Selles R, Sezer N (2009). Mirror therapy improves hand function in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 89: 393–8.
- Zanette G, Tinazzi M, Bonato C, di Summa A, Manganotti P, Polo A (1997). Reversible changes of motor cortical outputs following immobilization of the upper limb. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105: 269-79.
- Ziemann U, Corwell B, Cohen LG (1998). Modulation of plasticity in human motor cortex after forearm ischemic nerve block. *J Neurosci* 18:1115–23.
- Ziemann U, Ilic TV, Pauli C, Meintzschel F, Ruge D (2004). Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 24: 1666–72.

## Biografija

Rođena 1971.g. u Kragujevcu. Diplomirala na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu januara 1998.g., sa prosečnom ocenom 9.74.

Od 2000. godine zaposlena je u klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Kliničkog centra Srbije u Beogradu.

Specijalistički ispit iz fizikalne medicine i rehabilitacije položila u novembru 2005.g. (odličan uspeh).

Magistarski rad pod nazivom „*Efikasnost protokola indukcije plastičnih promena humanog motornog korteksa*“, odbranila je 17. maja 2010.g. na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu (mentor prof dr Vladislava Vesović-Potić).

Od 2012. godine dr Ilić je u zvanju *kliničkog asistenta* na predmetu Fizikalna medicina sa rehabilitacijom na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu (2015. reizabrana).

U dosadašnjem radu dr Ilić je objavila ukupno šezdeset i jedan (61) rad, od čega dvadeset i osam (28) sa recenzijom publikovanih u celini, kao i trideset i šest (36) u vidu sažetaka na stručnim skupovima, kao i pet (5) poglavlja u naučnim monografijama i knjigama. Između navedenog izdvaja se četrnaest (14) radova u celini u časopisima sa recenzijom citiranim u indeksnim bazama *SCI* i *JCR* (tri puta prvi autor, jedanaest kao saradnik); ukupni IF=13.33, citiranost 74, h-indeks=5, i-10-indeks=2 (prema *Google Scholar*)

U okviru svoje stručne i istraživačke delatnosti dr Ilić je aktivno učestvovala sa izlaganjima na više domaćih i međunarodnih kongresa iz oblasti fizikalne medicine i rehabilitacije.

U dosadašnjem stručnom i istraživačkom radu dr Ilić je dobila sledeća priznanja:

- nagrada za najbolji istraživački rad, 11. kongres Fizikalne medicine i rehabilitacije Srbije, Zlatibor, 2011 g.;

- nagrada za najbolji prikaz slučaja, Salzburg Weill Cornell Seminar Rehabilitation Medicine, februar 2012.

Član je Srpskog lekarskog društva, Udruženja fizijatara Srbije i Udruženja za istraživanje i tretman bola Srbije.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisana Dr. Nela (Vladimira) Ilić

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**Efekat kombinovane primene neinvazivne kortikalne stimulacije i motornog treninga na hronični motorni deficit ruke nakon moždanog udara**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 18.01.2018.

Nela Ilić

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Nela V. Ilić

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada: Efekat kombinovane primene neinvazivne kortikalne stimulacije i motornog treninga na hronični motorni deficit ruke nakon moždanog udara

Mentor Prof dr Ivana Petronić-Marković

Potpisani \_\_\_\_\_

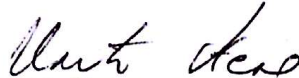
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 18. 01. 2017.



Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**Efekat kombinovane primene neinvazivne kortikalne stimulacije i motornog treninga na hronični motorni deficit ruke nakon moždanog udara**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu, 18. 01. 2017.

Potpis doktoranda

Uroš Stanić