

**MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERZITET U BEOGRADU**

Tijana J. Dimkić Tomić

**UTICAJ POTPOMOGNUTE
ANTIGRAVITACIONE KINEZITERAPIJE NA
MOTORNU FUNKCIJU GORNJIH
EKSTREMITETA KOD PACIJENATA NAKON
MOŽDANOG UDARA**

doktorska disertacija

Beograd, 2022. godine

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Tijana J. Dimkić Tomić

**EFFECT OF ASSISTED ANTIGRAVITATION
KINESIOTHERAPY ON MOTOR FUNCTION
OF THE UPPER LIMBS IN PATIENTS AFTER
STROKE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2022

MENTOR:

Prof. dr Ljubica Konstantinović, redovni profesor na katedri fizikalne medicine i rehabilitacije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.

KOMENTOR:

Prof. dr Dejan Nešić, redovni profesor, Institut za medicinsku fiziologiju „Rihard Burijan”, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Ivana Petronić Marković, redovni profesor na katedri fizikalne medicine i rehabilitacije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

2. Prof. dr Aleksandra Vidaković, vanredni profesor na katedri fizikalne medicine i rehabilitacije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

3. Prof. dr Snežana Tomašević Todorović, redovni profesor na katedri fizikalne medicine i rehabilitacije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

DATUM ODBRANE _____

Zahvalnica

Najveću zahvalnost dugujem svojoj mentorki, prof. dr Ljubici Konstantinović, koja mi je pružila nesebičnu podršku, iskrene savete, uvek konstruktivne predloge i pomoć za izradu doktorske disertacije. Neizmernu zahvalnost joj dugujem za realizaciju svakog koraka ove disertacije, od početne ideje do konačne forme. Takođe, zahvalna sam na pruženom znanju, profesionalnom usmeravanju i ukazanom poverenju.

Veliku zahvalnost dugujem i mentoru, prof. dr Dejanu Nešiću, za pomoć još od prvog momenta kada sam upisala specijalističke akademske studije, a potom i kroz doktorske studije. Hvala na iskrenoj podršci, smernicama i uloženom vremenu tokom studija.

Svim članovima Komisije se zahvaljujem na sugestijama i uspešnoj saradnji.

Svojim kolegama Klinike za rehabilitaciju "Dr Miroslav Zotović" u Beogradu, naročito osoblju odeljenja za neurorehabilitaciju, na pomoći tokom prikupljanja podataka, ali i kolegijalnoj podršci tokom izrade cele doktorske disertacije. Zahvalnost dugujem i kolegama, kliničkim inženjerima Elektrotehničkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Andreju Saviću i Milici Isaković, iz kompanije Tecnalía, Srbija, koji su sa nama učestvovali kao deo tima, razmenjivali iskustva i dileme.

Mojim roditeljima, Jovanu i Gordani, dugujem ogromnu zahvalnost na bezuslovnoj podršci tokom celokupnog školovanja. Svojim sestrama na podršci i radovanju svim mojim uspesima.

*Suprugu Ivanu, hvala na bezrezervnom razumevanju, podršci i ljubavi, kao i njegovoj porodici na bezgraničnoj pomoći. Motiv, snaga i moj vetar u leđa, kojima posvećujem doktorsku disertaciju, mojoj deci, **Nataliji i Andreju***

Autor

UTICAJ POTPOMOŽNE ANTIGRAVITACIONE KINEZITERAPIJE NA MOTORNU FUNKCIJU GORNJIH EKSTREMITETA KOD PACIJENATA NAKON MOŽDANOG UDARA

Rezime

Uvod: Moždani udar predstavlja vodeći uzrok dugoročne onesposobljenosti u savremenom svetu. Kod više od 85% pacijenata preživelih nakon moždanog udara zaostaje slabost gornjih ekstremiteta koja značajno ometa svakodnevne motorne funkcije. I nakon sprovedene rehabilitacije motorna funkcija ruke se oporavi u svega 5-20% pacijenata. Osnovni princip savremene rehabilitacije predstavlja intenzivno vežbanje orijentisano na motorni zadatak sa mogućnošću većeg broja ponavljanja pokreta oslabljenog ekstremiteta tokom treninga, što je snažan stimulus za pospešivanje motornog učenja. Asistirana antigravitaciona terapija potpomognuta ArmAssist (AA) robotskim uređajem korišćena je za trening gornjih ekstremiteta sa oštećenjem motorne funkcije nakon moždanog udara. Ovaj robotski uređaj je napravljen za povećanje obima pokreta u ramenom i lakatnom zglobu, u položaju koji isključuje gravitacionu silu, uz manju asistenciju terapeuta.

Cilj: U ovoj studiji, istraživali smo uticaj potpomognute antigravitacione kineziterapije korišćenjem jednostavnog robotskog uređaja AA pridodate konvencionalnoj kineziterapiji i uticaj konvencionalne kineziterapije istog vremenskog trajanja na funkcionalnu sposobnost, stepen motornog oštećenja gornjeg ekstremiteta i sposobnost obavljanja svakodnevni životnih aktivnosti kod pacijenata sa prvim moždanim udarom. Takođe, cilj je bio i uporediti efekte primene potpomognute antigravitacione kineziterapije korišćenjem jednostavnog robotskog uređaja AA pridodatog konvencionalnoj kineziterapiji i primene samo konvencionalne kineziterapije istog vremenskog trajanja na funkcionalnu sposobnost, na stepen motornog oštećenja gornjeg ekstremiteta i sposobnost obavljanja svakodnevni životnih aktivnosti, kao i ispitati povezanost opštih demografskih, socijalnih i kliničkih karakteristika na ishod rehabilitacije.

Materijal i metode: u istraživanje su uključeni bolesnici koji su bili na intrahospitalnom rehabilitacionom tretmanu u Klinici za rehabilitaciju “Dr. Miroslav Zotović” u Beogradu. Tip studije je bio randomizovani klinički eksperiment. U studiju su uključeni pacijenti sa dijagnozom prvog moždanog udara u subakutnoj fazi. Pacijenti su metodom randomizacije, bili razvrstani u dve grupe. Grupa A (eksperimentalna grupa, n=15), kod koje je primenjena potpomognuta antigravitaciona kineziterapija korišćenjem jednostavnog robotskog uređaja AA pridodata konvencionalnoj kineziterapiji. Grupa B (kontrolna grupa, n=15), kod koje je primenjena samo konvencionalna kineziterapija istog vremenskog trajanja. Parametri ovog istraživanja su se registrovali nultog dana rehabilitacije (pre započinjanja terapije) i nakon 3 nedelje od početka primene terapije. Primarni parametar ishoda rehabilitacije je funkcionalna sposobnost GE merena Volfovim motornim funkcionalnim testom, skalom funkcionalne sposobnosti (WMFT FAS). Sekundarni parametri ishoda rehabilitacije su: stepen motornog oštećenja meren Fugl Meyer-ovim testom za motorna oštećenja gornjih ekstremiteta (FMA-UE motor) i aktivnosti svakodnevnog života merene *Barthel*-ovim indeksom (BI).

Rezultati: Statističkom analizom, ispitanici grupe A imali su značajno više vrednosti skorova primarnog mernog instrumenta WMFT FAS nakon sprovedenih 15 sesija tretmana u odnosu na ispitanike grupe B ($p=0,016$). Takođe, u analizi sekundarnih parametara ishoda, pokazan je statistički značajan porast vrednosti FMA-UE motor kod ispitanika grupe A posle sprovedenog tretmana ($p=0,031$). Međutim, analizom drugog sekundarnog parametra ishoda, između ispitivanih grupa, nije postojala statistički značajna razlika u vrednostima BI nakon sprovedenog tretmana ($p=0,117$). Promene u parametrima ishoda, kod ispitanika grupe A u poređenju sa grupom B, pokazale su statistički značajnu razliku u skorovima WMFT FAS ($p=0,029$) i FMA-UE motor ($p=0,038$) nakon 15 tretmana tokom tri nedelje. Promene u skorovima merenih BI nakon tretmana, između grupa, nije pokazala značajnu statističku razliku ($p=0,424$).

U univarijantnim regresionim modelima, ispitanici grupe A sa subkortikalnom ishemijom, imali su značajno niže razlike u skorovima merene WMFT FAS kao zavisnom varijablom ($p=0,039$), tj. predstavljali su negativan prediktor za poboljšanje funkcionalne sposobnosti GE. Ispitanici grupe B, statistički značajno veće skorove merene FMA-UE motor skorom, imali su samci u kategoriji porodičnog statusa ($p=0,044$), tj. predstavljali su pozitivan prediktor u redukciji

motornog oštećenja. U ostalim univarijantnim kvantilnim regresionim modelima, nijedan prediktor nije bio statistički značajan u odnosu na ispitivane parametre ishoda rehabilitacije.

Zaključak: Ovi rezultati ukazuju da, konvencionalna kineziterapija potpomognuta robotskim uređajem efikasnije poboljšava funkcionalnu sposobnost funkcije ruke i redukuje motorni deficit gornjih ekstremiteta, nego konvencionalna kineziterapija istog vremenskog trajanja. Ovaj uređaj je pokazao pozitivne efekte u smislu smanjenja motornog oštećenja i funkcionalnih sposobnosti gornjih ekstremiteta, kod pacijenata u subakutnoj fazi nakon moždanog udara, koji su imali srednje teško do teško oštećenje ruke.

KLJUČNE REČI: *rehabilitacija, subakutni moždani udar, robotski uređaji u neurorehabilitaciji, motorni deficit gornjeg ekstremiteta, kineziterapijski tretman u antigravitacionim uslovima*

NAUČNA OBLAST: Medicina

UŽA NAUČNA OBLAST: Fiziološke nauke

UDK broj:

EFFECT OF ASSISTED ANTIGRAVITATION KINESIOTHERAPY ON MOTOR FUNCTION OF THE UPPER LIMBS IN POST-STROKE PATIENTS

Abstract

Introduction: Stroke is the leading cause of long-term disability worldwide. Approximately 85% of stroke survivors experience arm weakness which significantly interferes with motor function of the extremities. Despite the rehabilitation, the motor function of the upper limbs recovers at 5-20% poststroke patients. The main principle of modern neurorehabilitation required task-oriented training with a large number of repetitions and greater intensity of practice, which is a potent stimulus for promoting motor learning. The assisted antigravitation kinesiotherapy with ArmAssist (AA) robotic device is used to develop arm training in patients who has motor impairment after stroke. AA robotic device is designed to facilitate arm movements of abduction-adduction in the shoulder and flexion-extension in the elbow, with minimal assistance of therapist.

The aim of this study was to examine the efficacy of assisted antigravitation kinesiotherapy using simple AA robotic device added to conventional rehabilitation and the efficacy of matched conventional arm training on functional outcomes, in subacute stroke subjects with moderate-to-severe upper limb impairment. Also, our aim was to compare effects of assisted antigravitation kinesiotherapy by AA robotic device added to conventional rehabilitation and matched conventional arm training on functional upper limbs ability, motor impairment of upper limbs and activities of daily living. We were to examine, impact of correlation of basic demographic, social and clinical characteristics on functional outcomes.

Methodology: In our study, we included patients which were on inpatient rehabilitation care at rehabilitation clinic “dr Miroslav Zotovic” in Belgrade. We conducted a randomized controlled trial. The study included patients with their first stroke in subacute phase after stroke. Hemiparetic subacute stroke patients were randomly assigned to two groups. Group A (experimental group, n=15) was treated with assisted antigravitation kinesiotherapy using simple AA robotic device added to conventional rehabilitation. Group B (control group, n=15), was treated with matched conventional rehabilitation. All patients were evaluated at baseline and after

3 weeks of intervention. The primary outcome measure was the Wolf Motor Function Test-Functional Ability Scale (WMFT-FAS). The secondary outcomes were the Fugl-Meyer Assessment-Upper Extremity motor score (FMA-UE motor) and *Barthel* index (BI).

Results: After the therapy interventions, in both of examined groups, we found improvement in primary outcome WMFT FAS in experimental group after 15 sessions compared to control group ($p=0,016$). Also, we found statistically significant increase in FMA-UE motor in experimental group, after treatment ($p=0,031$). On the other side, we found no statistically significant difference in BI in any of the groups, after treatment ($p=0,117$). The changes in primary (WMFT FAS score) and secondary outcome (FMA-UE motor score) showed a significantly greater increase in WMFT FAS score ($p=0,029$) and FMA-UE motor score ($p=0,039$) in the group A than the group B. In contrast to the WMFT FAS score and FMA-UE score, we found no significant differences in BI between the two groups ($p=0,424$). In univariate regression models, patients in the experimental group with subcortical ischemic stroke, showed statistically significant decrease score in WMFT FAS ($p=0,039$). They were negative predictor for improvement functional ability of the upper limbs. Patients in control group, showed statistically significant increase in FMA-UE motor score in category family status (single) ($p=0,044$). These patients were positive predictors for reduce motor impairment of the upper limbs. In other regression models, we found no significant differences in outcomes as well as demographic and clinical characteristics of patients in both groups.

Conclusions: Our results suggest that assisted antigravity kinesiotherapy using the AA robotic device added to conventional rehabilitation improved functional activities and reduced motor deficits of the upper limbs in subacute stroke patients, but was not associated with changes in the activities of daily living. This device was shown positive effects on improvement motor recovery in patients with moderate to severe impairment of upper limbs.

KEY WORDS: *rehabilitation, subacute stroke, robotic devices in neurorehabilitation, motor deficit of upper limb, kinesiotherapy in antigravity environment*

SCIENTIFIC FIELD: Medicine

SCIENTIFIC SUBAREA: Physiological Sciences

UDK number:

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. DEFINICIJA I EPIDEMIOLOGIJA MOŽDANOG UDARA.....	2
1.1.1 ETIOLOGIJA I KLASIFIKACIJA MOŽDANOG UDARA.....	3
1.1.2. PATOFIZIOLOGIJA MOŽDANOG UDARA.....	4
1.1.3. KLINIČKA SIMPTOMATOLOGIJA MOŽDANOG UDARA.....	5
1.2. KORTIKALNA ORGANIZACIJA GORNJEG EKSTREMITETA.....	9
1.3. NEUROPLASTICITET I MOTORNO UČENJE.....	12
1.4. TERAPIJSKI PRISTUP OPORAVKA NAKON MOŽDANOG UDARA.....	16
1.5. REHABILITACIJA PACIJENATA NAKON MOŽDANOG UDARA.....	17
1.5.1. REHABILITACIONI PROGRAM MOTORNOG DEFICITA GORNJEG EKSTREMITETA.....	18
1.5.2. KINEZITERAPIJSKI PRISTUPI USMERENI NA MOTORNI OPORAVAK GORNJEG EKSTREMITETA.....	21
1.6. ROBOTSKI UREĐAJI I NJIHOVA ULOGA U NEUROREHABILITACIJI.....	24
1.6.1. ROBOTSKI UREĐAJI ZA OPORAVAK GORNJIH EKSTREMITETA (PODELA I TERAPIJSKA PRIMENA).....	25
1.6.2. PRINCIPI KINEZITERAPIJE U ANTIGRAVITACIONIM USLOVIMA.....	31
1.7. ARMASIST ROBOTSKI UREĐAJ ZA REHABILITACIJU GORNJEG EKSTREMITETA.....	33

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	37
3. MATERIJAL I METODE.....	38
3.1. ISPITANICI.....	38
3.2. MERNI INSTRUMENTI.....	40
3.3. TERAPIJSKA INTERVENCIJA.....	42
3.3.1. POTPOMOGNUTA ANTIGRAVITACIONA KINEZITERAPIJA ROBOTSKIM UREĐAJEM PRIDODATA KONVENCIONALNOJ TERAPIJI.....	43
3.3.2. KONVENCIONALNA KINEZITERAPIJA ISTOG VREMENSKOG TRAJANJA.....	44
3.4. STATISTIČKANALIZA.....	46
4. REZULTATI.....	47
5. DISKUSIJA.....	63
6. ZAKLJUČCI.....	79
7. LITERATURA.....	81

1. UVOD

Akutni moždani udar (AMU) je naglo nastali fokalni ili globalni poremećaj moždane cirkulacije u kome je protok krvi nedovoljan da zadovolji metaboličke potrebe moždanog parenhima za kiseonikom i glukozom.

Zavisno od mehanizma nastanka, AMU se klasifikuje u akutni ishemijski moždani udar (AIMU) koji je posledica okluzije krvnog suda sa zastupljenošću oko 75-80%, i akutni hemoragijski moždani udar tj. intracerebralna (ICH) i subarahnoidalna hemoragija (SAH), a koji se javlja u približno oko 20-25% obolelih. Moždani udar (MU) predstavlja neurološku bolest sa najvećim stepenom invaliditeta, kao i sa visokim stepenom mortaliteta (1).

Kod više od 85% pacijenata preživelih nakon MU zaostaje slabost gornjih ekstremiteta (GE) koja značajno ometa svakodnevne motorne funkcije (2), a približno 35% pacijenata sa oštećenom motornom funkcijom donjeg ekstremiteta (DE) ne povrati funkciju hoda (3). Funkcionalni oporavak GE zahteva dugo multidisciplinarno lečenje i rehabilitaciju u cilju restitucije maksimalne nezavisnosti u svakodnevnim aktivnostima i poboljšanja kvaliteta života. Imajući to u vidu, ne iznenađuje podatak da stepen oporavka motorne funkcije GE i DE ima presudni uticaj na subjektivni osećaj pacijenta godinu dana nakon MU (4).

Osnovni princip savremene rehabilitacije predstavlja intenzivno vežbanje orijentisano na motorni zadatak sa mogućnošću većeg broja ponavljanja pokreta oslabljenog ekstremiteta tokom treninga, što je snažan stimulus za pospešivanje motornog učenja (5,6). Dosadašnja istraživanja koja su za cilj imala evaluaciju odnosa primenjenog intenziteta i učestalosti vežbanja i ishoda oporavka, pokazala su da kvantitativno više primenjene terapije rezultira kvalitativno boljim motornim oporavkom.

Ipak, nedostaci konvencionalne terapije zbog ograničenja u vidu troškova lečenja, povreda pacijenata uslovljenih intenzitetom tretmana, ali i nedovoljne dostupnosti terapeuta onemogućavaju optimalni intenzitet i učestalost tretmana (5). Novo polje robotske rehabilitacije može biti integrisano na neurološkim principima koji podržavaju naučne dokaze da robotski uređaji mogu potpomognuti i poboljšati funkcionalni oporavak i motorne sposobnosti pacijenata nakon MU (7).

U prilog tome, tokom prethodnih decenija sve veći broj istraživanja je fokusiran na

kliničku implementaciju novih potpomognutih rehabilitacionih tehnologija u cilju usmeravanje i optimizacija novih veština kroz vežbanje ponavljanjem određenih motornih zadataka. Svakako, ove tehnologije su zasnovane na vežbanju koje je bazirano na ponavljanju specifičnog zadatka usmerenog ka cilju, sa mogućim uticajem na senzomotornu reorganizaciju. Opisan mehanizam predstavlja vodeće mesto u kreiranju novih rehabilitacionih metoda za oporavak motornih funkcija ekstremiteta (6,7).

1.1 DEFINICIJA I EPIDEMIOLOGIJA MOŽDANOG UDARA

Definicija

AMU se definiše kao fokalni ili globalni poremećaj moždane funkcije koji naglo nastaje, a posledica je poremećaja moždane cirkulacije ili stanja u kome protok krvi nije dovoljan da zadovolji metaboličke potrebe neurona za kiseonikom i glukozom (1).

Epidemiologija

Incidencija obolevanja od MU se povećava sa danima starosti, a prevalencija se keće oko 600 obolelih na 100000 stanovnika u razvijenim, a do 900 u nerazvijenim zemljama sveta (1).

MU je vodeći uzrok invalidnosti koji se meri brojem godina života koje su izgubljene zbog prerane smrti ili onesposobljenosti koja dovodi do gubitka godina produktivnosti pojedinca (engl. DALY, *disability- adjusted life years*) (8). Nakon MU oko 80% osoba ispolji poremećaj motorne funkcije GE i DE, kao i dugotrajnu onesposobljenost u aktivnostima svakodnevnog života (ADŽ) (2). Približno 35% pacijenata sa oštećenom motornom funkcijom DE ne ostvari funkciju hoda ili zahteva asistenciju drugog lica (3). Ukupno 65% pacijenata i nakon šest meseci od nastanka MU, ne uspe da povрати motornu funkciju GE do nivoa samostalnosti u obavljanju ADŽ (2). Pored navedenog, vodeći je uzrok morbiditeta u svetu i drugi najčešći uzrok demencije, depresije, i epilepsije kod starijih (9,10).

Posle kardiovaskularnih i malignih oboljenja, treći je uzročnik smrtnosti u razvijenim zemljama, dok je na drugom mestu uzročnika smrtnosti u celom svetu (9). Tokom poslednjih decenija primećen je pad stope smrtnosti i DALY-a u razvijenim zemljama i u zemljama u

razvoju, ali je uočen značajan porast apsolutnog broja smrtnih slučajeva nakon MU kod mlađih odraslih u dobi od 20-64 godine (11), Zbog toga što sve više pogađa i kategoriju mlađih osoba posledično dolazi do većeg broja izgubljenih DALY-a i gubitka radne sposobnosti u radno sposobnoj populaciji. Značajan pad smrtnosti i DALY stope u razvijenim zemljama može biti rezultat poboljšane kontrole faktora rizika koji se mogu modifikovati (poboljšana kontrola krvnog pritiska, šećera, povišenih lipida, promena stila života), poboljšanje akutne nege u specijalizovanim jedinicama za MU, uvođenje novijih procedura neurološke dijagnostike koja dovodi do adekvatne i pravovremene dijagnoze. Trend smanjenja smrtnosti i DALY-a u zemljama u razvoju još uvek daleko zaostaju u odnosu na razvijene regione. Poboljšanja u akutnoj i postakutnoj nezi obolelih od MU, kao i kontinuirani naponi u prevenciji faktora rizika za MU, potrebni su kako bi se smanjilo opterećenje društva od posledica MU kod mlađih odraslih, posebno u nerazvijenim zemljama(12).

Incidenca MU u Srbiji je 172.1 na 100.000 stanovnika tokom godine dana, a prevalenca moždanog udara 792.7 na 100.000 stanovnika (13). U Srbiji je prvi vodeći uzrok smrtnosti kod žena (14), kao i vodeći uzrok mortaliteta u hospitalnim uslovima (1).

Osim što narušava kvalitet života u porodičnom i socijalnom okruženju, MU predstavlja i veliko materijalno opterećenje za društvenu zajednicu, te predstavlja stalnu potrebu za što efikasnijim modalitetima lečenja i rehabilitacije (1,15).

1.1.1. ETIOLOGIJA I KLASIFIKACIJA MOŽDANOG UDARA

Prema mehanizmu nastanka MU može biti ishemijski ili hemoragijski. Poređenje stopa incidence između različitih subtipova MU pokazalo je, da je, učestalost ishemijskog MU mnogo veća (75%), u poređenju sa učestalošću hemoragijskog MU. Ukoliko se upoređuju dva podtipa hemoragijskog MU, incidenca ICH je veća (15%) nego kod SAH (10%). Ishemijski MU je najčešći i nastaje trombozom ili embolizacijom krvnog suda, što nakon prekida vaskularizacije određene regije dovodi do progresije smrti neurona. Više od jedne trećine ishemijskih AMU izazvano je embolizacijom (16).

Svaki ishemijski MU ima subtip koji može klasifikovati prema poreklu na lakunarni i ne-

lakunarni ishemijski MU. Zastupljenost lakunarnog MU je 23% a ne-lakunarnog MU iznosi 77%. Dalje podela ne-lakunarnih infarkata mozga obuhvata:

1. MU nastao usled ateroskleroze velikih krvnih sudova (17%)
2. MU nastao usled kardioembolizacije (35%)
3. kriptogeni MU(45%)
4. MU drugog uzroka tj. retkih uzroka (3%) (17).

Hemoragijski MU je ređi (20%) i nastaje izlivom krvi u moždani parenhim ili subarahnoidalni prostor usled dugotrajne hipertenzije ili nakupljanja amiloida duž krvnih sudova kada oni postaju slabi i dolazi do njihove ruptуре. Netraumatska SAH podrazumeva krvarenje unutar subarahnoidalnog prostora koje je posledica ruptуре aneurizme intrakranijalnog krvnog suda i čini 80% događaja, dok preostalih 20% predstavljaju arteriovenske malformacije i koagulopatije (18).

Pored podele prema neposrednom uzroku, MU se može podeliti i prema brzini razvoja i trajanja simptoma na:

1. Tranzitorni ishemijski atak (TIA) se definiše kao žarišni gubitak moždane funkcije praćen gubitkom vida na jednom oku u trajanju manjem od 24 sata.
2. Kompletan ili stabilan MU, označava da se neurološki deficit potpuno razvio neposredno po početku bolesti i ostao nepromenjen tokom 72 sata (19).

Zavisno od vremena nastanka MU, govorimo o tri faze MU koje se preklapaju, od kojih svaka ima jedinstven skup neurofizioloških promena. Akutna faza traje od nultog dana i traje do dve nedelje; subakutna faza koja traje do šest meseci; dok hronična faza traje nakon šest meseci od nastanka ishemijskog ili hemoragijskog događaja. Poslednja faza može trajati mesecima i godinama nakon MU i može se nastaviti do kraja života (20).

1.1.2. PATOFIZIOLOGIJA NASTANKA MOŽDANOG UDARA

Poremećaj moždane cirkulacije usled hipoperfuzije ili zapušanja krvnog suda dovodi do gubitka neurona u zahvaćenoj regiji rapidnom brzinom. Unutar 30 sekundi po prekidu cirkulacije

nastupa poremećaj metabolizma mozga. Unutar prvog minuta narušena je funkcija neurona, a posle pet minuta anoksije započinje niz metaboličkih promena koje vode u infarkt mozga. Najraniji biološki odgovor na ovaj prekid moždane cirkulacije je brz razvoj kolaterala koje će ograničiti zonu ishemije. Ovo može biti kompromitovano nekim od okluzivnih poremećaja arterija mozga. Kako su neuroni veoma osetljivi na nedostatak kiseonika i glukoze, dolazi do njihovog propadanja i nastaje zona “penumbra”, zona u kojoj su neuroni afunkcionalni ali i dalje vijabilni. Usled daljih neuralnih oštećenja neurona iz zone penumbre nastaje ishemija mozga. Lanac ovih događaja obuhvata energetske potrošnje adenozin tri fosfata sa prekidom jonskih pumpi, kao i sa posledičnom depolarizacijom ćelijskih membrana i iznenadnim oslobađanjem neurotransmitera koji će toksično delovati na neuronske ćelije. Unutar zone ishemije nagomilavaju se kalcijumovi joni koji pokreću niz reakcija dovodeći do degradacije neurona i njihove smrti. Razumevanjem elektrofizioloških mehanizama odumiranja nervnih ćelija događa se nekrozom ili apoptozom. Prema podacima iz dostupne literature, nekrozom su dominantno zahvaćeni neuroni u jezgri ishemije, dok je apoptozom dominantna oštećenost neurona u zoni penumbre, te se očuvanje ove zone definiše potencijalnim fokusom rehabilitacionih modaliteta (21).

Faktori rizika koji dovode do njegovog nastanka su brojni. Pored onih na koje se ne može uticati (nepromenljivi), imamo i faktore na koje se može uticati (promenljivi). Nepromenljivi faktori rizika su: pol, rasa, nasleđe, starost, pozitivna porodična anamneza. Promenljivi faktori rizika na koje se može uticati u cilju smanjenja verovatnoće javljanja MU su: arterijska hipertenzija, dijabetes mellitus, glikozna intolerancija, hiperholesterolemija, pušenje cigareta, atrijska fibrilacija, fizička neaktivnost, gojaznost, upotreba alkohola, hiperhomocisteinemija (22).

1.1.3. KLINIČKA SIMPTOMATOLOGIJA MOŽDANOG UDARA

Simptomatologiju MU možemo podeliti u zavisnosti od lokalizacije cirkulatornog poremećaja (ishemije ili hemoragije) kojim su zahvaćeni neuroni. Ukoliko je oštećenje nastalo u levoj hemisferi (hemisferni, kortikalni MU) simptomi će najverovatnije biti: afazija, desnostrani

neurološki ispadi (pareza-plegija, gubitak senzibiliteta, neglect, homonimna hemianopsija, devijacija glave i bulbusa u levo). Ako je oštećenje nastalo u desnoj hemisferi, simptomatologija može biti: levostrani neurološki ispad (pareza-plegija, gubitak senzibiliteta, neglect, homonimna hemianopsija, devijacija glave i bulbusa u desno). Subkortikalni infarkti hemisfera doprineće nastanku čiste motorne slabosti (hemipareze) ili oduzetosti (plegije) jedne polovine tela, oštećenjem govora (afazijom ili dizartrijom), poremećajem ravnoteže (ataksijom), dok su očuvane kognitivne funkcije, vid i govor. Infarkti moždanog stabla će se manifestovati motornom slabošću (hemiparezom) ili oduzetošću (plegijom) jedne polovine tela, alternim sindromima, nistagmusom, dizartrijom, oštećenjem gutanja (disfagijom), ataksijom sva četiri ekstremiteta. Infarkti malog mozga se najčešće manifestuju ipsilateralnom slabošću (hemiparezom) GE i DE, ataksijom stajanja i hoda (19, 23).

Zahvaljujući tehnikama neurovizuelizacije centralnog nervnog sistema (CNS), kompjuterizovana tomografija (CT) i nuklearna magnetna rezonanca (NMR), mogu se precizno odrediti lokalizacije irigacionog područja ishemijskih i hemoragijskih infarkata mozga (24). Najčešća podela razlikuje infarkte prednjeg i zadnjeg sliva vaskularne mreže mozga; odnosno infarkte karotidne (prednje) i posteriorne (zadnje) moždane cirkulacije (25).

Velikomoždane hemisfere su vaskularizovane od tri velike moždane arterije: prednje, srednje i zadnje (a. cerebri anterior, ACA, a. cerebri mediae, ACM, a. cerebri posterior, ACP). Iz unutrašnje karotidne arterije nastaju prednja i srednja velikomoždana arterija, dok zadnja velikomoždana arterija ima ishodište iz vertebralne i bazilarne arterije, koja pored zadnjeg segmenta hemisfere velikog mozga ishranjuje i strukture malog mozga i moždanog stabla. Okluzije unutrašnje karotidne arterije, dovešće do infarkta u irigacionom području ACA ili ACM, dok će okluzija vertebrobazilarne arterije dovesti do infarkta u području ACP. Okluzija najvećeg krvnog suda (srednja velikomoždana arterija, ACM), dovešće do velike zahvaćenosti moždane hemisfere i kao posledicu dati infarkte sa kliničkom prezentacijom većeg invaliditeta budući da vaskularizuje i primarne senzorne i motorne kortekse. Ovi infarkti čine 90% infarkta prednje moždane cirkulacije. Takođe, njene perforantne grane vaskularizuju i dublje subkortikalne strukture. ACM se deli na M1, M2, M3 i M4 segment. M1 segment predstavlja izvorište do račve i daje nekoliko lentikulostrijatnih grana. M2 segment obuhvata regiju oko sulkusa insule; M3 segment vaskularizuje deo unutar Silvijeve fisure, dok M4 segment daje

vaskularizaciju za kortikalne delove oko insule i Silvijeve brazde.

U zavisnosti koji segment ACM je okludiran, klinička prezentacija može biti: kontralateralna motorna slabost i senzorni deficit zahvaćene polovine tela, homonimna hemianospija, afazija ili dizartrija u skladu sa zahvaćenom stranom hemisfere, neglekt, anozognozija i/ili apraksija. Okluzija M1 segmenta ACM najčešće će dovesti do motornog ili senzornog deficita suprotne strane tela; okluzija M2 segmenta ACM se ispoljava faciobrahijalnim tipom hemipareze, Broca-inom afazijom ili Wernicke-ovom afazijom uz homonimnu hemianospiju, u zavisnosti da li je zahvaćen proksimalni ili distalni deo M2 segmenta (23,25).

Okluzija ACA koja obuhvata manji broj ishemijskih infarkata, grana se u odnosu na prednju kominkantnu arteriju na dva segmenta: A1 i A2 segment. Klinički sindromi nastaju dominantno okluzijom A2 segmenta i dovode do motornog i senzornog oštećenja kontralateralne strane donjeg ekstremiteta “kruralni tip” uz mogućnost pojave primitivnih refleksa.

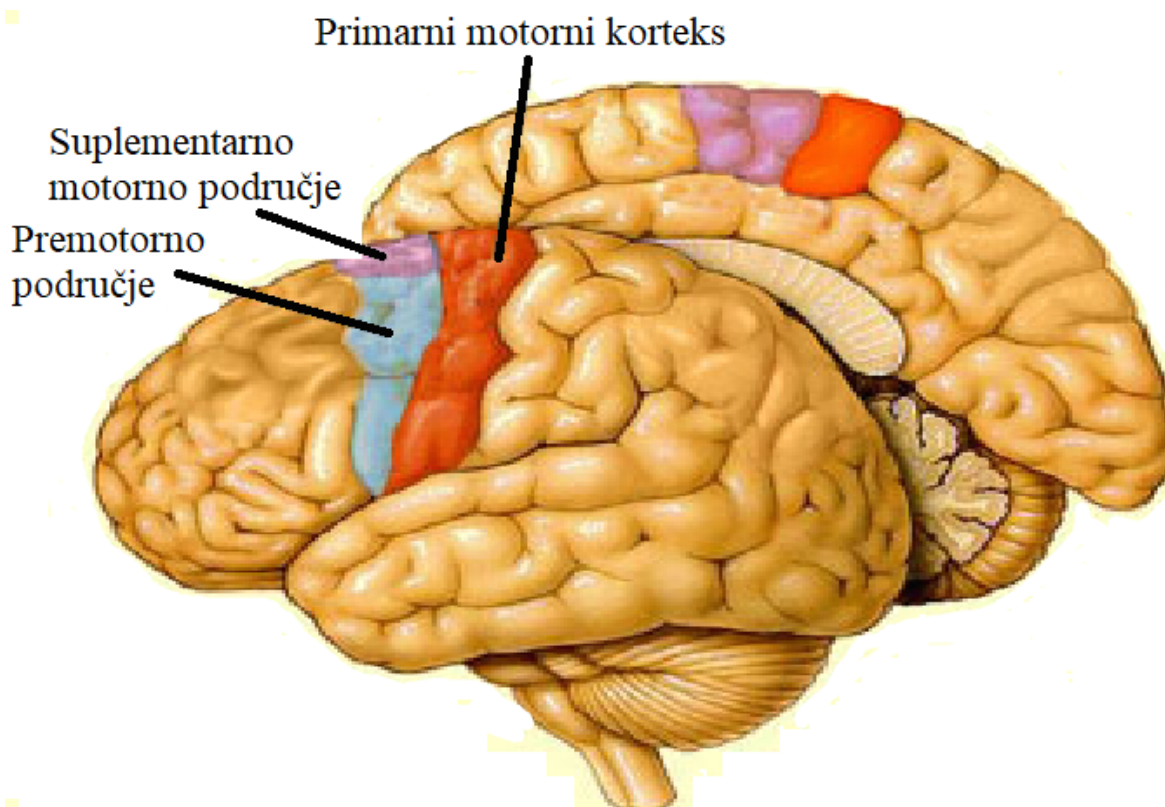
Vertebrobazilarni sliv je podeljen od mesta ishodišta a. subclaviae kroz poprečne otvore vratnih pršljenova (V1 segment), zatim se nastavlja duž poprečnih otvora vratnih pršljenova (V2 segment), potom priksimalno putuje do otvora pršljena C2 pa do ulaska u kranijum kroz foramen magna (V3 segment), sve do pontomedularnog prelaza i nastanka a. basilaris (V4 segment). Prva tri segmenta vertebralnog sliva su ekstrakranijalni, dok je V4 intrakranijalni segment. Iz a. basilaris nastaju ogranci za a. cerebellare inferior anterior i a. cerebellare inferior posterior koje formiraju ACP i a. cerebri superior. Infarkti vertebrobazilarnog sliva obuhvataju oštećenje ponsa, produžene moždine i cerebeluma, uz lezije kranijalnih nerava nastalih na ipsilateralnoj strani. Česti su vizuelni ispadi ukoliko je okludirana ACP, koja može dovesti do talamičkog sindroma sa prisustvom centralnog bolnog sindroma suprotne strane.

Okluzijom penetrantnih grana vertebrobazilarnog sliva nastaju lakunarni infarkti. Ovi infarkti se mogu manifestovati u sklopu alternih sindroma, Weberovog sindroma, locked-in sindroma; za razliku od lakunarnih ishemijskih koje su većinom bez značajne kliničke simptomatologije (25). Prikazani su klinički sindromi nakon okluzija glavnih arterija mozga, Tabela 1 (19).

Tabela 1. Kliničko znaci i sindromi nakon okluzija glavnih arterija mozga (19)

ACM	<p>Hemiplegija/hemipareza suprotne polovine (slabost izraženija na donjoj polovini lica i ruci, tzv. faciobrahijalni tip hemipareze)</p> <p>Kortikalni gubitak senzibiliteta suprotne polovine tela</p> <p>Afazija (kod zahvaćenosti „dominantne“, najčešće leve hemisfere)</p> <p>Homonimna hemianopsija suprotne strane tela</p> <p>Moguće izmenjeno stanje svesti (najčešće posle 48h)</p> <p>Neglekt (kod zahvaćenosti „nedominatne“ hemisfere, obično desne)</p>
ACA	<p>Kruralni tip hemipareze, noga je više zahvaćena od ruke</p> <p>Kortikalni gubitak senzibiliteta nogu suprotne strane tela</p> <p>Inkontinencija (često prisutna)</p>
ACP	<p><i>Okluzija kortikalnih grana:</i> Homonimna hemianopsija sa očuvanim makularnim vidom (predeo makule je dobro snabdeven krvlju prkeo ACM)</p> <hr/> <p><i>Proksimalna okluzija:</i> Istostrana paraliza III kranijalnog nerva i hemipareza/hemiplegija suprotne strane tela, Talamusni sindrom, pojava nevoljnih pokreta, hemisenzorni poremećaj</p> <hr/> <p><i>Obostrana okluzija:</i> Kortikalno slepilo, (Antonov sindrom)</p>

1.2. KORTIKALNA ORGANIZACIJA GORNJEG EKSTREMITETA



Slika 1. Motorne regije korteksa: primarni motorni korteks, premotorni korteks i suplementarna motorna regija. (preuzeto i modifikovano sa <http://thebrain.mcgill.ca>)

Motorni sistem ima precizni funkcionalni hijerarhijski sistem koji se sastoji iz tri osnovna nivoa zaduženih za realizaciju izvođenja pokreta. Za nekoliko tipova pokreta, korteks ima gotovo direktan put do prednjih motoneurona kičmene moždine – naročito za kontrolu vrlo veštih pokreta prstiju i šake. Značajne regije moždanog korteksa koji učestvuju u kontroli pokreta GE su primarni motorni korteks, tj. M1 motorni korteks (M1) ili Brodmann-ova area 4; premotorni korteks (PM); suplementarna motorna regija odnosno unutrašnja Brodmann-ova areja 6 (SMA), kao i presuplementarna motorna regija koja podrazumeva ostatak Brodmann-ove areje 6 (pre-SMA).

PM ima preciznu topografsku reprezentaciju različitih mišićnih regiona u telu, a više od polovine ovog područja odnosi se na kontrolu mišića šaka i mišića za govor. Nervni signali ove regije uzrokuju mnogo kompleksnije obrasce pokreta od onih koji nastaju u M1 korteksu (26, 27). Informacije koje definišu pokret šalju se u M1 korteks koji je zadužen za izvođenje određenog pokreta, nakon čega se informacija preko pontocerebelarnih i frontopontinskih vlakana šalje u koru malog mozga koja je odgovorna za planiranje pokreta. Prednji deo PM prvo razvija “motornu sliku” celog mišićnog pokreta koji treba da se izvede. Ova slika ekscitira svaki sukcesivni obrazac u zadnjem delu regiona odakle se signali šalju bilo direktno u PM ili često, putem bazalnih ganglija, a potom nazad kroz talamus do PM. PM šalje signal preko direktnih motornih puteva kortikonukleusnog i korikospinalnog (piramidnog), do motornih jedara kranijalnih i kičmenih živaca. PM, bazalne ganglije, talamus i M1 korteks sačinjavaju kompleksan zajednički sistem za kontrolu kompleksnih obrazaca koordinisane mišićne aktivnosti, koji učestvuju u planiranju i učenju pokreta kao i koordinaciji između leve i desne strane tela. PM, motorni direktni putevi i motorna jedra u kičmenoj moždini učestvuju u izvođenju pokreta, a motorna kora, relejna motorna jedra moždanog stabla, mali mozak, talamus i proprioceptivni putevi su zaslužni za korekciju pokreta.

SMA funkcioniše zajedno sa PM da bi se obezbedili posturalni pokreti i položajni pokreti glave i očiju. Zajedno, SMA i PM, učestvuju u motornom planiranju izvođenja određenog pokreta, dok bazalne ganglije imaju ulogu da deponuju naučene motorne obrasce (28).

Iz M1 motornog korteksa, nishodnim motornim vlaknima do motornih jedara u kičmenoj moždini, vlakna se prostiru duž direktnog kortikospinalnog puta, koji ima osnovnu ulogu usmerenu ka izvođenju različitih pokreta. Lateralni segment ovog puta, najznačajniji je u izvođenju pokretljivosti distalnih segmenata ekstremiteta, koordinaciju, spretnost i finu motoriku (29). Anteriorni deo kortikospinalnog puta, zadužen je za inervaciju vratnih mišića i proksimalnu muskulaturu GE. U ovom smislu, istraživanja su pokazala da motornim učenjem orjentisanim ka određenom zadatku dolazi do reorganizacije u nivou motornog korteksa kod zdravih ispitanika, dok nakon prekida motornog učenja dolazi do vraćanja na prethodni organizacioni nivo. Tokom motornog učenja, interneuronalne sinaptičke mreže u PM areji postaju pojačane i njihovim umnožavanjem, sve veći broj se uključuje u izvođenje određenog motornog zadatka (30).

Da bi se motorne radnje nadovezivale jedna na drugu, a istovremeno pratilo njihovo izvođenje i obezbedilo korektivno prilagođavanje u toku izvođenja motorne aktivnosti, glavnu ulogu preuzima cerebelum (26). On preuzima sveže informacije o planiranim mišićnim kontrakcijama iz moždanih oblasti. Takođe, prima senzorne informacije iz perifernih delova tela. To omogućava da se uporede pravilno izvedeni pokreti sa nameravanim (31).

1.3. NEUROPLASTICITET I MOTORNO UČENJE

Centralni nervni sistem (CNS) je jedan od integrativnih sistema u ljudskom organizmu sa mogućnošću upravljanja najsloženijim mehanizmima. Osnovni mehanizam kojim nervni sistem upravlja jeste kontrola pokreta kao i povezivanje izvođenja jednostavnih do najsloženijih svakodnevnih životnih aktivnosti. Pokreti se uče celog života, a pod kontrolom su jedne strukture nervnog sistema koja se naziva precentralni girus (32). Jedan od bazičnih elemenata neuroplasticiteta mozga nakon MU je kortikalna reorganizacija, process u kojem oštećene neuronske veze migriraju ka drugim iz intaktne moždane regije (33).

Zahvaljujući plasticitetu mozga, koji predstavlja kako strukturalno tako i funkcionalno povezivanje neuronskih veza u mozgu, pod uticajem interakcije čoveka i spoljašnje sredine, postoji mogućnost učenja i ovladavanja novim pokretima i ponašanjima. Kao takav, plasticet delimo na funkcionalni i strukturalni. Funkcionalni plasticitet zasniva se na principu ekscitacije i inhibicije. Pojačana stimulacija jednog neurona pojačava stimulaciju drugog neurona ili neuronskih ćelija preko ostvarenih veza i dovodi do niza fizioloških promena na nivou sinapsi koje nazivamo facilitacijom. Obrnuto, smanjena stimulacija jednog neurona dovešće do smanjene neuronske aktivnosti drugog neurona, odnosno inhibicije. Ovi mehanizmi ekscitacije i inhibicije obezbeđuju glavni modul uspešnog pamćenja i motornog učenja (34, 35). Strukturni plasticitet mozga bazira se na stvaranju novih neuronskih veza kao i njihovo sinaptičko povezivanje i neurogenezu (36). Ova vrsta plasticiteta je zasnovana na depolarizaciji neurona i povećanju intracelularne koncentracije kalijuma koja dovodi do ekcitabilnosti neurona usled funkcionalne plastičnosti (37).

Regulatorne mehanizme plasticiteta mozga delimo na sinaptičko skaliranje i metaplasticitet. Sinaptičko skaliranje se odnosi na mehanizam, kojim neuron povećava selektivnost i stabilizuje ekscitaciju na različite impulse. Ukoliko dođe do produžene potencijacije i do povećavanja postsinaptičkih potencijala, zahvaljujući ovom mehanizmu, neće doći do preterane i štetne ekscitacije. Sinaptičko skaliranje, selekcijom smanjuje postsinaptičke potencijale i održava stabilnost i efikasnost sinapsi, odnosno štiti CNS od preterane aktivnosti. Obrnuto, ukoliko je došlo do dugotrajne inhibicije, sinaptičko skaliranje će selektivno i postepeno povećati dugotrajno smanjene postsinaptičke potencijale, sa posledičnim smanjenjem broja NMDA

sinaptičkih receptora (N-methyl D-aspartat) (38). Metaplasticitet predstavlja sposobnost neurona da regulišu svoju razdražljivost u smislu celokupne aktivnosti neuronskih mreža. Na taj način CNS pokušava da održi homeostazne energetske procese. Drugim rečima, ukoliko u nekom region mozga dođe do povećanja ili smanjenja ekscitacije, nervni kontrolni mehanizmi će sprečiti da ta aktivacije previse poraste ili da se previse smanji. Metplasticitet pri ekscitabilnosti mozga nastaloj nekom fizičkom interakcijom sa spoljašnjom sredinom, koja već dovodi do ekscitabilnosti nervnog sistema, deluje na tu regiju smanjenjem ekcicacije. Obrnuto inhibicijom deluje na inhibiranu regiju povećanjem njene ekscitabilnosti. Opisani mehanizmi predstavljaju zaštitine mehanizme CNS-a, odnosno kontrolne mehanizme motornog učenja. Stvaranjem sinergističkih promena u sinapsama, omogućava našem CNS-u stvaranje motornih engrama tokom učenja motornih veština (39).

Motorno učenje može se definisati kroz skup preciznih aktivnosti učenja pokreta. Podeljen je na tri faze:

1. faza osnovne koordinacije izvršenja pokreta,
2. faza precizne koordinacije pokreta i usavršavanja motornih veština,
3. faza stabilizacije pokreta.

Takođe, deli se na period aktivacije tj. period učenja motornog zadatka sa povećanjem pažnje, i period konsolidacije, kada je prisutna povišena aktivnost regija u mozgu za kontrolu učenja motornih zadataka (32, 40, 41). Na kraju, vremenom dolazi do učenja novih sekvenci kroz automatske radnje, kada se motorni zadaci izvršavaju po automatizmu prema definisanom redosledu i vremenski definisanom redosledu aktivaciji mišića. Za ovu fazu je značajno smanjenje aktivnosti kortikalnih struktura i aktivacije struktura u talamusu, malom mozgu i bazalnim ganglijama, tj. smanjenje kortikocerebelarne aktivnosti (42). Prethodno navedeno ukazuje da, neuroplasticitet može dovesti do mehanizama oporavka i funkcionalne adaptacije koja je rezultat ukupnih promena u neuronskoj organizaciji (43).

Pokazano je da plasticitet stimulisan oštećenjem CNS-a, kroz niz adaptivnih promena, pokušava da odgovori reorganizacionim promenama da bi napravilo ponovnu kontrolu oštećenih tj. izgubljenih funkcija. Kod osobe nakon ishemijskog MU, u okolini zone penumbre, neledirani regioni korteksa mogu preuzimati procesurarnje motornih signala koji su pripadali prvobitno

regiji ireverzibilnog oštećenja (44). Wittenberg i sar., i Manganotti i sar., su istraživali funkcionalne mehanizme nakon akutnog ili hroničnog MU kod pacijenta sa teškim motornim oštećenjem, i opisali da postoji smanjenje intrakortikalne inhibicije u obe hemisfere. Razlog smanjenja inhibicije oštećene hemisfere u akunoj fazi nakon MU, objasnili su, povećanom osetljivošću gabaenergičkih neurotransmitera na ishemiju, ili kompenzatorno, popuštanjem gabaenergičke inhibicije, dovodeći do reorganizacije senzomotoronih mapa cerebralnog korteksa (45,46).

Ipak, bez neurona kičmene moždine, čak i najkompleksniji sistemi kontrole CNS-a ne mogu uzrokovati svrsishodan mišićni pokret. Siva masa kičmene moždine predstavlja integrativno područje. Preko interneurona se prenose senzorni stimulusi koji imaju međusobnu povezanost sa motoneuronima u prednjim rogovima kičmene moždine. Motorni sistem kao i senzorni, bazirani su na principu rekurentne inhibicije preko Renšovih ćelija. Propriospinalna vlakna obezbeđuju puteve multisegmentnim refleksima. Intramuskularna koordinacija postoji zahvaljujući alfa i gama motoneuroni. Alfa motoneuroni ili vlakna tipa $A\alpha$ inervišu skeletna mišićna vlakna – koja se pri kraju granaju i inervišu jednu motornu jedinicu. Gama motoneuroni ili tip $A\gamma$ vlakna, inervišu delove mišićnog vretena tj. senzornog receptora. Mišićna vretena dalje prenose informacije u CNS o dužini mišića i/ili brzini promene dužine. Može se razdražiti izduženjem mišića ili samo kontrakcijom krajeva intrafuzalnih vlakana mišićnog vretena. Ukoliko se mišino vreteno isteže sporo, broj impulsa iz završetaka raste i impulsi postaju održivi i nekoliko minuta što predstavlja statički odgovor. Ukoliko se dužina mišića istegne naglo, impulsi se šalju dok se dužina aktuelno povećava, što predstavlja dinamički odgovor.

Mišićni refleks na istežanje predstavlja funkciju mišićnog vretena, održava ili se suprotstavlja promeni dužine mišića. Kontrakcija mišića se suprotstavlja sili koja uzrokuje istežanje mišića. Funkcija refleksa na istežanje se ogleda u tome, da spreči oscilacije telesnih pokreta, jer većina signala do mišića stiže intenzitetom koji nije kontinuiran. Kad god se signali prenose iz M1, ili drugog regiona mozga do alfa motoneurona, stimulišu se i gama motoneuroni. Koaktivacija alfa i gama motoneurona, tj. kontrakcija i ektrafuzalnih i intrafuzalnih mišićnih vlakana, održava dužinu receptorskog dela vretena kao i prigušivačku funkciju vretena bez obzira na promenu dužine mišića. Gama eferentni sistem stimulišu signali iz bulboretikularnog regiona moždanog stabla i impulsi iz malog mozga, bazalnih ganglija i cerebralnog korteksa. Za razliku

od vretena, tetivni organ detektuje i napetost u mišiću. Zahvaljujući vlakanima tipa Ib, prenose se signali iz tetivnog organa u kičmenu moždinu, a zatim preko inhibicijskih interneurona na alfa motoneurone. Takođe, ushodnim putevima signali se šalju do viših centara CNS-a.

Reverberacijskim polisinaptičkim krugom, čim bi stimulus izazvao refleks fleksora jednog ekstremiteta, započela bi i ekstenzija suprotnog ekstremiteta. Voljni pokreti uvek započinju u cerebralnom korteksu, njegovom aktivacijom obrazaca koji su uskladištene u kičmenoj moždini, moždanom stablu, bazalnim ganglijama i cerebelumu (47-49).

Novo polje robotske rehabilitacije može biti integrisano na neurološkim principima koji podržavaju naučne dokaze da robotski uređaji mogu potpomognuti i poboljšati funkcionalni oporavak i motorne sposobnosti pacijenata nakon MU (7). U prilog tome, tokom prethodnih decenija sve veći broj istraživanja je fokusiran na kliničku implementaciju asistiranih tehnologija u cilju usmeravanja i optimizacije novih veština kroz vežbanje ponavljanjem određenih motornih zadataka (50). Svakako, ove tehnologije su zasnovane na vežbanju koje je bazirano na ponavljanju specifičnog zadatka usmerenog ka cilju a dovoljnog za reorganizaciju senzo-motorne kortikalne mape. Opisan mehanizam predstavlja vodeće mesto u kreiranju novih rehabilitacionih metoda za oporavak motornih funkcija ekstremiteta (51).

1.4. TERAPIJSKI PRISTUP OPORAVKA NAKON MOŽDANOG UDARA

AMU je stanje koje zahteva hitan i adekvatan tretman kako bi se smanjila stopa mortaliteta i stopa invalidnosti kod pacijenata koji su doživeli MU (1,9). Lečenje obolelih nakon AMU odvija se u specijalizovanim jedinicama za MU u cilju maksimalnog oporavka. U tom periodu se sprovodi neurološka evaluacija pacijenata, dijagnostika i eventualna primena trombolitičke terapije (52).

Neurološkim pregledom procenjuje se težina moždanog oštećenja. Dijagnoza AMU se postavlja anamnezom koja se odnosi na vreme nastanka prvih tegoba. Kasnije, nakon laboratorijskih pretraga evaluacija se dopunjuje potrebnim dijagnostičkim procedurama CT ili NMR pregledom, kao i ostalim neurovaskularnim dijagnostičkim metodama u cilju verifikacije lokalizacije i veličine lezije. Dalje dijagnostičke intervencije odnose se primarno na mogućnost primene trombolitičke terapije u vremenski definisanom terapijskom prozoru. Opšte mere lečenja obolelih podrazumevaju sve terapijske procedure u cilju stabilizacije sistemskih poremećaja, kao i specifične intervencije kojim se može uspostaviti regulacija rekanlizacije okludiranog krvnog suda – tromboliza (ukoliko je to indikovano prema posebno propisanim inkluzionim i ekskluzionim kriterijumima), mehanička ekstrakcija tromba, antiagragaciona i antikoagulantna terapija, kao i neuroprotektivna terapija koja prema velikom broju studija nije pokazala klinički povoljan doprinos (1, 52, 53).

Komplikacije koje prate ishemijski AMU su srčane aritmije, hipostatska i aspiraciona pneumonija, elektrolitni disbalansi, urinarne infekcije, duboke venske tromboze, plućna embolija, dekubitalne rane ili septično stanje. Komplikacije koje su najčešće kod subarahnoidalnog krvarenja su simptomatski vazospazam, hidrocefalus, rekrvarenja i epileptični napadi (3,20).

1.5. REHABILITACIJA PACIJENATA NAKON MOŽDANOG UDARA

Rehabilitaciju pacijenata obolelih od MU treba započeti što ranije, po stabilizaciji opšteg stanja još u jedinicama za MU. Rehabilitacione procedure u lečenju AMU u jedinicama za akutnu i subakutnu rehabilitaciju su prvenstveno usmerene ka sprovođenju nespecifičnih mera u cilju prevencije komplikacija inaktiviteta, prevenciji od nastanka duboke venske tromboze, prevenciji respiratornih komplikacija, treningu mokraćne bešike i debelog creva, prevenciji i tretmanu bolnog ramena, centralnog bolnog sindroma, prevenciji padova, kao i specifičnih terapija u skladu sa postojećim neurološkim deficitom. Rehabilitacioni postupci koji se sprovode u akutnoj fazi odnose se i na specifične mere pozicioniranja ekstremiteta u postelji, a u zavisnosti od neurološkog deficita uključuju se pasivne ili aktivne vežbe za određeni ekstremitet, tehnike facilitacije pokreta, ukoliko ima potrebe i logopedski tretman.

Coleman i saradnici su pokazali da rehabilitacija GE pomoću terapije ograničenjem (engl. *constraint-induced movement therapy*, CIMT) ima pozitivne efekte ukoliko se sprovodi unutar prvih 24 do 48 sati nakon dijagnostikovanog MU (54). Cumming i saradnici su pokazali da rana rehabilitacija unutar 24 sata, ukoliko opšte stanje pacijenta to dozvoljava, dovodi do poboljšanja funkcionalnog ishoda (55). Nasuprot tome, Kruz i sar., Kuzentsov i sar., Forrester i sar., su zaključili da rana intenzivirana rehabilitacija bazirana na vežbanju zasnovanom na ponavljanju motorih specifičnih zadataka neće imati pozitivne efekte na funkcionalni oporavak pacijenata u akutnoj fazi, dok ovakav terapijski pristup može biti pozitivan kod pacijenata u subakutnoj fazi nakon MU (56-58). Takođe, u istraživanju Cramer i saradnika, posebno se ističe mesto spontanog oporavka nakon MU koji može trajati unutar prva tri meseca (59).

Nakon lečenja u jedinicama za MU, pacijenti nastavljaju rehabilitacioni tretman u specijalizovanim rehabilitacionim ustanovama stacionarnog ili polikliničko-ambulantnog tipa u skladu sa opštim stanjem i aktuelnim neurološkim deficitom (17). Među najčešće korišćenim instrumentima procene težine oštećenja u ovom periodu koriste se NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*, engl. NIHSS) i modifikovana Rankin skala (mRS). NIHSS se sastoji od 15 stavki (60). Praćenje neurološkog skora putem NIHSS skale je posebno važno u akutnoj i subakutnoj fazi. Takođe, u akutnoj fazi nakon MU, značajna jeste i procena putem mRS, koja se sastoji iz 6 kategorija i meri funkcionalnu samostalnost pacijenata (61). Na osnovu skale za

procenu težine moždanog oštećenja nakon MU preko NIHSS skora, definiše se indikacija za upućivanje pacijenata na stacionarni rehabilitacioni tretman. Istraživanje Paolucci i saradnika, je pokazalo da približno 50% pacijenata obolelih od MU je funkcionalno na nivou invalidskih kolica nakon otpusta iz rehabilitacione zdravstvene ustanove, <15% je pokretno bez pomagala na kraćim relacijama, < 10% je osposobljeno za hod na dužim relacijama, a <5% je osposobljeno za hod uz stepenice (62).

Literaturni podaci ukazuju da nakon MU zahvaljujući plasticitetu mozga, proces motornog učenja može trajati duže vreme. Najznačajniji oporavak se očekuje u prva tri meseca nakon MU (63), ali, funkcionalni oporavak se može nastaviti i do dvanaest meseci nakon MU (64-66). Prema vodiču za strategiju lečenja bolesnika nakon MU u Engleskoj, Velsu i Severnoj Irskoj, određeni su ekspertske timovi vođenja procesa rehabilitacije u okviru multidisciplinarnog pristupa za rehabilitaciju nakon MU kako bi se promovisalo efikasnije pružanje zdravstvenih usluga i poboljšali ishodi pacijenata obolelih od MU (67). Ovakav sistem organizacione zdravstvene zaštite pacijenata baziran na multidisciplinarnosti tima za stacionarni tip neurorehabilitacije pokazao je da nedvosmisleno poboljšava rezultate ishoda rehabilitacije (38). Langhorene i sar., su pokazali da rehabilitacione intervencije koje imaju potencijalno najviše poboljšanje funkcionalnog ishoda jesu ponavljajuća vežbanja orjentisana ka motornom zadatku sa ciljem (69). Legg i sar., su dokazali da je okupaciona terapija poboljšala rezultate koji se ogledaju u ADŽ i aktivnostima samozbrinjavanja a procenjavano je *Barthel* indeksom (BI) ili FIM testom (*functional independent measurement*, engl. FIM). Takođe, pokazali su da započinjanje reabilitacije neposredno po otpustu iz bolnice i njeno trajanje unutar jedne godine od nastanka MU, smanjuje funkcionalnu onesposobljenost pacijenata i dovodi do veće samostalnosti kroz obavljanje aktivnosti samozbrinjavanja i ADŽ (70).

1.5.1. REHABILITACIONI PROGRAM MOTORNOG DEFICITA GORNJEG EKSTREMITETA

Osnovni princip savremene rehabilitacije predstavlja intenzivno vežbanje orjentisano na motorni zadatak i sa mogućnošću većeg broja ponavljanja pokreta ekstremiteta tokom treninga,

što je snažan stimulus za pospešivanje motornog učenja (6). Motorno učenje kroz fazu osposobljavanja za izvođenjem određenog zadatka i fazu usvajanja i retencije istog, ostvaruje ciljane dugoročne promene u očuvanju usvojenih motornih veština. Ovakvo vežbanje uslovljeno ponavljanjem dovešće do funkcionalne reorganizacije motornog korteksa, jačanje kortikalnih sinapstičkih puteva i mreža koje su u osnovi izvođenja ciljanih pokreta. Pored naučenih pokreta kroz aktivnosti za poboljšanje brzine, spretnosti i koordinacije, jačanje paretične muskulature, facilitacije pokreta i inhibicije spasticiteta, dugoročni efekti ogledaće se u retenciji takvih naučenih motornih veština.

Uobičajene manifestacije motornog oštećenja GE podrazumevaju slabost mišića, promene u mišićnom tonusu, oštećenje motorne kontrole pokreta. Ove manifestacije ogledaju se u nesposobnosti pacijenta da sam izvrši neke i/ili sve od ADŽ (71). Napredak u funkcionalnom ishodu koji se javlja nakon 3 meseca od MU u velikoj meri zavistan je od strategija adaptacije motornog učenja. Dokazi sugerišu da neurološki oporavak kroz reorganizaciju mozga ili putem kompenzacije, zahvaljujući plasticitetu, može da se dešava u subakutnoj ili u hroničnoj fazi od nastanka MU (72,73).

Kod više od 85% preživelih nakon MU zaostaje slabost GE koja ometa motorne funkcije, koju pacijenti doživljavaju kao najvažniji faktor kvaliteta života (2). Funkcionalni oporavak GE zahteva dugotrajno, multidisciplinarno lečenje i rehabilitaciju u cilju postizanja funkcionalne nezavisnosti i poboljšanja kvaliteta života. Dosadašnja istraživanja koja su za cilj imala evaluaciju odnosa primenjene doze vežbanja i stepena motornog oporavka su pokazala da kvantitativno više primenjene terapije rezultiraju kvalitativno boljim motornim oporavkom. Kao nedostaci konvencionalne terapije najčešće se navode: visoki troškovi lečenja, mali broj ponavljanja pokreta, povrede pacijenata uslovljene ponavljajućim neujednačenim pokretima, kao i nedovoljna dostupnost terapeuta (6). I pored sprovedene rehabilitacije motornu funkcionalnost ruke uspe da povрати 5-20% pacijenata (74).

U cilju prevazilaženja nedostataka konvencionalne kineziterapije i postizanja boljih ishoda, osmišljenje su metode asistirane antigravitacione kineziterapije kao što je robotom potpomognuta rehabilitacija. Izvođenje pokreta u antigravitacionim uslovima bez obzira na stepen motornog deficita, generiše senzorni input u širem lancu od pojedinačne senzorne stimulacije koja se dobija uz pomoć električne stimulacije.

Različiti robotski uređaji razvijeni su za potrebe poboljšanja motornog oporavka GE ali još nema dovoljno podataka za njihovo uključivanje u konvencionalnu rehabilitacionu terapiju (50,51,74).

Tok oporavka motornog deficita GE u odnosu na DE jeste složeniji i vremenski dugotrajniji proces. U akutnoj fazi, oporavak motorne funkcije ruke nakon MU se odvija u više stadijuma. Inicijalno na oboleloj strani dolazi do gubitka pokreta, i razvoja hiperaktivnosti mišićno tetivnih refleksa na istezanje na oboleloj strani tela u kaudalno-kranijalnom smeru. Povišenje tonusa primarno se javlja na GE obolele strane tela (fleksorne grupe mišića), tako da je inicijalno obrazac pokreta redukovano kroz fleksiono sinergističke pokrete. Tokom praćenja motornog oporavka, tonus počinje da se razvija i u ekstenzornim mišićnim grupama. Vremenom, razvijaju se sve više voljni pokreti kroz sinergiju, kroz kombinaciju sinergije i prelazak u aktivne selektivne pokrete u kasnijim stadijumima motornog oporavka. Povišen tonus mišićne mase se smanjuje ukoliko dođe do pojave voljnih pokreta, a mišićno tetivni refleksi se smanjuju ili mogu ostati pojačani (75).

Kwakkel i saradnici su dokazali da i nakon šest meseci 50% pacijenta nema zadovoljavajuću funkciju ruke do nivoa samostalnosti (2). Funkcionalni test kroz koji procenjujemo stadijum motornog oporavka jeste Signe Brunnstrom-ova skala (76), a za hipertoniju Modifikovana Ašvortova skala (MAS) procene spasticiteta (77), dok test za procenu oštećenja motorne funkcije GE jeste Fugle-Meyer-ov test za GE (*Fugl-Meyer Assessment motor scor for upper extremity*, engl. FMA-UE) (78).

Najčešće ishemijski MU nastaje u zoni irigacije ACM koja najvećim delom daje vaskularnu mrežu motorne regije GE. Upravo zato, jedno od objašnjenja može biti da većina pacijenata uspe da povрати funkciju aktivnosti DE, dok funkcija GE i dalje zaostaje. Naime, pacijentima za optimalnu funkcionalnost ruke nije dovoljno samo prisustvo pokretljivosti bez koordinacije i sposobnosti izvođenja finih pokreta, dok je pacijentima za ostvarivanje funkcije hoda i održavanja uspravnog položaja dovoljno prisustvo zadovoljavajućeg obima voljnih pokreta obolelog ekstremiteta.

Prediktori lošeg oporavka nakon MU su: teža neurološka oštećenja sa minimalnim motornim oporavkom nakon mesec dana od MU, flakcidnost mišićne mase, nedostatak proprioceptivne facilitacije po isteku devetog dana, ponovljeni MU, bilateralna motorna

oštećenja, nezadovoljavajući balans u sedećem položaju, senzomotorna afazija, sfinkterijalne tegobe trajanja preko dve nedelju, postojanje sindroma zanemarivanja (engl. neglect). Na lošu prognozu će ukazivati težina slabosti u zglobu ramena do nivoa kompletne oduzetosti, dok pokretljivost u smislu ekstenzije u zglobu ručja i šake su faktori bolje prognoze oporavka ruke. Ukoliko pacijenti imaju i minimalnu abdukciju u zglobu ramena unutar mesec dana od MU, može se očekivati zadovoljavajući oporavak kod oko 70% obolelih (79). Iako je najveći funkcionalni oporavak u prvih šest meseci od MU, smatra se da i kod pacijenata u hroničnoj fazi nakon MU zahvaljujući plasticitetu, može doći do oporavka i nakon nekoliko godina usled intenzivnog motornog treninga. Zahvaljujući neuroplastičnosti dolazi do modifikacije funkcionalne i strukturalne organizacije, stvaranjem kolaterala, novih sinapsi i reorganizacijom starih sinapsi, kao i demaskiranje prethodnih latentnih sinapsi (80). U studiji Ward i saradnika kod pacijenata sa težim motornim oštećenjem ruke primećeno je da dolazi do aktivacije kortikalnih mreža kontralateralne strane od lezije i aktivacije ipsilateralne PM areje. Na takav način može se nadoknaditi oštećenje M1 korteksa kroz sistem neuronskih mreža iz PM, SMA i u pravcu motornih zona kičmene moždine (81). Takođe, studija Gerloff i sar., govore u prilog da su PM i SMA regije pokazale veću kortikalnu aktivaciju tokom izvršenja motornih zadataka paretičnom rukom, uz veći nivo oporavka ukoliko je veća očuvanost kortikospinalnog puta (82).

1.5.2. KINEZITERAPIJSKI PRISTUPI USMERENI NA MOTORNI OPORAVAK GORNJEG EKSTREMITETA

Osnovni konvencionalni terapijski pristup čini kineziterapijski tretman. Kineziterapijski tretman uključuje vežbe istezanja, održavanja pokretljivosti po segmentima, vežbe jačanja paretične muskulature, uvežbavanje elemenata hoda, ravnoteže i koorinacije pri hodu, radno-okupacionu terapiju kroz aktivnosti za poboljšanje brzine, spretnosti i koordinacije ruke. U skladu sa deficitom uključuje se logopedski tretman i socijalna podrška pacijenta i porodice. Uz primenu konvencionalnog tretmana koriste se i dodatne metode funkcionalna elektrostimulacija

(FES), razna ortotička pomagala za GE i DE, medikamentozna terapija u cilju redukcije spasticiteta, *biofeedback*.

Fokusirani terapijski pristupi u cilju motornog oporavka su: neurorazvojne tehnike (Bobath-ova tehnika i tehnika po Signe Brunnstrom), bilateralni trening, motorni trening uslovljen ponavljanjem, i usmeren na određeni zadatak; terapija ograničenjem upotrebe zdrave ruke; senzorna stimulacija, terapija uz pomoć ogledala; terapija virtuelna realnost; robotske tehnologije; funkcionalna elektrostimulacije; mozak računar interakcija engl. brain computer interface (BCI).

Bobathova tehnika i tehnika propioceptivne neurofacilitacije po Signe Brunnstrom su široko zastupljene tehnike u rehabilitaciji neuroloških pacijenata. One podrazumevaju koncept facilitacije motornog odgovora obrazaca pokreta i inhibiciju patoloških obrazaca pokreta. Iako je velika zastupljenost ovih tehnika, nije pokazano da je ijedna suverenija od konvencionalnih tehnika u smislu poboljšanja funkcije ruke i posturalne kontrole nakon MU (83).

Bilateralni trening se odnosi na korišćenje zdrave ruke, kao podrške paretičnoj sa ukrštenim prstima, u izvođenju određenog pokreta. Na ovaj način aktivacijom neledirane hemisfere preko interhemisferične inhibicije stimuliše se aktivacija ledirane hemisfere sa posledičnim poboljšanjem funkcije paretične ruke (84).

Ipak, u poređenju sa CIMT terapijom prema rezultatima dosadašnjih istraživanja efikasnost je ograničena. CIMT podrazumeva imobilizaciju zdrave ruke a potenciranje aktivnosti paretične ruke u obavljanju ADŽ. U slučaju da pacijent ima neglect sindrom i srednji do lakši stepen motornog oštećenja u hroničnoj fazi nakon MU, ova terapija se pokazala efikasnom (75). Kod pacijenata u akutnoj fazi nakon MU nije imala pozitivne efekte u odnosu na konvencionalne metode rehabilitacije (85).

Motorni trening primenom intenzivnog, ciljanog na motorni zadatak orjentisanog pokreta, predstavlja osnovi pristup sa konceptom motornog učenja i plasticiteta podstaknutog pokretom ekstremiteta. Nervne ćelije su sposobne za strukturalne i funkcionalne promene koje će nastati kao odgovor na različite spoljašnje stimulse i/ili specifične motorne zadatke. Naročito kod pacijenata u akutnoj i subakutnoj fazi, ovakav motorni trening je od krucijalne važnosti kada su osnovni principi rehabilitacije zasnovani na ovoj vrsti neuroplasticiteta (86).

Terapija uz pomoć ogledala (engl. *mirror therapy*), obuhvata terapiju uz pomoć ogledala koje se postavlja naspram pacijenta u sagitalnoj ravni tako da ogledalo zakloni pogled na paretičnu ruku i u odrazu ogledala vidi samo zdravu ruku. Bazirana je na senzornoj stimulaciji putem vizuelne kontrole i povezivanju do asocijativnih centara motornog korteksa. Veliki broj pacijenata nakon MU ima oštećenje senzibiliteta, kao i neglect, a oporavak dovodi do aktivacije M1 i PM regiona, kao i do kortikalne ekscitabilnosti. Ovakav pristup rehabilitacije ima svoje mesto kod pacijenata sa težim oštećenjem paretične ruke kao i kod pacijenata sa centralnim bolnim sindromom (87).

Trening u virtuelnoj realnosti se odnosi na veštački, računarski simuliranom okruženju uz mogućnost prilagođavanja parametara individui. Napravljeno okruženje daje mogućnost vizuelne, čujne, dodirnom posredovano povratne odgovore o uspešnosti izvođenja određenog motornog zadatka (engl. *feedback*) (88). Na ovaj način primenjena terapija je dala efekte kod pacijenata u subakutnoj fazi oporavka nakon MU (89).

1.6. ROBOTSKI UREĐAJI I NJIHOVA ULOGA U NEUROREHABILITACIJI

Prva istraživanja na temu robotske rehabilitacije za GE i DE datiraju krajem prošlog veka. Početak 90-ih godina dvadesetog veka je obeležen kao početak nove ere razvoja visoko sofisticiranih, komercijalno dostupnih robotskih uređaja za rehabilitaciju obolelih, primenjivani najpre u terapijski svrhe u cilju poboljšanje motornog oporavka i bolje razumevanje motorne kontrole. Automatizovani robotski uređaji za poboljšanje motornih veština ekstremiteta su sve više u ekspanziji. Tehničke mogućnosti su jedan aspekt primene robotskih uređaja, a multicentrična ispitivanja i razmatranje prisutnih strahova među terapeutima da će biti zamenjeni mašinama, će i dalje ostati debata o uspešnosti primene ovih uređaja koja nudi sve više dokaza u korist pacijenata (90).

Tokom prethodne dve godine, posebno je porasla potreba za primenu robotskih uređaja u zdravstvenoj zaštiti. Obzirom da se susrećemo sa izazovima koje nosi pandemija Covid-19, primena robotskih uređaja se pokazala od velike koristi pružanjem usluga dezinfekcije, podrške pacijentima i zdravstvenim radnicima kako u velikim zdravstvenim sistemima tako i u kućnim uslovima (91). Sve je veća zainteresovanost za njihovom primenom u oblastima dijagnostičkih procedura, terapijskih intervencija, rehabilitaciji i nezi pacijenata, socijalne podrške pacijenata, kao i podršci i pomoći zdravstvenim radnicima. Zbog ogromnog napretka u aktivaciji i suptilnijem razvoju samih senzora tokom poslednje dve decenije, roboti sada mogu da obavljaju direktne intervencije, doprinoseći boljim ishodima lečenja (92).

Generalno, roboti koji se koriste kao deo rehabilitacione medicine mogu se klasifikovati na terapijske i pomoćne robotske uređaje (93). Pomoćni robotski uređaji se koriste za pružanje emocionalne ili fizičke podrške starijim osobama, a terapijski za trening repetitivnih motornih zadataka. Neki od pomoćnih robota opisanih u literaturi su LEGO Mindstorms NKST® (LEGO, Bilund, Danska), Social Assistive Pet Robot (PARO) i robot za invalidska kolica (94-96). Yu i saradnici, su pokazali da je PARO uticao na poboljšanje raspoloženja, socijalne interakcije i komunikacije kod pacijenata sa demencijom (96). LEGO robotski uređaj je u istraživanju Perez i saradnika poboljšao participaciju starih i kvaliteta života (95). Shiomi i sar., su dizajnirali autonomnog robota u invalidskim kolicima koji je pozitivno uticao na socijalnu participaciju starijih (94). Rezultati navedenih studija ukazuju da je dalji razvoj u oblasti pomoćnih robota

neophodan za pružanje emocionalne ili fizičke podrške, posebno kod starije populacije.

Novije strategije u neurorehabilitaciji bolesnika nakon MU i povrede kičmene moždine, se zasnivaju na principima plasticiteta korišćenjem pokreta ekstremiteta. Hardwick i saradnici, su pokazali da zahvaljujući fNMR, vizuelizujemo promene u regijama CNS-a koja obuhvataju M1, PM, SMA, bazalne ganglije i cerebellum, kako možemo pojasniti supstrat motornog učenja i ove vrste neuroplasticiteta (97). U cilju prevazilaženja nedostataka konvencionalne kineziterapije, dizajnirane su metode asistiranje antigrafitacione kineziterapije kao što je robotom potpomognuta rehabilitacija (50,51,74).

1.6.1. ROBOTSKI UREĐAJI ZA OPORAVAK GORNJIH EKSTREMITETA (PODELA I TERAPIJSKA PRIMENA)

Robotski uređaji koji je započeo pionirsku eru neurološke robotske rehabilitacije kada su u pitanju GE, jeste robot MIT-Manus (*Interactive Motion Technologies Inc.*, SAD, engl. MIT-Manus). MIT-Manus je imao dva stepena slobode (engl. *degree of freedom*, DOF) koji je omogućavao pokrete u zglobu ramena i lakta, a pokazana je njegova efikasnost u kombinaciji sa konvencionalnom terapijom kod pacijenata nakon MU. MIT Manus sistem je u početku dizajniranja imao kretanje samo u jednoj ravni (98). Nakon toga, antigrafitacioni sistem je pružio mogućnost izvođenja i vertikalnih pokreta. Evaluacija ovog robotskog uređaja je pokazana u nekoliko studija (99-103) za lečenje pacijenata sa akutnim i hroničnim MU, a rezultati su pokazali da je grupa pacijenata gde je primenjena ova robotska terapija u kombinaciji sa konvencionalnom terapijom (eksperimentalna grupa) imala značajno poboljšanje motorne funkcije GE.

U narednim decenijama razvijeni su brojni robotski uređaji koji su se sastojali iz jednog ili više DOF-ova, sa mogućnošću izvođenja pokreta u dve ili tri dimenzije, unilateralni ili bilateralni uređaji, koji su dizajnirani da se pokreti zdravog ekstremiteta preslikavaju kao u ogledalu na oštećen (paretični) ekstremitet.

Prema mehaničkoj strukturi robotski uređaji za rehabilitaciju GE dele se u dve kategorije:

1. krajnji efektorski uređaji (engl. *end-effector type*) – koncipirani na principu primene mehaničke sile na distalnom segmentu ekstremiteta
2. uređaji sa egzoskeletom (engl. *exoskeleton-type*) – zasnovani na principu kontrole pokreta ekstremiteta pomoću spoljašnje konstrukcije (104).

Detaljnije, hijerarhijski sistem klasifikacije robotskih uređaja za rehabilitaciju GE nakon moždanog udara prema mehaničkoj strukturi opisali su Micera i saradnici.

1. Egzoskeletni uređaji sa većim opsegom pokreta i složenim dizajnom, pogodni su za upotrebu u bolnicama i istraživačkim laboratorijama za pacijente sa većim funkcionalnim deficitima.

2. Krajnji efektorski, robotski uređaji, su manje složenog dizajna, i pogodni za upotrebu od strane pacijenata sa umereno do umereno teškim funkcionalnim deficitima. Ovi uređaji se dalje mogu klasifikovati na:

a) uređaji koji imaju manje mehaničko trenje, fino podešena viskoelastična svojstva, mogu se koristiti u laboratorijskim uslovima ali zhtevaju veću finansijsku podršku

b) uređaji koji imaju jednostavnu mehaničku strukturu. Mogu se upotrebljavati u kućnoj telerehabilitaciji. U dostupnoj literaturi, postoji mnoštvo do sada proizvedenih i testiranih (105).

Robotski uređaji na bazi krajnjeg efektora povezani su sa najdistalnijim delom (tzv. krajnji efektor) GE, tako da segmenti GE stvaraju zatvoren kinetički lanac. Zbog svoje jednostavne strukture mogu se lako koristiti, što rezultira boljom kliničkom implementacijom. uz dozvoljenu manipulaciju do šest stepeni slobode. Uređaji bazirani na egzoskeletu imaju mehaničku strukturu koja se poistovećuje sa skeletnom strukturom pacijentovog ekstremiteta. Za razliku od robotskih uređaja na bazi krajnjeg efektor, roboti tipa egzoskeleta obezbeđuju direktnu mehaničku kontrolu svakog zgloba, smanjujući abnormalne obrasce kretanja ekstremiteta tako što pravilno kontrolišu proksimalne zglobove istih (106). Ovakav dizajn uređaja omogućava preciznu kontrolu kretanja GE, pomoću konstrukcije, i omogućava istovremeno kretanje većeg broja zglobova GE. Složenost robotskog uređaja se ogleda u većem broju mogućih pokreta slobode kretanja. Klein i sar. su istraživali uređaj *IntelliArm* na osnovi egzoskeleta sa 10

DOF-ova (107) dok su neki uređajii za rehabilitaciju GE koji su istraživali Hasegava i sar. bili sa 11 DOF-ova (108).

Najčešće korišćeni robotski uređaji za rehabilitaciju GE kod pacijenata su prikazani u tabeli (Tabela 2).

Tabela 2: Robotski uređaji prema strukturi za GE (modifikovano iz Hee Do K, Ho Chun M. Clinical use of robots as a part of rehabilitation medicine. Brain Neurorehabil 2017; 10 (1):e7)

Tip robotskog uređaja

Krajnji efektorski robotski uređaj

Amadeo

Arm Guide

Bi-Manu Track

Biodex Sistem 4 Dinamometar

Con Tres

Human Norm

MIT-Manus/InMotion

NeReBot

REHAROB

Egzoskeletni robotski uređaj

Armeo®

Hand of Hope

mPower

MGA Exoskeleton

RUPERT

Rapael rukavica

T-Vrek

Prema podacima iz literature, neki od krajnjih efektorskih robotskih uređaja za GE, ispitivani za procenu kliničke efikasnosti nakon MU a koji su bili najduže primenjivani i

najrasprostranjeniji u svetu bili su: MIT-MANUS/InMotion (Interactive Motion Technologies Inc., Kembridž, MA, SAD) (98), ARM-Guide (Assisted Rehabilitation and Measurement Guide, Kalifornija) (109), NeReBot (engl. NeuroRehabilitation robot, Mechatronics, Italija) (110). Najčešće ispitivani robotski uređaji egzoskeletnog tipa su: Armeo® (Hocoma, Volketsvil, Švajcarska) (111), MGA Egzoskeleton (Univerzitet Džordžtaun, Vašington DC, SAD) (112), i T-Vrek (Univerzitet Kalifornije, Irvine, Kalifornija, SAD) (113).

Robotom asistirana terapija koristi se za rehabilitaciju GE kombinujući tri osnovne komponente: mehanička pokretna komponenta na koju je pričvršćena ruka koja pruža aktivan, pasivan ili aktivno potpomognut pokret do cilja; vizuelni i auditivni feedback; interaktivni princip robot-pacijent preko ekrana računara.

Prema terapijskom pristupu, robotskih uređaji se klasifikuju prema četiri modaliteta treninga: pasivni, aktivni, aktivni potpomognuti i aktivni sa otporom (115). Ovi termini se odnose na konvencionalne načine terapije koji se koriste u kliničkoj praksi i na interakciju pacijenta i robotskog uređaja tokom terapije. Prvi pristup je kontinuirano pasivno kretanje (KPK). Pasivni uređaji se koriste u akutnoj fazi nakon MU, kada pacijent nema aktivnog pokreta oštećenog GE i nema voljnog napora pacijenta da učini pokret. KPK ne zahteva nikakav voljni napor koji izvodi pacijent, tj. pokret GE kontroliše i pomera robotski uređaj i odnosi se na istežanje i kontrakciju muskulature plegičnog ekstremiteta u cilju facilitacije pokreta. Ovaj tretman smanjuje tonus mišića, što na kraju poboljšava pokretljivost mišića, zglobova i tetiva. Nadalje, KPK aktivira kortikalno područje koje ima odgovarajući senzomotorni region i dovodi do aktivnosti slične normalnom pokretu. Drugi pristup je aktivno kretanje (AK). Aktivni robotski uređaj podrazumeva postojanje aktivnog pokreta u nekom i/ili svim segmenata GE. Primenljiv je kod pacijenata koji su u stanju da pomere oštećeni ekstremitet do neke granice, ali ne u granicama funkcionalnog obima pokreta. Aktivna terapija se može klasifikovati kao aktivno-potpomognuta terapija ili aktivna terapija sa otporom. U ovom slučaju robotski uređaji obezbeđuju veliki broj ponavljanja pokreta koji su orijentisani na motorni zadatak, obezbeđuju visok intenzitet ponavljanja, kao i interaktivni tretman paretičnog ekstremiteta kroz pasivne i/ili aktivno potpomognute pokrete. Dodatno, pružaju mogućnost pouzdanog i objektivnog praćenja motornog napretka na osnovu merenja kinematičkih parametara i sile. Aktivno-potpomognuta terapija podrazumeva primenu spoljne sile od strane terapeuta ili robotskog uređaja da pomogne pacijentu

da ispuni postavljeni zadatak i sa ciljem da poboljša obim pokreta. Najčešće se primenjuje kod pacijenata sa oštećenjem u ramenom i laktinom zglobo, gde se od pacijenta zahteva da dostigne određeni ciljani zadatak, a aplikovan robotski uređaj pomože pacijentu da izvrši zadatak efikasnije. Kroz programiranje ponavljajućih pokreta proksimalnog segmenta GE (ramena i lakta) robotom potpomognuti uređaji simuliraju terapiju sličnu pacijentovom senzornom iskustvu. Svaka vežba se snima pokretanjem ruke duž redosleda putanja koje je odabrao terapeut (faza učenja). Na kraju ove faze, stečene pozicije su inkorporirane kako bi se dobilo trodimenzionalno uvežbavanje kretanja paretičnog GE (faza terapije). U sledećoj fazi, terapijskoj, terapeut upućuje pacijenta da predvidi zadatu putanju stvarajući tako aktivno učešće u pokretanju GE u različitim pravcima, poštujući postavljenu trajektoriju (horizontalnu putanju za facilitaciju pokreta abdukcije i adukcije u ramenom zglobo). Interakcija robot - pacijent postaje vremenom kompatibilna, i daje pacijentu subjektivni osećaj da sam može voditi rukom - asistiranu terapiju. Na ovaj način robotski uređaji potpomažu vizuelni i auditivni *feedback* (110), uz veliki broj ponavljanja ciljanih pokreta i uz minimalni nadzor stručnog lica u visoko motivišućem okruženju (99, 114). Robotski uređaji za rehabilitaciju sa aktivno potpomognutim pokretom zahtevaju i značajno motorno poboljšanje. Robotski uređaji dizajnirani na ovaj način za proksimalne zglobove (zglobove ramena i lakta) pokazali su poboljšanje motorne funkcije i snage mišića GE u poređenju sa KPK kineziterapijskim pristupom, ali zahtevaju značajan napor pacijenta. Aktivno-rezistentni (sa otporom) robotski uređaji, podrazumevaju tretman koji uključuje primenu suprotne sile na oštećen GE. Suprotnu silu može primeniti terapeut ili robotski uređaj. Ovaj signal može biti elektromiogram (EMG) i prati nameru pacijenta da pomeri svoj ekstremitet (115).

Podaci u literaturi su neujednačeni u smislu faze bolesti kada su primenjene robotom potpomognute terapije, inicijalnog stepena oštećenja, intenziteta vežbanja i/ili principa na kojima su zasnovani. Pregled literature pokazuje mali broj studija takođe sa različitim metodološkim pristupom koji su koristili robotom potpomognutu rehabilitaciju za GE u subakutnoj fazi oporavka posle MU (116-120). Hesse i sar., su kod pacijenata u subakutnoj fazi oporavka nakon MU, ispitivali uticaj robotom potpomognute rehabilitacije kombinovane sa konvencionalnom terapijom i verifikovali značajno smanjenje stepena motornog oštećenja GE, ali ne i funkcionalne

sposobnosti što je u skladu sa rezultatima kliničkih studija koju su sproveli Masieri i sar., Sale i sar., Lee i saradnici. (116-119).

Sumirajući rezultate pet kliničkih studija u kojima su sprovedena istraživanja na pacijentima u hroničnoj fazi oporavka, Kvakkell i sar., su u meta-analizi pokazali da primena robotom potpomognute rehabilitacije doprinosi poboljšanju motorne kontrole GE, ali ne i poboljšanju funkcionalne sposobnosti (121). Sistematski pregled Basterias i sar., obuhvatao je studije pacijenata u hroničnoj fazi nakon MU, koji su imali trening robotskim uređajem za poboljšanje obima pokreta proksimalnih segmenata GE, različitog dizajna metodologije. Terapija konvencionalnom kineziterapijom uz asistiranu terapiju robotskim uređajem imala je konzistentne dokaze o poboljšanjima motorne funkcije GE (122). Prema sistematskom pregledu Veerbeek i sar. (2017), istraživani su efekti robotske terapije za GE nakon MU na parametre poboljšanja motorne funkcije ruke, mišićne snage i tonusa GE, kao i na osnovne ADŽ, u poređenju sa konvencionalnim tretmanom. Analizirane su podgrupe robotskih uređaja prema broju uključenih zglobova (robotski uređaji za proksimalne i/ili distalne segmente GE), tipu robotskog uređaja, primenjivanoj terapiji od vremenskog nastanka MU i različitosti sprovedenog tretmana. Pokazana su mala poboljšanja u parametrima procene motornog oštećenja i mišićnoj snazi paretične ruke a negativan uticaj na mišićni tonus. Nisu nađeni značajni efekti u obavljanju ADŽ (123). Korišćenje jednostavnih robotskih uređaja kod pacijenata sa umerenim oštećenjem motorne funkcije ruke, u hroničnoj fazi nakon MU, dovelo je do poboljšanja parametara motorne funkcije, uz visok stepen motivacije kod pacijenata i minimalan nadzor od strane terapeuta (50).

Sve navedeno ukazuje da postoji jasna potreba za istraživanjem i izradom lakih i bezbednih za upotrebu robotskih uređaja koji su jednostavni i efikasni u poboljšanju funkcije GE (50, 105), a koji bi smanjili potrebu za prisustvom i supervizijom od strane terapeuta. Obzirom da broj obolelih kojima je potrebna rehabilitacija GE nakon MU raste širom sveta sve je veći akcenat na premeštanju resursa za rehabilitaciju u kućnim uslovima (50,124).

1.6.2. PRINCIPI KINEZITERAPIJE U ANTIGRAVITACIONIM USLOVIMA

Pacijenti sa neurološkim deficitom nakon MU, i posledično teškim motornim oštećenjem GE, imaju ograničenu sposobnost ili minimalnu sposobnost izvođenja voljnog pokreta protiv sile gravitacije. Parametri koja predstavljaju dizajn kineziterapijskog tretmana GE u antigravitacionim uslovima podrazumevaju mogućnost izvođenja pokreta ekstremiteta u planarnoj ravni i/ili u verikalnoj ravni što imponuje prirodnom kretanju ljudske ruke. Drugo, oni mogu podrazumevati asistenciju bilo aktivnu i/ili aktivno potpomognutu uz pomoć različitih robotskih uređaja, kao i pasivnu uz pomoć traka za vežbanje ili ortoza. Asistencija u vidu ortoza koje fiksiraju jedan segment ekstremiteta, uz mogućnost pokretanja ruke kroz određene motorne zadatke, obezbeđuju dovoljnu silu potrebnu da pacijent prilikom pokretanja ekstremiteta neutrališe efekat gravitacije. Istraživanje Housmana i saradnika, su pokazala da efekat ovakvog antigravitacionog mehanizma uz pomoć robotskog uređaja, nakon 28 sesija tretmana kod pacijenata u hroničnoj fazi nakon MU, poboljšava motorne funkcije GE (125). Izvođenje pokreta u antigravitacionim uslovima bez obzira na stepen motornog deficita, generiše senzorni input u širem lancu od pojedinačne senzorne stimulacije koja se dobija uz pomoć električne stimulacije (51, 74).

Pokretljivost ramenog zgloba obuhvata složen raspored komplementarnih pokreta zglobova, od pokretljivosti ključne kosti i glave humerusa koji se ukrštaju u glenoidnoj šupljini. Uređaji ili ortoze koji fiksiraju podlakat, da bi omogućili izvođenje pokreta protiv sile gravitacije, bi trebalo da podrže svaki od tri stepena slobode ramenog zgloba. Kroz ovakav pristup kineziterapiji, ortoza će omogućiti nadlaktatnoj kosti da napravi pokret put napred i nazad kako bi se prilagodila pokretima dosezanja određenih ciljanih zadataka. Takođe, omogućava da humerus napravi pokret abdukcije i adukcije, što rezultira povećanim obimom pokreta ruke pacijenta. Lakat je jednostavniji zglob koji može rotirati radijus i ulnu do 180° oko humerusa. Inače, zglob lakta prilikom ekstenzije, će učiniti dalji pokreti zamaha koji se prenosi na rotaciju ramena.

Uređaji koji su dizajnirani na mehanizmu suprotstavljanju sili gravitacije, omogućavaju izvođenje pokreta GE kroz širok spektar motornih zadataka. Antigravitacioni uređaj bi trebalo da

bude lak za upotrebu, kao bi pacijentu omogućio jednostavno i bezbedno pokretanje ekstremiteta u ravni planarnog prostora (126,127).

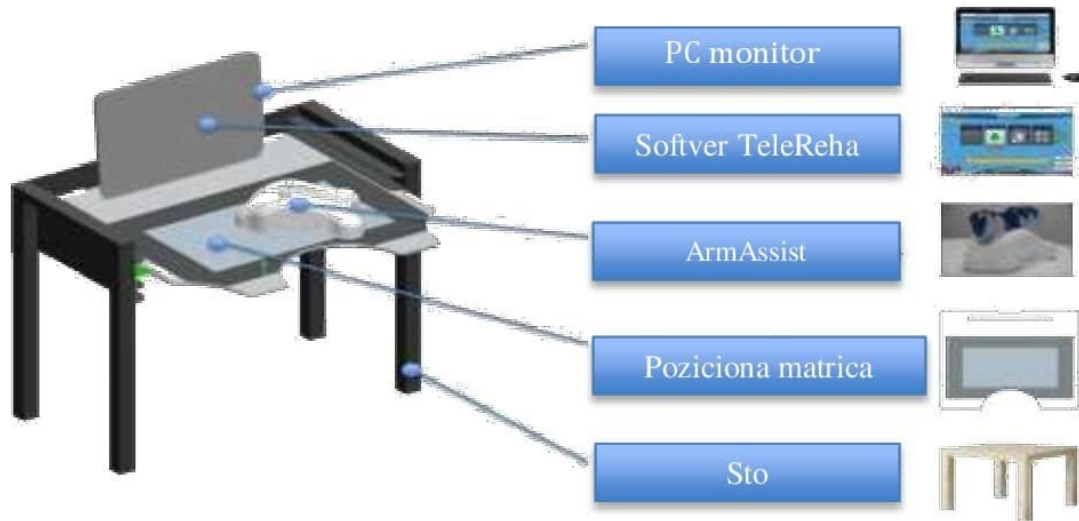
Ovakav mehanizam kineziterapijskog pristupa, koje predstavlja potporu GE nasuprot sili gravitacije, omogućava pacijentima sa umerenim do teškim oštećenjem da postignu veći aktivni opseg pokreta (range of motion, eng. ROM) ruke nego što je to moguće bez ovakve potpore GE (128). Takođe, omogućava pacijentu da počne da koristi svoju ruku na smislen način, čak i ako ima sposobnost samo minimalnog voljnog pokreta ekstremiteta, što ima uticaj na povećanje senzornog inputa i sam process motornog učenja. Štaviše, pacijenti inicijacijom pokreta i ukoliko imaju minimalni voljni pokret, mogu da zamisle pokret preko vizuelnih i auditivnih informacija, što sve podstire process učenja motornih veština (129). U studiji Sanchez i saradnika, pokazano je da osobe u hroničnoj fazi nakon MU, mogu ponovo da nauče da kontrolišu pokrete GE uz pomoć ovakvog kineziterapijskog pristupa (128). Efikasnost ovakvog terapijskog pristupa, može biti poboljšana uključivanjem kompjuterskih igara koje imaju ciljane zadatke uz mogućnosti većeg broja ponavljanja. Isto tako, konvencionalna terapija bazirana na ovom mehanizmu terapijskog pristupa, može dalje biti poboljšana uključivanjem objektivnih povratnih informacija ili poboljšanjem njegove motivišuće animirane komponente, kako bi se povećalo interesovanje pacijenata i intenzitet vežbanja voljnih pokreta (125). Papaksantis i saradnici su zaključili da CNS, tokom procesa planiranja izvršenja motornog zadatka, uticajem centralne prezentacije gravitacije na pokretanje ekstremiteta, definiše određenu motornu aktivnost (130). Robotski uređaji u vidu ortoza za ruku su bezbedni za trening GE, posebno u smislu pokretne potpore tj. ortoza za podlakticu (131).

1.7. ARMASSIST ROBOTSKI UREĐAJ ZA REHABILITACIJU GORNJEG EKSTREMITETA

U literaturi postoji mali broj opisanih robotskih uređaja jednostavnih za upotrebu, a koji su evaluirani kod pacijenata nakon MU u subakutnoj fazi bolesti (50,105). Jedan takav uređaj razvijen je od strane Technalia kompanije (San Sebastian, Španija). ArmAssist (AA) dizajniran je za povećanje obima pokreta u ramenom i lakatnom zglobu u položaju koji isključuje gravitacionu silu. Sadrži mehaničku komponentu koja predstavlja podršku podlaktici, koja je naslonjena na AA web-platfomu i omogućava da pacijent interaktivno preko igrica na kompjuteru uvežbava pokrete abdukcije i addukcije u ramenu i ekstenzije i fleksije u laktu sa šakom u neutralnoj poziciji (132).

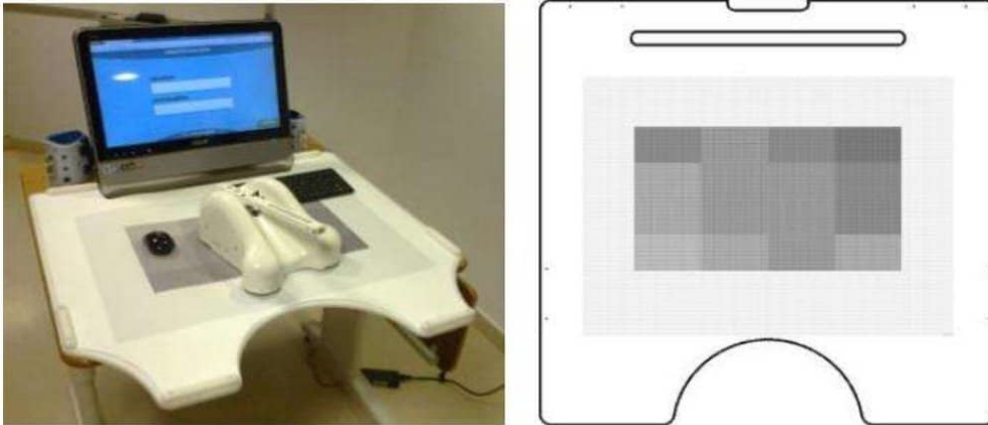


Slika 2. Arm Assist uređaj (preuzeto i modificovano sa:
http://mindworks.shoutwiki.com/wiki/Robotic_Arm_Assist)



Slika 3. Komponente AA robotskog uređaja: PC sa monitorom, telerehabilitacioni softver, ArmAssist, matrica za pozicioniranje uređaja, sto (modifikovano iz konferencijskog rada: Perry i saradnika. ArmAssist: development of a functional prototype for at-home telerehabilitation of post-stroke arm impairment. The Fourth IEEE RAS/EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics. Italy 2012.)

AA dozvoljava pomeranje ruke u ramenom i lakatnom zglobu, nasuprot sili gravitacije, kroz kontrolu igara za različite vrste motornih zadataka. Platforma TeleReha omogućava pacijentu da obavlja trening zasnovan na vežbanju kroz igre prikazane na računaru. Pacijent sedi na stolici sa trupom fiksiranim pojasom, a ruka i podlaktica pacijenta se postavljaju na AA uređaj preko podesivih kaiševa za podlakticu i šaku. Kompjuterski uređaj sa ekranom osetljivim na dodir nalazi se ispred pacijenta. AA sistem je dizajniran tako da sadrži pet integriranih senzora a sam uređaj omogućava pokretanje GE kroz četiri stepena slobode, u planarnom radnom prostoru. Celokupan sistem je dizajniran tako da omogući uvežbavanje povećanja obima pokreta proksimalnih segmenata GE uz manji nadzor terapeuta.

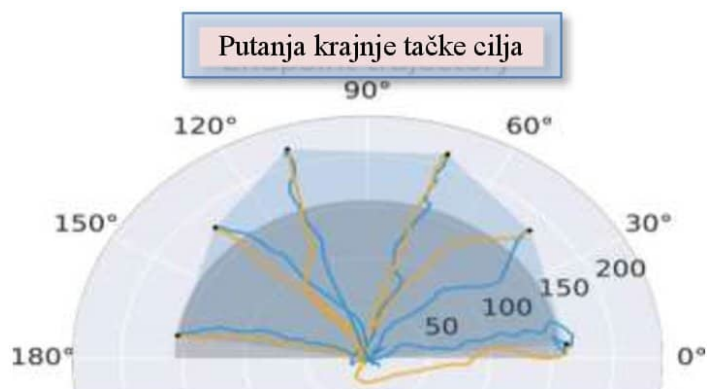


Slika 4. Matrica sa sensorima preko koje se nalazi AA uređaj, ekran računara (modifikovano iz konferencijskog rada: Perry et al., ArmAssist: development of a functional prototype for at-home telerehabilitation of post-stroke arm impairment. The Fourth IEEE RAS/EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics. Italy 2012.)

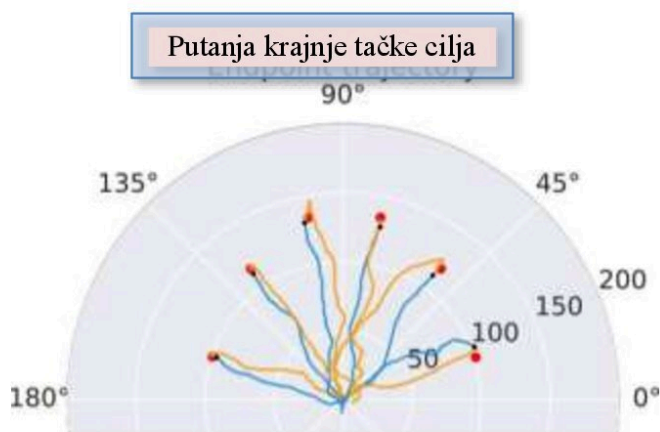
Perry i saradnici su još 2009. godine dizajnirali prvi protip ovog robotskog uređaja, i kao takav kliničku primenu započeo u dve bolnice za rehabilitaciju u Španiji (u Barseloni, Valensiji) (132). Tokom 2015. godine je urađena prvi put validizacija AA evaluacije sa kliničkim skalama. Rodrigez i saradnici su pokazali da je ovakav uređaj lak i bezbedan za primenu kod 19 ispitanika u subakutnoj fazi nakon MU. Verifikovana je pozitivna korelacija rezultata merenja obima pokreta (ROM), kontrole pokreta (control of movement, engl. COM), i kontroli sile- (control of force, engl. COF) sa kliničkim instrumentima merenja: FMA-UE motor, Akcioni istraživački test za ruku (engl. *Action Research Arm Test*, ARAT) i Volfov motorni funkcionalni test (engl. *Wolf motor functional test*, WMFT) (133). Putem odgovarajućih zadataka preko računara, pacijent dobija tačne instrukcije kako da izvrši određen zadatak.

Preko određenih zadataka kroz igre na računaru, ocenjivanja u ovom radu su dizajnirane da procenjuju: 1) višestruki opseg kretanja od centralne tačke, 2) kapacitet podrške vertikalnoj

sili, 3) sposobnost praćenja trajektorije, i 4) kombinovana kontrola ravnih kretanja sa istovremenom vertikalnom podiznom silom (126).



Slika 5. Trajektorije kretanja koje se izvode tokom posmatranja ROM tokom igre. Plave trajektorije ukazuju na kretanje od centra prema cilju (kretanje ka spolja), dok žute trajektorije odgovaraju od krajnje tačke do centra (unutrašnji pokreti). Sivi polukrug je ciljni region koji se prikazuje pacijentima tokom igre (133).



Slika 6. Trajektorije kretanja koje se izvode tokom posmatranja COM tokom igre. Plave trajektorije ukazuju na kretanje od centra prema cilju (kretanje ka spolja), dok narandžaste trajektorije odgovaraju od krajnje tačke do centra (unutrašnji pokreti). Crvene tačke su ciljani zadatak (133).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ove randomizovane kliničke studije su:

1. Da se ispita uticaj potpomognute antigravitacione kineziterapije korišćenjem jednostavnog robotskog uređaja AA pridodate konvencionalnoj kineziterapiji na funkcionalnu sposobnost GE (mereno WMFT), na stepen motornog oštećenja GE (mereno FMA-UE motor) i sposobnost obavljanja ADŽ (mereno BI) kod pacijenata sa prvim MU.
2. Da se ispita uticaj konvencionalne kineziterapije istog vremenskog trajanja na funkcionalnu sposobnost GE (mereno WMFT), na stepen motornog oštećenja GE (mereno FMA-UE motor) i sposobnost obavljanja ASŽ (mereno BI) kod pacijenata sa prvim MU.
3. Da se uporede efekte primene potpomognute antigravitacione kineziterapije korišćenjem jednostavnog robotskog uređaja AA pridodatog konvencionalnoj kineziterapiji i primene samo konvencionalne kineziterapije istog vremenskog trajanja na funkcionalnu sposobnost GE (mereno WMFT), na stepen motornog oštećenja GE (mereno FMA-UE motor) i sposobnost obavljanja ADŽ (mereno BI) kod pacijenata sa prvim MU.
4. Da se ispita povezanost opštih demografskih, socijalnih i kliničkih karakteristika (pol, starost, prethodni stepen obrazovanja, bračni status, tip lezije, strana i mesto lezije, prisustvo komorbiditeta, prethodna trombolitička terapija) na ishod rehabilitacije mereno funkcionalnom sposobnošću GE, stepenom motornog oštećenja i sposobnošću ADŽ u obe grupe ispitanika, kao i napraviti poređenje između grupa.

3. MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u vidu randomizovane kliničke studije.

3.1. ISPITANICI

Istraživanje je sprovedeno u Klinici za rehabilitaciju “dr Miroslav Zotović“ u Beogradu, Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu, u jednogodišnjem periodu od marta 2014. godine do marta 2015 godine.

U studiju su bili uključeni pacijenti oba pola, starosti preko 18 godina, sa dijagnozom prvog moždanog udara a koji su bili na stacionarnom rehabilitacionom tretmanu u Klinici za Rehabilitaciju “Dr Miroslav Zotović”.

Svaki pacijent koji je uključen u studiju sa dijagnozom subakutnog MU, imao je neuroradiološki potvrđenu dijagnozu CT ili NMR, sa kliničkom slikom unilateralne hemipareze.

Svakom pacijentu je detaljno objašnjen predviđen protokol studije, kao i opisan uređaj koju bi koristili za kinzeiterapijski tretman GE. Takođe, svakom pacijentu je tražen pismeni informisani pristanak za učešće u istraživanju.

Kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju su bili:

1. prvi moždani udar u subakutnoj fazi (vreme proteklo od insulta 1-6 meseci),
2. moždani udar ishemijske ili hemoragijske etiologije dokazane kompjuterizovanom tomografijom ili nuklearnom magnetnom rezonancom,
3. pacijenti sa unilateralnom parezom,
4. pacijenti sa sposobnošću praćenja i razumevanja jednostavnih instrukcija,
5. pacijenti koji imaju minimalnu mogućnost aktivnog izvođenja pokreta u ramenu i/ili laktu uz kompenzatorni pokret trupa ukoliko je to potrebno.

Kriterijumi za isključivanje pacijenta iz studije su bili:

1. ponovljeni moždani udari,

2. pacijenti sa bilateralnom parezom,
3. pacijenti sa teškim senzornim oštećenjem nastalim nakon moždanog udara,
4. druga medicinska stanja koja bi mogla značajno uticati na razumevanje i/ili izvođenje predviđenog terapijskog protokola (teža kardiovaskularna oboljenja, teža kognitivna i perceptivna oštećenja, kontrakture).

Prema protokolu sprovedena je randomizovana jednostruko slepa klinička studija kod pacijenata sa subakutnim MU koji su imali srednje tešku i tešku hemiparezom (bazična procena Fugl Mayer testom za motorna oštećenja GE pacijenata sa teškim oštećenjem bio je ≤ 25 , a sa srednje - teškim oštećenjem 26 do 50 od maksimalnog motornog skora 66) (78). Broj pregledanih pacijenata za uključivanje u studiju prema kriterijumima je bilo 80 ispitanika. Svi pacijentu koji su pregledani bili su na stacionarnom rehabilitacionom tretmanu i svi su anamnestički, laboratorisjki i detaljno klinički evalurani. Pacijenti koji su isključeni zbog nezadovaljavanja kriterijuma za uključivanje je bilo 27; koji su isključeni zbog težih komorbiditeta zbog kojih nije bilo moguće sprovesti tretman (česte oscilacije krvnih pritiska, vrtoglavice prilikom zauzimanja stojećeg položaja, kao i komplikacija tokom rehabilitacije u smislu čestih urinarnih infekcija, česta febrilna stanja, trombotički procesi) bilo je 19; 4 pacijenta su samovoljno odbila učešće. U studiju je uključeno 30 pacijenata. Pacijenti su metodom slučajnog izbora razvrstani u dve grupe: grupu A i grupu B.

Svim pacijentima je urađena bazična procena WMFT, FMA-UE motor i BI, na početku terapije i nakon tri nedelje kada je urađena ponovna procena.

Nakon procene i potpisivanja pismenog pristanka učešća u studiji, ispitanici su metodom jednostavne randomizacije bili podeljeni u dve grupe.

Grupa A (eksperimentalna grupa) se sastojala od 15 ispitanika (n=15), kod koje je primenjena potpomognuta antigravitaciona kineziterapija korišćenjem jednostavnog robotskog uređaja AA pridodata konvencionalnoj kineziterapiji,

Grupa B (kontrolna grupa) se sastojala od 15 ispitanika (n=15), kod koje je primenjena samo konvencionalna kineziterapija istog vremenskog trajanja.

Kod svih pacijenata su bili prikupljani demografski i medicinski podaci. Parametri ovog istraživanja su se registrovali nultog dana rehabilitacije (pre uključivanja u studiju) i nakon 3 nedelje od početka primene terapije.

3.2. MERNI INSTRUMENTI

U istraživanju su korišćeni funkcionalni testovi:

Primarni parametar ishoda rehabilitacije bila je funkcionalna sposobnost GE merena WMFT. Sekundarni parametri ishoda rehabilitacije su bili: stepen motornog oštećenja meren FMA-UE i ADŽ merene BI.

WMFT je test za ispitivanje funkcionalne sposobnosti GE kroz izvođenje funkcionalnih zadataka. Test sadrži 17 zadataka pri čemu se mere: vreme za koje se izvede zadatak, funkcionalna sposobnost i snaga GE. Zadaci obuhvataju aktivnosti koje pacijent izvodi u sedećem položaju: podići i pozicionirati podlakat na sto (pacijentova ruka je prvobitno u njegovom krilu), podići i pozicionirati podlakat na kutiju uz abdukciju u zglobu ramena (pacijentova ruka je prvobitno u ravni stola), podići ruku i opružiti je u zglobu lakta na sto (pacijentova ruka je prvobitno u ravni stola), podići ruku i opružiti je u zglobu lakta uz opterećenje (teg od 0,5 kg, pacijentova ruka je prvobitno u ravni stola), podići šaku na sto (pacijentova ruka je prvobitno u njegovom krilu), podići šaku do kutije (pacijentova ruka je prvobitno u ravni stola), podići ruku zajedno sa tegom od 0,5kg (pacijentova ruka je prvobitno u ravni stola), iz položaja ruke opružene u zglobu lakta privući ka sebi teg uz fleksiju u zglobu lakta i ručja, podići rukom limenku i privući je što bliže ustima, podići rukom olovku, podići rukom spajalicu, složiti tri svećice jednu preko druge, složiti i okrenuti tri karte, izmeriti snagu mišića šake uz pomoć dinamometra, okrenuti rukom ključ u bravi, preklopiti peškir, ustati sa stolice i podići torbu sa rukama pored tela na sto. U studiji bi bio korišćen WMFT, skala funkcionalne sposobnosti GE (WMFT-FAS). WMFT-FAS u kome se izvođenje svakog zadatka ocenjuje na skali od 0-5 na sledeći način: 0. nije sposoban da izvrši nijednu aktivnost samostalno, 1. izvršava određene zadatke uz veliki napor i korišćenje pomoći drugog zdravog GE, 2. izvršava određene zadatke uz manji napor i korišćenje manje pomoće drugog zdravog GE, 3. izvršava određene zadatke kroz sinergističke pokrete uz napor i usporeno, 4. izvršava određene zadatke približno kao zdrav GE uz nedostatak fine koordinacije, brzine i

spretnosti pri izvođenju pokreta, 5. svaku aktivnost izvodi u potpunosti. Maksimalni zbir ovog testa je 75. Test je dokazan kao parametar sa visokom validnošću za evaluaciju funkcionalne sposobnosti GE (124, 134).

FMA-UE motor je test kojim se pokazuje zbir bodova ocena motornog oštećenja koji je jedan od najčešće korišćenih u neurorehabilitaciji a omogućava procenu stepena motornog oštećenja GE . Sastoji se od procene motorne funkcije ruke u četiri segmenta: rame-lakat, ručni zglob, šaka, brzina i koordinacija. Svaki element procene se ocenjuje od 0 do 2 na sledeći način: 0. nije u stanju da izvede, 1. izvodi delimično, 2. izvodi u potpunosti. Prvi segment ispitivanja motornog oštećenja se odnosi na izvođenje pokreta u rameno-lakatnom zglobu kroz fleksiono sinergijski obrazac, zatim izvođenje pokreta kroz ekstenziono sinergijski obrazac, postojanje kombinovanog sinergističkog obrasca pokreta ili postojanje pokreta bez sinergije tj. selektivnih pokreta. Takođe, ispituje se refleksna aktivnost m.bicepsa i/ili fleksornih grupa mišića, i refleksna aktivnost m. tricepsa. Drugi segment ispituje postojanje pokreta u ručnom zglobu uz stabilizaciju lakatnog i ramenog zgloba. Treći segment se odnosi na pokretljivost šake (fleksija i ekstenzija prstiju; hvatovi kroz tri pozicije; cilindrični i sferični hvat). Četvrti segment podrazumeva koordinaciju koju ispitivač procenjuje putem testa prst- nos u vidu postojanja tremora i dismetrije, kao i brzinu izvođenja putem istog testa. Maksimalni mogući zbir za GE je 66 (0-66) (78, 124).

BI testom se ocenjuju ADŽ procenom 10 elemenata: hranjenje, kupanje, češljanje, oblačenje, kontola stolice, kontrola mokrenja, upotreba toaleta (potpuna nezavisnost, potrebna pomoć drugog lica, potpuna zavisnost od drugog lica), transfer (prelaženje iz jednog položaja tela u drugi), kretanje i penjanje uz stepenice. Svi segmenti BI testa su skorovani na osnovu stepena pomoći koja je potrebna pacijentu. Sabiranjem skorova, određen je nivo funkcionalne onesposobljenosti pacijenata: 0-20 potpuna zavisnost, 21-60 teška zavisnost, 61-90 umerena zavisnost, 91-99 mala zavisnost, 100 potpuno samostalan Ocena 0 označava nemogućnost izvođenja, ocena 5 označava potrebnu pomoć pri izvođenju aktivnosti, dok se ocenom 10 ocenjuje samostalno izvođenje aktivnosti. Maksimalni zbir je 100 poena (124,135).

3.3 OPIS TERAPIJSKE INTERVENCIJE

Svi ispitanici su imali konvencionalni kineziterapijski tretman prema protokolu pacijenata sa hemiplegijom/hemiparezom u skladu sa njihovim individualnim funkcionalnim statusom. Konvencionalni kineziterapijski program obuhvata:

1. vežbe povećanja obima pokreta za GE i DE uz uvodno istezanje mišića.
2. vežbe olakšanih aktivnih voljnih pokreta za GE i DE.
3. vežbe za inhibiciju spasticiteta (pasivne i aktivne) kroz refleksno inhibitorne položaje i pokrete za GE i DE.
4. vežbe snage za GE i DE.
5. vežbe u cilju poboljšanja ravnoteže i posturalnih reakcija (u stojećem položaju, sa otvorenim i zatvorenim očima).
6. uvežbavanje elemenata hoda, koordinacije i brzine pri hodu, savladavanje prepreka i povećanje izdržljivosti pri hodu.
7. vežbe u cilju poboljšanja spretnosti, brzine i koordinacije GE
8. funkcionalni zadaci za GE i uvežbavanje ADŽ.

Takođe, imali su radno-okupacioni tretman zasnovan na:

1. aktivnostima u cilju poboljšanja spretnosti, brzine i koordinacije GE.
2. funkcionalne zadatke za GE i uvežbavanje ADŽ.

Ukoliko je bilo potrebno, pacijenti su koristili su ortoze za paretični GE kao što je standardna mitela, plastična potkolena ortoza za tabanskim produžetkom za paretično stopalo, štap sa tri/četiri tačke oslonca, kao i hodalice sa četiri noge, ili invalidska kolica.

Svim pacijentima se protokol tretmana sprovodio individualno uz nadzor od strane fizio i radno-okupacionog terapeuta. Pacijenti koji su imali govorni poremećaj su imali i logopedski tretman.

Dnevni program, fizioterapija u trajanju od 60 minuta i radna terapija u trajanju od 30 minuta, je sproveden pet radnih dana u nedelji tokom tri nedelje. Nakon sprovedene stacionarne rehabilitacije, ispitanici su i po otpustu iz Klinike dati saveti sa nastavak naučenih vežbi u kućnim uslovima.

3.3.1. POTPOMOGNUTA ANTIGRAVITACIONA KINEZITERAPIJA ROBOTSKIM UREĐAJEM PRIDODATA KONVENCIONALNOJ TERAPIJI

Grupa A je imala potpomognutu antigravitacionu kineziterapiju jednostavnim robotskim uređajem AA (Technalia, San Sebastian, Španija) koja je bila sprovedena u trajanju od 30 minuta u nastavku i kao deo radno-okupacione terapije ukupnog trajanja 60 minuta (30 minuta radno-okupaciona terapija i 30 minuta robotskim uređajem AA terapija) i fizio terapiju u trajanju do 60 minuta. Terapija je sprovedena svakim radnim danom tokom 3 nedelje, ukupnog vremenskog trajanja 120 minuta. Između fizio i radne terapije ispitanici su imali pauzu u vremenskom trajanju 45 minuta do jednog sata. Terapija potpomognuta robotskim uređajem AA podrazumeva samo-usmerene aktivne pokrete ruke kroz interaktivne igre na računaru koje su fokusirane na postizanje ciljanog obima pokreta. Pokreti koji su potrebni za predviđene igre su: abdukcija-addukcija u ramenu i fleksija-ekstenzija u laktu sa šakom u neutralnoj poziciji. Koristeći ovaj robotski uređaj pacijentu je olakšan aktivan pokret kroz suprostavljanje sili gravitacije. Ovakav položaj omogućava da su podlakat i šaka naslonjeni na robotski uređaj uvek u neutralnoj poziciji sa mogućnošću izvođenja prirodnih pokreta ruke. Svaki pacijent je sedeo na stolici sa naslonom i bio je podržan sa dva kaiša preko ramena kako bi se prevenirali kompenzatorni pokreti trupom. Visina stolice je bila prilagođena pacijentu tako da njegova podlaktica leži na AA platformi sa ramenom u komfornoj poziciji. Svaki pacijent je nakon zauzimanja komforne i korektne pozicije na stolici namešten tako da se ispred njega nalazi sto sa matricom i ekran računara. Nakon aplikovanja AA uređaja na podlakat i šaku uz pomoć radnog terapeuta, pacijentu su objašnjene instrukcije za korišćenje uređaja i data uputstva uz inicijalno probno pokazivanje igara preko ekrana računara. Igre za trening koje je pacijent potpomognutim pokretima izvodio uz zadatke

igara preko računara i instrukcijom terapeuta su uključivale: ige slagalice, igre pamćenja i igre karata. Broj pokreta u svakoj igri posebno je vremenski trajala do osam minuta, što je približno oko 120 do 150 izvršenih ponavljanja pokreta po jednoj sesiji, u skladu sa kognitivnim mogućnostima pacijenta.

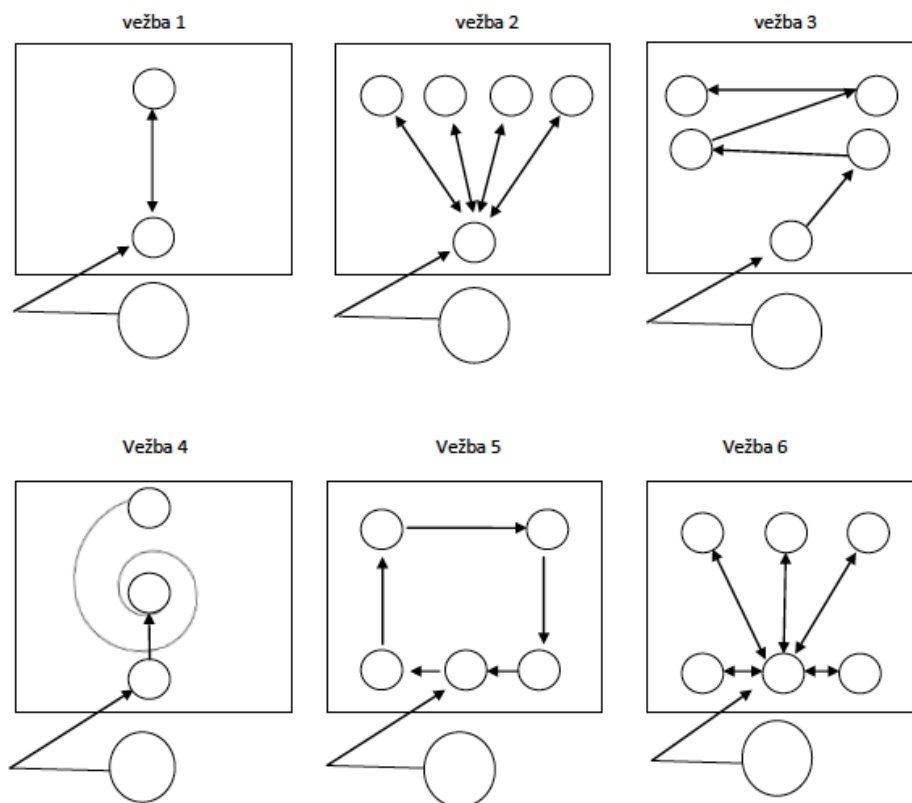


Slika 7. Trening ArmAssist robotskim uređajem (133)

3.3.2 KONVENCIONALNA KINEZITERAPIJA ISTOG VREMENSKOG TRAJANJA

Grupa B je imala konvencionalnu kineziterapiju istog vremenskog trajanja kao eksperimentalna grupa. Ona obuhvata fizio i radno-okupacionu terapiju u trajanju od 120 minuta (fizio terapija u trajanju od 60 minuta, radno-okupaciona terapija 30 minuta uz dodatnu terapiju vežbama uz pomoć kupa još 30 minuta), svakim radnim danom tokom 3 nedelje. Ukupno trajanje terapije na dnevnom nivou je bilo 120 minuta. Između fizio i radne terapije ispitanici su imali pauzu u vremenskom trajanju 45 minuta do jednog sata. Intenzitet vežbanja bio je prilagođen funkcionalnom stanju pacijenta uz svakodnevno i kontinuirano praćenje svakog pacijenta

individualno. Svaki pacijent je sedeo na stolici sa naslonom i fiksiran sa dva kaiša preko ramena kako bi se prevenirali kompenzatorni pokreti trupom. Visina stolice je bila prilagođena pacijentu tako da njegova podlaktica leži na odgovarajućem stolu sa ramenom u komfornoj poziciji. Svaki pacijent je nakon zauzimanja komforne i korektno pozicije na stolici namešten tako da se ispred njega nalazi sto sa nacrtanim pozicijama koje će pacijentu uz pomoć kupa i uz instrukcije radnog terapeuta biti postavljeni ciljani zadaci. Uz pomoć kupa, koje je potrebno pomerati od strane obeležene pozicije pa do target pozicije pomerati koristeći isto pokrete abdukcije i adukcije u zglobu ramena i fleksije i ekstenzije u zglobu lakta u horizontalnoj ravni. Training kupama je po dizajnu i vremenskom trajanju bio sličan kao trening kod pacijenata u Grupi A. Broj ponavljanja izvođenih pokreta bio do pet pokreta u minuti, što je približno do 150 ponovljenih pokreta po jednoj sesiji.



Slika 8. Konvencionalna terapija, set vežbi uz pomoć kupa

3.3.3. STATISTIČKA ANALIZA

Zavisno od tipa varijabli i normalnosti raspodele, deskripcija podataka prikazana je kao ukupan broj n koji je prestavljen procentima (%), aritmetička sredina \pm standardna devijacija ($AS\pm SD$) ili medijana (interkvartilni opseg, minimalna vrednost i maksimalna vrednost). Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su: studentov t-test, Mann-Whitney test, Wilcoxonov test, Hi-kvadrat test, kao i Fisherov test tačne verovatnoće.

Za modelovanje odnosa zavisnih varijabli (razlika skorova na medijani za WMFT FAS, FMA-UE motor i BI) i potencijalnih demografskih i kliničkih prediktora korišćena je kvantilna regresija.

Statističko testiranje hipoteza urađeno je dvostranim testovima sa nivoom pouzdanosti od 5% odnosno 0,05. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Svi podaci su obrađeni u IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) softverskom paketu.

4. REZULTATI

U našoj randomizovanoj kliničkoj studiji, obuhvaćeno je 30 osoba sa prvim MU (15 u eksperimentalnoj i 15 u kontrolnoj grupi). Osnovne demografske karakteristike ispitanika su prikazane u tabeli 3., a bazične kliničke karakteristike ispitanika su prikazane u tabeli 4.

Tabela 3. Osnovne demografske karakteristike ispitanika u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi

Varijabla	Grupa A (KR), (n=15)	Grupa B (K), (n=15)	p
Pol			
- muški	13 (86,7%)	8 (53,3%)	0,109
- ženski	2 (13,3%)	7 (46,7%)	
Uzrast (godine života)^a	54,2±10,4 (26-67)	57,3±12,6 (26-78)	0,475
Stepen obrazovanja			
- niža škola	1 (6,7%)	1 (6,7%)	1,000
- srednja škola	10 (66,7%)	10 (66,7%)	
- visoka škola	4 (26,7 %)	4 (26,7%)	
Porodični status			
- samac/ica	2 (13,3%)	1 (6,7%)	0,686
- oženjen/udata	12 (80,0%)	11 (73,3%)	
- udovac/ica	1 (6,7%)	3 (20,0%)	

^aaritmetička sredina±standardna devijacija (opseg); p –p vrednost

Grupa A (KR) - eksperimentalna grupa koja je imala kineziterapiju potpomognutu robotskim uređajem pridodatu konvencionalnoj terapiji

Grupa B (K) - kontrolna grupa koja je imala konvencionalnu kineziterapiju istog vremenskog trajanja.

Tabela 4. Bazične kliničke karakteristike ispitanika u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi

Varijabla	Grupa A (KR), (n=15)	Grupa B (K), (n=15)	p
Hemipareza			
- desna	8 (26,7%)	7 (46,7%)	0,256
- leva	11 (73,3%)	8 (53,3%)	
Trajanje bolesti^a (dani)	48,0 (13-145)	44,0 (14-139)	0,506
Trombolitička terapija			
- da	4 (26,7%)	4 (26,7%)	1,000
- ne	11 (73,3%)	11 (73,3%)	
Ishemijski MU			
- kortikalni	5 (33,3%)	4 (26,7%)	0,439
- subkortikalni	11 (73,3%)	9 (60,0%)	
Hemoragijski MU			
- kortikalni	1 (6,7%)	2(13,3%)	0,483
- subkortikalni	0 (0,0%)	2(13,3%)	
NIHSS skor^a	6,00 (3,0-9,0)	6,0 (3,0-10,0)	0,001
Signe Brunnstrom			
- stadijum II	3 (20%)	0 (0,0%)	0,583
- stadijum III	7 (46,7%)	2 (13,3%)	
- stadijum IV	5 (33,3%)	6 (40,0%)	
- stadijum V	0 (0,0%)	3 (20,0%)	
- stadijum VI	0 (0,0%)	4 (26,7%)	

^a medijana±interkvartilni opseg (opseg); p- p vrednost

NIHSS- *National Institutes of Health Stroke Scale*

Signe Brunnstrom – Stadijumi praćenja motornog oporavka po Signe Brunnstrom-u

U istraživanju, većina ispitanika je bila muškog pola (86,7% u eksperimentalnoj i 53,3% u kontrolnoj grupi). Nije postojala statistički značajna razlika u učestalosti pola u odnosu na ispitivane grupe (p=0,109). Prosečna starost ispitanika eksperimentalne grupe iznosila je 54,2±10,4 godina, dok je prosečna starost ispitanika kontrolne grupe iznosila 57,3±12,6 godina, što nije statistički značajna razlika (t=0,723; p=0,475). Ispitanici eksperimentalne i kontrolne grupe najčešće su bili oženjeni/udati (80,0% prema 73,3%, respektivno). Nije postojala statistički značajna razlika u učestalosti kategorija porodičnog statusa u odnosu na ispitivane

grupe ($p=0,686$). Stepen obrazovanja kod ispitanika obe grupe dominantno je bio srednjeg nivoa obrazovanja (po 66,7% u obe grupe je imalo srednju školu). Nije postojala statistički značajna razlika u stepenu obrazovanja u odnosu na ispitivane grupe ($p=1,000$).

Kada smo analizirali bazične kliničke karakteristike pacijenata, svi ispitanici su bili u subakutnoj fazi od nastanka MU. Medijana i opseg vrednosti vremena od nastanka moždanog udara do uključivanja u tretman ispitanika eksperimentalne grupe iznosila je 48 dana, dok je kod ispitanika kontrolne grupe iznosila 44 dana, što nije statistički značajna razlika ($p=0,506$). Kod ispitanika obe grupe dominirala je levostrana hemipareza (73,3% ispitanika eksperimentalne grupe, a 53,3% ispitanika kontrolne grupe). Nije postojala statistički značajna razlika u učestalosti strane hemipareze u odnosu na ispitivane grupe ($p=0,256$). Ispitanici koji su primili trombolitičku terapiju su bili u obe grupe jednako zastupljeni (26,7% ispitanika eksperimentalne i konvencionalne grupe). Nije postojala statistički značajna razlika u učestalosti primljene trombolitičke terapije u odnosu na ispitivane grupe ($p=1,000$). Analizirajući tip MU, korikalni ishemijski MU imalo je 33,3% ispitanika eksperimentalne i 26,7% ispitanika kontrolne grupe, što nije statistički značajna razlika ($p=1,000$), dok je subkorikalni ishemijski MU imalo 73,3% ispitanika eksperimentalne grupe i 60,0% ispitanika kontrolne grupe, što nije statistički značajna razlika ($p=0,439$). Korikalni hemoragijski MU imalo je 6,7% ispitanika eksperimentalne i 13,3% ispitanika kontrolne grupe, što nije statistički značajna razlika ($p=1,000$), dok subkorikalni hemoragijski MU nije bio zastupljen u eksperimentalnoj grupi a imalo je 13,3% ispitanika kontrolne grupe, što nije statistički značajna razlika ($p=0,483$). Srednje vrednosti i varijabilitet NIHSS skorova kod ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe date su u tabeli 4. Došlo je do statistički značajnog pada stepena oštećenja nakon MU procenjen NIHSS skorom kod ispitanika eksperimentalne grupe ($p=0,001$) i kod ispitanika kontrolne grupe ($p=0,001$). Između ispitivanih grupa, nije postojala statistički značajna razlika u NIHSS skorovima pre ($p=0,312$) uključivanja u tretman. Učestalosti Signe Brunstrom-ovih stadijuma praćenja motornog oporavka kod ispitanika obe grupe, prikazani su u tabeli 4. Između ispitivanih grupa, nije postojala statistički značajna razlika u Signe Brunstrom-ovim stadijumima praćenja pre terapije ($p=0,583$).

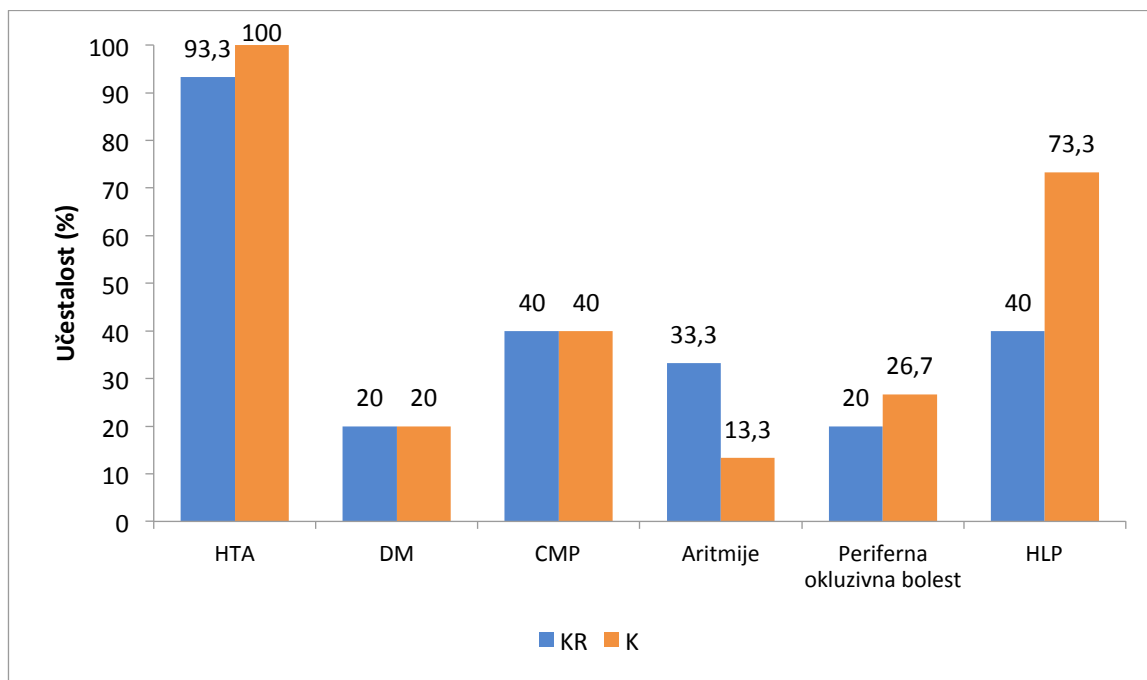
Distribucija komorbiditeta između grupa, predstavljeno je tabelarno (Tabela 5) i grafički (Grafikon 1). Arterijsku hipertenziju (HTA) je imalo 93,3% ispitanika eksperimentalne grupe i 100,0% ispitanika kontrolne grupe, što nije statistički značajna razlika ($p=1,000$). Diabetes

mellitus tip II (DM II) je imalo po 20,0% ispitanika obe grupe, što nije statistički značajna razlika ($p=1,000$). CMP je imalo po 40,0% ispitanika obe grupe, što nije statistički značajna razlika ($p=1,000$). Srčanu aritmiju je imalo 33,3% ispitanika eksperimentalne grupe i 13,3% ispitanika kontrolne grupe, što nije statistički značajna razlika ($p=0,390$). Perifernu okluzivnu bolest je imalo 20,0% ispitanika eksperimentalne grupe i 26,7% ispitanika kontrolne grupe, što nije statistički značajna razlika ($p=1,000$). Hiperlipoproteinemiju (HLP) je imalo 40,0% ispitanika eksperimentalne grupe i 73,3% ispitanika kontrolne grupe, što nije statistički značajna razlika ($p=0,139$).

Tabela 5. Distribucija ispitanika prema komorbiditetima

Komorbiditeti	Grupa A (KR)		Grupa B (K)		p-vrednost
	n	%	n	%	
HTA	14	93,3	15	100,0	1,000
DM II	3	20,0	3	20,0	1,000
CMP	6	40,0	6	40,0	1,000
Srčana aritmija	5	33,3	2	13,3	0,390
POB	3	20,0	4	26,7	1,000
HLP	6	40,0	11	73,3	0,139

HTA- hipertenzija, DM II- diabetes mellitus tip II, CMP- srčana kardiomiopatija, POB- Periferna okluzivna bolest, HLP- hiperlipoproteinemija, p- p vrednost



Grafikon 1. Distribucija komorbiditeta po grupama

KR- eksperimentalna grupa, koja je imala koja je imala kineziterapiju potpomognutu robotskim uređajem pridodatu konvencionalnoj terapiji; K- kontrolna grupa koja je imala konvencionalnu kineziterapiju istog vremenskog trajanja. HTA- hipertenzija, DM II- diabetes mellitus tip II, CMP- srčana kardiomiopatija, aritmije- srčane aritmije, POB- periferna okluzivna bolest, HLP- hiperlipoproteinemija

Srednje vrednosti i varijabilitet primarnog mernog instrumenta WMFT FAS kod ispitanika obe grupe, izračunate su vrednosti i predstavljene u Tabeli 6.

Tabela 6. Srednje vrednosti i varijabilitet WMFT FAS kod ispitanika obe grupe

WMFT FAS ¹	Grupe	AS	SD	med	min	max	p
Inicijalne vrednosti	Grupa A (KR)	43,5	12,4	39,0	24,0	69,0	0,140
	Grupa B (K)	36,2	15,3	35,0	9,0	71,0	
Nakon tretmana	Grupa A (KR)	55,8	12,4	55,0	31,0	75,0	0,016*
	Grupa B (K)	42,6	16,7	45,0	11,0	73,0	

¹AS (aritmetička sredina), ±SD (standardna devijacija), med (medijana), interkvartilni opseg min (minimalna vrednost), max (maksimalna vrednost), p-vrednost, *statistička značajnost (p<0,05)

WMFT FAS - Volfov motorni funkcionalni test, skala funkcionalne sposobnosti; engl. *Wolf Motor Function Test - functional ability scale*

Kod ispitanika eksperimentalne grupe došlo je do statistički značajnog porasta vrednosti WMFT FAS skora nakon tretmana (p=0,001). Takođe, kod ispitanika kontrolne grupe došlo je do statistički značajnog porasta vrednosti WMFT FAS skora nakon tretmana (p=0,003). Između ispitivanih grupa, nije postojala statistički značajna razlika u vrednostima WMFT FAS pre tretmana (p=0,140). Inicijalni skorovi ispitanika obe grupe nisu se statistički razlikovali. Nakon sprovedenog tretmana pronađena je statistički značajna razlika između grupa (p=0,016). Ispitanici eksperimentalne grupe imali su značajno više vrednosti primarnog ishoda merenog pomoću WMFT FAS.

Srednje vrednosti i varijabiliteta sekundarnih mernih instrumenata FMA-UE motor i BI kod ispitanika obe grupe, izračunate su vrednosti i predstavljene u tabeli 7 i tabeli 8.

Tabela 7. Srednje vrednosti i varijabilitet FMA-UE motor skora kod ispitanika

FMA-UE motor ¹	Grupe	AS	SD	med	min	max	p
Inicijalne vrednosti	Grupa A (KR)	29,4	10,9	28,0	14,0	57,0	0,164
	Grupa B (K)	25,1	12,0	22,0	11,0	53,0	
Nakon tretmana	Grupa A (KR)	45,7	11,9	45,0	20,0	65,0	0,031*
	Grupa B (K)	35,3	14,1	34,0	14,0	64,0	

¹AS (aritmetička sredina), ±SD (standardna devijacija), med (medijana) opseg min (minimalna vrednost), opseg max (maksimalna vrednost), p-vrednost,*statistička značajnost (p<0,05)

FMA-UE motor – Fugl Mayer-ov test za gornji ekstremitet, motorni skor; engl. *Fugl-Meyer Assessment-Upper Extremity motor*

Kod ispitanika eksperimentalne grupe došlo je do statistički značajnog porasta vrednosti FMA-UE motor (p=0,001) kao i kod ispitanika kontrolne grupe (p=0,001), nakon tretmana.

Između ispitivanih grupa, nije postojala statistički značajna razlika u vrednostima FMA-UE motor pre tretmana (p=0,164). Inicijalni skorovi ispitanika obe grupe nisu se statistički razlikovali. Nakon sprovedenog pronađena je statistički značajna razlika između grupa (p=0,031). Ispitanici eksperimentalne grupe imali su značajno više vrednosti sekundarnog mernog instrumenta merenog FMA-UE motor.

Tabela 8. Srednje vrednosti i varijabilitet BI skora kod ispitanika

BI ¹	Grupe	AS	SD	med	min	max	p
Inicijalne vrednosti	Grupa A (KR)	66,3	25,1	80,0	10,0	90,0	0,286
	Grupa B (K)	58,3	21,8	50,0	30,0	90,0	
Nakon tretmana	Grupa A (KR)	85,0	16,8	90,0	45,0	100,0	0,117
	Grupa B (K)	76,7	17,0	80,0	45,0	100,0	

¹AS (aritmetička sredina), ±SD (standardna devijacija), med (medijana) opseg min (minimalna vrednost), opseg max (maksimalna vrednost), p-vrednost

BI- *Barthel* Indeks

Kod ispitanika obe grupe došlo je do statistički značajnog porasta vrednosti BI ($p=0,001$). Inicijalni skorovi ispitanika obe grupe nisu se statistički razlikovali ($p=0,286$).

Nakon sprovedenog tretmana, između ispitivanih grupa, nije pokazana statistički značajna razlika u vrednostima BI skorova pre ($p=0,286$) ni posle ($p=0,117$) tretmana.

Promene u primarnim i sekundarnim mernim instrumentima nakon sprovedenog tretmana kod obe grupe ispitanika prikazani su u Tabeli 9.

Ispitanici eksperimentalne grupe imali su statistički značajno veći porast skora WMFT FAS u odnosu na ispitanike kontrolne grupe ($p=0,029$). Takođe, ispitanici eksperimentalne grupe imali su statistički značajno veći porast skora FMA-UE motor u odnosu na ispitanike kontrolne grupe ($p=0,038$) nakon sprovedenog tretmana. Međutim, ispitanici obe grupe nisu se statistički značajno razlikovali u promeni BI skora ($p=0,424$), nakon tretmana.

Tabela 9. Promene u ishodima parametara nakon sprovedenog tretmana između grupa ispitanika

Merni instrument	Grupa A (KR)	Grupa B (K)	p
WMFT FAS ¹	12,3 ±8,3	6,4 ±8,2	0,029*
FMA-UE motor ¹	16,3 ±8,5	10,2 ±9,6	0,038*
BI ¹	18,7 ±23,9	18,3 ±15,1	0,424

¹ WMFT FAS - Volfov motorni funkcionalni test, skala funkcionalne sposobnosti; engl. *Wolf Motor Function Test - functional ability scale*, FMA-UE motor – Fugl Mayer-ov test za gornji ekstremitet, motorni skor; engl. *Fugl-Meyer Assessment-Upper Extremity motor*, BI- *Barthel Indeks*, ¹aritmetička sredina ±SD (standardna devijacija), p-vrednost, *,*statistička značajnost (p<0,05)

Da bi ispitali povezanost opštih demografskih, socijalnih i kliničkih karakteristika na ishode rehabilitacije merene (WMFT FAS, FMA-UE motor i BI), u obe grupe ispitanika i poređenje između grupa, koristili smo kvantilne regresione modele.

Predstavljen je univarijantni kvantilni regresioni modeli za primarni parameter ishoda rehabilitacije WMFT FAS kao zavisnom varijablom u eksperimentalnoj grupi i kontrolnoj grupi, u tabelama 10. i 11.

Tabela 10. Univarijantni regresioni model zavisne varijable WMFT FAS u eksperimentalnoj grupi

Varijabla WMFT FAS u grupi A (KR) ¹	B (95% CI) ^a	p-vrednost
Pol (muški/ženski)	3 (-22,038 – 28,038)	0,800
Starost	0,143 (-0,742 – 1,028)	0,733
Porodični status		
Samac	0 (-40,717 – 40,717)	1,000
Oženjen/Udata	-3,000 (-37,603 – 31,603)	0,853
Udovac/Udovica	referentna kategorija	
Stepen obrazovanja	5 (-10,715 – 20,715)	0,504
Vreme od insulta (dani)	-0,048 (-0,291 – 0,194)	0,673
Hemipareza (desna/leva)	0 (-19,247 – 19,247)	1,000
Trombolitička terapija	0 (-19,247 – 19,247)	1,000
Kortikalni ishemijski MU	3 (-12,7 – 18,7)	0,686
Subkortikalni ishemijski MU	-16 (-31,063 – -0,937)	0,039*
Kortikalni hemoragijski MU	21 (-4,22 – 46,22)	0,095
Subkortikalni hemoragijski MU	-	-
HTA	1 (-33,121 – 35,121)	0,950
DM II	3 (-18,278 – 24,278)	0,766
CMP	9 (-5,352 – 23,352)	0,199
Srčana aritmija	7 (-10,27 – 24,27)	0,397
POB	-3 (-22,428 – 16,428)	0,744
HLP	7 (-12,64 – 26,64)	0,455

¹ WMFT FAS- Volfov motorni funkcionalni test, skala funkcionalne sposobnosti; engl. *Wolf Motor Function Test - functional ability scale*, ^a B-koeficijent nagiba u regresionom modelu, 95% CI- 95% interval poverenja, p- p vrednost, *statistička značajnost (p<0,05)

HTA- hipertenzija, DM II- diabetes mellitus tip II, CMP- srčana kardiomiopatija, POB- Periferna okluzivna bolest. HLP- hiperlipoproteinemija

U univarijantnim modelima, statistički značajan prediktor manje razlike u skorovima bio je subkortikalni ishemijski MU (p=0,039). Ispitanici koji su imali subkortikalnu ishemiju

eksperimentalne grupe imali su manje razlike u WMFT FAS skorovima, odnosno pokazano je da su predstavljali negativan prediktor za poboljšanje funkcionalne sposobnosti GE.

Tabela 11. Univarijantni regresioni model za zavisnu varijablu WMFT FAS u kontrolnoj grupi

Varijabla WMFT FAS u grupi B (KR) ¹	B (95% CI) ^a	p-vrednost
Pol	-3 (-15,61 – 9,61)	0,616
Starost	0 (-0,336 – 0,611)	0,542
Porodični status		
Samac	-11 (-34,367 – 12,367)	0,325
Oženjen/Udata	-8 (-21,181 – 5,181)	0,211
Udovac/Udovica	referentna kategorija	
Stepen obrazovanja	-1 (-10,566 – 8,566)	0,825
Vreme od insulta (dani)	-0,036 (-0,217 – 0,144)	0,670
Hemipareza (desna/leva)	-8 (-20,61 – 4,61)	0,194
Trombolitička terapija	-6 (-17,716 – 5,716)	0,289
Kortikalni ishemijski MU	0 (-11,716 – 11,716)	1,000
Subkortikalni ishemijski MU	-1 (-12,331 – 10,331)	0,852
Kortikalni hemoragijski MU	-3 (-18,241 – 12,241)	0,678
Subortikalni hemoragijski MU	0 (-15,241 – 15,241)	1,000
HTA	-	-
DM II	4 (-9,877 – 17,877)	0,544
CMP	9 (-5,352 – 23,352)	0,199
Srčana aritmija	-6 (-21,241 – 9,241)	0,410
POB	5 (-7,552 – 17,552)	0,405
HLP	0 (-11,716 – 11,716)	1,000

¹ WMFT FAS- Volfov motorni funkcionalni test, skala funkcionalne sposobnosti; engl. *Wolf Motor Function Test - functional ability scale*,

HTA- hipertenzija, DM II- diabetes mellitus tip II, CMP- srčana kardiomiopatija, POB- Periferna okluzivna bolest. HLP- hiperlipoproteinemija

^a B-koeficijent nagiba u regresionom modelu, 95% CI- 95% interval poverenja, p- p vrednost

U univarijantnim modelima, nijedan prediktor nije bio statistički značajan za varijablu WMFT FAS u kontrolnoj grupi.

Regresioni modeli za sekundarni parameter ishoda rehabilitacije FMA-UE motor i BI kao zavisnom varijablom u eksperimentalnoj grupi i kontrolnoj grupi, prikazani su u Tabelama 12,13,14 i 15.

Tabela 12. Univarijantni regresioni model za zavisnu varijablu FMA-UE motor u eksperimentalnoj grupi

Varijabla FMA-UE motor u grupi A (KR)¹	B (95% CI)^a	p-vrednost
Pol (muški/ženski)	0 (-22,861 – 22,861)	1,000
Starost	0,459 (-0,037 – 0,956)	0,067
Porodični status		
Samac	-18 (-51,636 – 15,636)	0,266
Oženjen/Udata	-4 (-32,585 – 24,585)	0,766
Udovac/Udovica	referentna kategorija	
Stepen obrazovanja	2 (-12,349 – 16,349)	0,768
Vreme od insulta (dani)	-0,034 (-0,261 – 0,192)	0,747
Hemipareza (desna/leva)	3 (-15,41 – 21,41)	0,730
Trombolitička terapija	3 (-15,41 – 21,41)	0,730
Kortikalni ishemijski MU	4 (-10,915 – 18,915)	0,572
Subkortikalni ishemijski MU	-13 (-28,9 – 2,9)	0,101
Kortikalni hemoragijski MU	4 (-27,154 – 35,154)	0,786
Subortikalni hemoragijski MU	-	-
HTA	14 (-14,187 – 42,187)	0,303
DM II	8 (-11,428 – 27,428)	0,390
CMP	11 (-2,597 – 24,597)	0,104
Srčana aritmija	10 (-6,485 – 26,485)	0,213
POB	-9 (-28,428 – 10,428)	0,335
HLP	-2 (-17,863 – 13,863)	0,790

¹ FMA-UE motor – Fugl Mayer-ov test za gornji ekstremitet, motorni skor; engl. *Fugl-Meyer Assessment-Upper Extremity motor*, HTA- hipertenzija, DM II- diabetes mellitus tip II, CMP- srčana kardiomiopatija, POB- Periferna okluzivna bolest. HLP- hiperlipoproteinemija

^a B-koeficijent nagiba u regresionom modelu, 95% CI- 95% interval poverenja, p- p vrednost

Tabela 13. Univarijantni kvantilni regresioni modeli za FMA-UE motor u kontrolnoj grupi

Varijabla FMA-UE motor u grupi B (K) ¹	B (95% CI) ^a	p-vrednost
Pol	-2 (-22,028 – 18,028)	0,833
Starost	-0,1 (-0,929 – 0,729)	0,798
Porodični status		
Samac	19 (0,64 – 37,360)	0,044*
Oženjen/Udata	-9 (-19,356 – 1,356)	0,083
Udovac/Udovica	referentna kategorija	
Stepen obrazovanja	1 (-17,448 – 19,448)	0,909
Vreme od insulta (dani)	-0,052 (-0,39 – 0,287)	0,747
Hemipareza (desna/leva)	-9 (-28,286 – 10,286)	0,332
Trombolitička terapija	-6 (-28,594 – 16,594)	0,576
Kortikalni ishemijski MU	0 (-22,594 – 22,594)	1,000
Subkortikalni ishemijski MU	7 (-13,395 – 27,395)	0,472
Kortikalni hemoragijski MU	-4 (-33,393 – 25,393)	0,773
Subkortikalni hemoragijski MU	-5 (-34,393 – 24,393)	0,719
HTA	-	-
DM II	7 (-12,428 – 26,428)	0,450
CMP	9 (-9,884 – 27,884)	0,322
Srčana aritmija	0 (-29,393 – 29,393)	1,000
POB	0 (-22,594 – 22,594)	1,000
HLP	5 (-17,594 – 27,594)	0,641

¹FMA-UE motor – Fugl Mayer-ov test za gornji ekstremitet, motorni skor; engl. *Fugl-Meyer Assessment-Upper Extremity motor*

HTA- hipertenzija, DM II- diabetes mellitus tip II, CMP- srčana kardiomiopatija, POB- Periferna okluzivna bolest. HLP- hiperlipoproteinemija

^a B-koeficijent nagiba u regresionom modelu, 95% CI- 95% interval poverenja, p- p vrednost, *sttistička značajnost (p<0,05)

U univarijantnim modelima, nijedan prediktor nije bio statistički značajan za varijablu FMA-UE motor u eksperimentalnoj grupi, Tabela 12. Suprotno tome, u univarijantnim modelima, statistički značajan prediktor veće razlike u FMA-UE motor skorovima bila je varijabla samac u odnosu na udovac/udovica kao referentnu kategoriju (p=0,044), u kontrolnoj grupi. Ispitanici iz kategorije samac predstavljali su pozitivan prediktor u redukciji motornog oštećenja GE kod ispitanika koji su imali konvencionalnu kineziterapiju istog vremenskog

trajanja, Tabela 13. Za zavisnu varijablu BI nije bilo statistički značajne razlike u skorovima između ispitivanih grupa, tj. nijedan prediktor nije bio statistički značajan, Tabela 14 i 15.

Tabela 14. Univarijantni kvantilni regresioni modeli sa zavisnom varijablom BI u eksperimentalnoj grupi

Varijabla BI u grupi A (KR) ¹	B (95% CI) ^a	p-vrednost
Pol (muški/ženski)	10 (-71,646 – 91,646)	0,795
Starost	0,238 (-2,398 – 2,874)	0,848
Porodični status		
Samac	0 (-132,774 – 132,774)	1,000
Ožeen/Udata	-5 (-117,837 – 107,837)	0,925
Udovac/Udovica	referentna kategorija	
Stepen obrazovanja	-10 (-61,245 – 41,245)	0,680
Vreme od insulta (dani)	-0,122 (-0,888 – 0,644)	0,736
Hemipareza (desna/leva)	-15 (-73,578 – 43,578)	0,590
Trombolitička terapija	-15 (-73,578 – 43,578)	0,590
Kortikalni ishemijski MU	10 (-41,026 – 61,026)	0,679
Subkortikalni ishemijski MU	-5 (-67,762 – 57,762)	0,866
Kortikalni hemoragijski MU	-5 (-116,265 – 106,265)	0,924
Subortikalni hemoragijski MU	-	-
HTA	5 (-106,265 – 116,265)	0,924
DM II	-5 (-74,386 – 64,386)	0,879
CMP	0 (-56,653 – 56,653)	1,000
Srčana aritmija	5 (-49,951 – 59,951)	0,847
POB	-10 (-74,76 – 54,76)	0,744
HLP	0 (-56,653 – 56,653)	1,000

¹ BI- *Barthel* Indeks,

HTA- hipertenzija, DM II- diabetes mellitus tip II, CMP- srčana kardiomiopatija, POB- Periferna okluzivna bolest. HLP- hiperlipoproteinemija

^a B-koeficijent nagiba u regresionom modelu, 95% CI- 95% interval poverenja, p- p vrednost

Tabela 15. Univarijantni kvantilni regresioni modeli za zavisnu varijablu BI u kontrolnoj grupi

Varijabla BI u grupi B (K) ¹	B (95% CI) ^a	p-vrednost
Pol	0 (-29,671 – 29,671)	1,000
Starost	-0,417 (-1,387 – 0,554)	0,371
Porodični status		
Samac	30 (-11,727 – 71,727)	0,143
Oženjen/Udata	0 (-23,537 – 23,537)	1,000
Udovac/Udovica	referentna kategorija	
Stepen obrazovanja	-5 (-35,747 – 25,747)	0,731
Vreme od insulta (dani)	-0,176 (-0,579 – 0,226)	0,360
Hemipareza (desna/leva)	0 (-29,671 – 29,671)	1,000
Trombolitička terapija	-10 (-43,473 – 23,473)	0,530
Kortikalni ishemijski MU	0 (-33,473 – 33,473)	1,000
Subkortikalni ishemijski MU	0 (-30,215 – 30,215)	1,000
Kortikalni hemoragijski MU	0 (-43,545 – 43,545)	1,000
Subkortikalni hemoragijski MU	5 (-38,545 – 48,545)	0,808
HTA	-	-
DM II	0 (-37,006 – 37,006)	1,000
CMP	5 (-25,215 – 35,215)	0,726
Srčana aritmija	0 (-43,545 – 43,545)	1,000
POB	5 (-28,473 – 38,473)	0,752
HLP	0 (-33,473 – 33,473)	1,000

¹ BI- *Barthel* Indeks

HTA- hipertenzija, DM II- diabetes mellitus tip II, CMP- srčana kardiomiopatija, POB- Periferna okluzivna bolest. HLP- hiperlipoproteinemija

^a B-koeficijent nagiba u regresionom modelu, 95% CI- 95% interval poverenja, p- p vrednost

Sumirajući rezultate naše studije, možemo reći da su ispitanici grupe A imali značajno više vrednosti primarnog mernog instrumenta WMFT FAS nakon sprovedenih 15 sesija tretmana

u odnosu na ispitanike grupe B ($p=0,016$). Takođe, u analizi sekundarnih parametara ishoda, pokazan je statistički značajan porast vrednosti FMA-UE motor kod ispitanika grupe A posle sprovedenog tretmana ($p=0,031$). Međutim, analizom drugog sekundarnog parametra ishoda, između ispitivanih grupa, nije postojala statistički značajna razlika u vrednostima BI nakon sprovedenog tretmana ($p=0,117$). Promene u parametrima ishoda, kod ispitanika grupe A u poređenju sa grupom B, pokazale su statistički značajnu razliku u skorovima WMFT FAS ($p=0,029$) i FMA-UE motor ($p=0,038$) nakon 15 tretmana tokom tri nedelje. Promene u skorovima merenih BI nakon tretmana, između grupa, nije pokazala značajnu statističku razliku ($p=0,424$). U univarijantnim regresionim modelima, ispitanici grupe A sa subkortikalnom ishemijom, imali su značajno niže razlike u skorovima merene WMFT FAS kao zavisnom varijablom ($p=0,039$), tj. predstavljali su negativan prediktor za poboljšanje funkcionalne sposobnosti GE. Ispitanici grupe B, statistički značajno veće skorove merene FMA-UE motor skorom, imali su samci u kategoriji porodičnog statusa ($p=0,044$), tj. predstavljali su pozitivan prediktor u redukciji motornog oštećenja. U ostalim univarijantnim kvantilnim regresionim modelima, nijedan prediktor nije bio statistički značajan u odnosu na ispitivane parametre ishoda rehabilitacije.

5. DISKUSIJA

MU predstavlja vodeći uzrok funkcionalne onesposobljenosti u vidu gubitka funkcije hoda i funkcionalnih sposobnosti GE za obavljanje aktivnosti samozbrinjavanja i ADŽ. Osnovni funkcionalni problemi predstavljaju cilj rehabilitacije u poboljšanju kvaliteta života kroz održavanje, poboljšanje funkcionalne sposobnosti pacijenta i povećanje nivoa participacije (2,3). Obzirom da veliki broj pacijenata sa MU nakon sprovedene rehabilitacije ne ostvari zadovoljavajuću funkcionalnu sposobnost ruke, postoji potreba za istraživanjem efikasnijih terapijskih modaliteta i optimizaciji celokupnog terapijskog tretmana za poboljšanje motorne funkcije GE bolesnika nakon MU (74).

Naše istraživanje je imalo za cilj da ispita efekat potpomognute antigravitacione kineziterapije korišćenjem jednostavnog robotskog uređaja AA u kombinaciji sa konvencionalnom kineziterapijom na funkcionalnu sposobnost, motornu funkciju GE i na sposobnost obavljanja ADŽ u odnosu na primenu konvencionalne kineziterapije istog vremenskog trajanja kod pacijenata nakon MU u subakutnoj fazi.

Ispitanici uključeni u našu studiju su osobe obolele od prvog MU koji su bili u subakutnoj fazi, za razliku od većine prethodnih istraživanja sa sličnim ciljevima istraživanja, koja su obuhvatila obolele od MU u hroničnoj fazi (50,121,124, 136).

U našoj studiji, svi pacijenati su bili u subakutnoj fazi nakon MU. Vreme proteklo od nastanka MU do uključivanja u tretman kod ispitanika grupe A iznosilo je 48 dana, dok je kod ispitanika grupe B iznosilo 44 dana.

Kod ispitanika su dominirale osobe muškog pola. Ispitanici muškog pola su bili zastupljeni u grupi A 86,7% a ženskog 13,3%, dok je u grupi B bilo 53,3% zastupljenost muškaraca a žena 46,9%. Mišljenja o polnoj predominaciji iz naše studije se poklapaju sa dosadašnjim podacima iz literature u okviru subakutne kao i hronične faze nakon MU (100). Prosečna starost ispitanika iz grupe A iznosila je $54,2 \pm 10,4$ godina, dok je prosečna starost ispitanika iz grupe B iznosila $57,3 \pm 12,6$ godina. Isto tako, starosna dob eksperimentalne i kontrolne grupe je odgovarala dosadašnjim ispitivanjima za prosečne godine starosti obolelih od MU (100). Nije bilo razlike između eksperimentalne i kontrolne grupe u ostalim ispitivanim demografskim karakteristikama: stepen obrazovanja i bračni status (Tabela 3). U obe grupe

ispitanika je preovladavao levostrani neurološki deficit, i to u grupi A kod 73,3% a u grupi B 53,3% ispitanika, što se podudara sa rezultatima prethodno sprovedenih randomizovanih multicentričnih studija (100, 137).

Ispitanici koji su u trenutku nastanka MU bili tretirani trombolitičkom terapijom bili su podjednako zastupljeni u obe grupe (26,7% ispitanika).

Kortikalni ishemijski MU imalo je 33,3% ispitanika grupe A i 26,7% ispitanika grupe B, dok je subkortikalni ishemijski MU imalo je 73,3% ispitanika grupe A i 60,0% ispitanika grupe B. Koritkalni hemoragijski MU bio je zastupljen kod 6,7% ispitanika grupe A i 13,3% ispitanika grupe B, dok subkorikalni hemoragijski MU nije imao nijedan ispitanik iz grupe A a imalo je 13,3% ispitanika grupe B. U odnosu na tip MU u našem istraživanju dominantno su bili ispitanici sa ishemijskim tipom MU sa predominacijom subkortikalnog MU u obe grupe ispitanika. Ovi rezultati su u korelaciji sa dosadašnjim sprovedenim studijama na isipitanicima koji su dominantno imali ishemijski MU (100, 138).

U istraživanju je uočena distribucija komorbiditeta kod ispitanika obe grupe: HTA, DM tip II, CMP, srčane aritmije, POB i HLP. HTA je bila zastupljena 93,3% kod ispitanika grupe A i 100% kod ispitanika grupe B. DM tip II je imalo po 20,0% ispitanika obe grupe; CMP je bila prisutna kod 40,0% ispitanika obe grupe; neku od tipova srčane aritmije je imalo 33,3% ispitanika eksperimentalne a 13,3% ispitanika kontrolne grupe. Dominanta zastupljenost HTA je bila kod obe grupe ispitanika, što je u skladu sa podacima iz dostupne literature (139, 140). POB je imalo približno isti broj ispitanika obe grupe (20,0% ispitanika grupe A i 26,7% ispitanika grupe B); dok je HLP imalo veći broj ispitanika iz kontrolne grupe (40,0% ispitanika grupe A i 73,3% ispitanika grupe B). Učestalost navedena dva komorbiditeta je slična i u dostupnoj literaturi sa predominacijom kod pacijenata ishemijskog tipa MU (139, 141).

Obe grupe ispitanika imale su inicijalni FMA-UE motor koji je ukazivao da su svi pacijenti sa srednje teškim motornim oštećenjm. Eksperimentalna grupa je imala prosečnu vrednost skora FMA-UE motor 29.4, a kontrolna grupa FMA-UE motor 25.1 (78). Takođe, kod pacijenata u eksperimentalnoj grupi srednja vrednost inicijalnog skora merena NIHSS skalom bio je 5.7, a kod ispitanika u kontrolnoj grupi 6.5. To nam takođe, ukazuje, da su svi pacijenti bili sa umerenim stepenom težine oštećenja nakon MU (139). Sve inicijalne bazične kliničke

karakteristike ispitanika uključenih u studiju, nisu se statistički značajno razlikovali između ispitivanih grupa ($p > 0.05$).

Stepen težine moždanog oštećenja definisan NIHSS skorom je statistički značajno poboljššan nakon sprovedene terapije kod obe grupe ispitanika što je pokazano i u istraživanju Krebsa i saradnika (142). Ispitivanjem motornog oporavka po Signe Brunnstrom-ovim stadijumima praćenja, verifikovane su značajno veće vrednosti skorova nakon primene tretmana kod eksperimentalne grupe. Poboljšanja registrovana većim skorovima Signe Brunnstromovim stadijumima je, takođe, u pozitivnoj korelaciji sa rezultatima Woo Lee i saradnika (143).

Kao najveći iskorak u odnosu na dosadašnja istraživanja, ispitanici u našem istraživanju su oboleli od MU u subakutnoj fazi, dok ispitanici u prethodno dizajniranim ispitivanjima efekata robotom potpomognute kineziterapije, dominantno su bile osobe obolele od MU u hroničnoj fazi. Pregled literature, pokazuje mali broj studija, većinom sa različitim metodološkim pristupom koji su koristili robotom potpomognutu rehabilitaciju za GE u subakutnoj fazi oporavka posle MU (116-120, 136). Rezultati nekoliko istraživanja, sprovedenih tokom prethodne decenije, na temu ispitivanja uticaja robotom potpomognute rehabilitacije pridodate konvencionalnoj terapiji kod pacijenata u subakutnoj fazi oporavka nakon MU, su ukazali na značajno smanjenje stepena motornog oštećenja GE (116-118,120).

Prema sistematskom pregledu literature Mehrholz i saradnika, postoji nekoliko studija na temu efekata robotske reailitacije za GE u subakutnoj fazi nakon MU (144), a svega tri studije sa dizajnom i vremenskim trajanjem terapijske intervencije koji je sličan našoj (Burgar i sar., Kutner i sar., i Willafane i saradnici). Burgar i saradnici su sproveli studiju robotskim uređajem za povećanje obima pokreta u proksimalnom segmentu GE (rame i lakat) u trajanju od tri nedelje, što se podudara sa terapijskim pristupom iz naše studije. Za razliku od naše, u njihovoj studiji je postojalo i praćenje efekata terapije i nakon šest meseci od tretmana (145). Kutner i saradnici su sproveli sličnu studiju u smislu istog trajanja tretmana i ispitivanja efekata robotskim uređajem za povećanje obima pokreta u distalnim segmentima GE (ručnom zglobu i šaci), ali za razliku od naše studije praćeni su efekti terapije i dva meseca nakon tretmana (146). Willafone i saradnici su ispitivali efekte kineziterapijskog tretmana robotskim uređajem usmerene na distalni segment GE, kao u studiji Kutner i saradnika. U navedenoj studija kao i u našem istraživanju nje bilo daljeg praćenje efekata terapije nakon završeneog tretmana (147).

U skladu sa preporukama ICF-a, za naše istraživanje su odabrane skale za praćenje motornog oporavka i funkcije ruke (WMFT- FAS i FMA-UE) i sposobnost pacijenta u obavljanju ADŽ (BI), u cilju sveobuhvatnije analize oporavka ispitanika. Evaluacija varijabli je bila pre uključivanja u rehabilitacioni tretman (nulti dan), i posle sprovedenog tretmana (nakon tri nedelje), što je u skladu sa dizajnom većine prethodnih studija bez obzira na vreme proteklo od MU (148).

Primenjena potpomognuta antigravitaciona terapija robotskim uređajem u našem istraživanju, je jednostavna i laka za kliničku upotrebu, što omogućava pacijentima da izvedu određeni motorni zadatak bez i/ili uz manju asistenciju terapeuta. Tretman AA robotskim uređajem pridodat konvencionalnoj kineziterapiji, koji je sproveden u našem istraživanju, je ispitivan kod pacijenata u subakutnoj fazi nakon MU iz razloga što, u toj fazi oporavka, pacijenti mogu da razviju dovoljan mišićni tonus i stabilnost trupa koja omogućava održavanje sedećeg položaja u stolici i upravljanje ovakvim uređajem u trajanju od 30 do 60 minuta. Uz isključenje sile gravitacije ili uz delimičnu kompenzaciju gravitacionih sila, pacijentima je omogućeno da izvode kontrolisane pokrete GE, koje inače ne bi mogli da izvode bez pomoći terapeuta. Takođe, u ovoj fazi nakon MU, česte su subluksacije u ramenom zglobovima paretičnog ekstremiteta. AA uređaj je dizajniran da može da obezbedi adekvatnu podršku ne samo šaci, već i podlaktici i laktu kako bi se umanjilo gravitaciono privlačenje ramenog zgloba (148). Duncan i saradnici, su pokazali da se obrazac oporavka povećava u ranoj fazi rehabilitacije, ali uz na tendencu platoa nakon tri ili šest meseci u zavisnosti od težine MU. Obzirom da spontani oporavak unutar prvih tri meseca ima značajnu ulogu, rezultati našeg istraživanja sugerišu da se poboljšanja mogu tumačiti i u korelaciji sa fazom u kojoj je sprovedeno istraživanje (149).

U ovoj studiji, uporedili smo efikasnost kineziterapijskog tretmana pridodatog treningu robotskim uređajem AA sa odgovarajućom konvencionalnom kineziterapijom istog vremenskog trajanja, kod pacijenata sa prvim MU u subakutnoj fazi. Rezultati su ukazali da 15 sesija tretmana tokom tri nedelje u dnevnom trajanju 120 minuta, koji su sproveli ispitanici eksperimentalne grupe dovode do poboljšanja funkcionalne sposobnosti i smanjenje motornog oštećenja GE.

U našem istraživanju parameter funkcionalne sposobnosti GE, meren kliničkim mernim instrumentom WMFT-FAS, pokazao je statistički značajno poboljšanje u eksperimentalnoj grupi nakon sprovedenog tretmana ($p=0,016$) (Tabela 5). WMFT-FAS se nije razlikovala između

eksperimentalne i kontrolne grupe pre uključivanja u terapiju ($p > 0.05$). Nakon tretmana, promene u WMFT-FAS skoru između grupa, su pokazale statistički značajno veći porast skora WMFT-FAS u eksperimentalnoj grupi odnosu na ispitanike kontrolne grupe ($p = 0,029$). Povećanje WMFT-FAS skora u obe grupe (u eksperimentalnoj 12 i kontrolnoj 6 poena) je veće od preporučenih skorova prema minimalno klinički značajnoj razlici (Minimal Clinically Important Difference, engl. *MCID*) za WMFT (150), što sugeriše prihvatljivost dobijenih rezultata u odnosu na veličinu uzorka. Naši rezultati su u skladu sa studijom Lo i saradnika, u kojoj su parametri WMFT i FMA - UE značajno poboljšani u grupi sa treningom robotskim uređajem kod ispitanika u subakutnoj fazi nakon MU. Ovi autori su sugerisali da je ključni faktor u motoričkom oporavku bio trening pokreta visokog intenziteta, koji se ponavlja, orijentisan na određen zadatak (136). U randomizovanoj studiji koju su sprovedi Dehem i saradnici na 28 ispitanika u subakutnoj fazi nakon MU, kineziterapija kombinovana sa terapijom robotskim uređajem (eksperimentalna) nasuprot konvencionalnoj istog vremenskog trajanja (kontrolna), je dovela do poboljšanja ukupne manuelne spretnosti merene blok boks testom (BBT) i funkcionalne sposobnosti GE merene WMFT-FAS i šest meseci nakon tretmana. Eksperimentalna grupa je pokazala značajno poboljšanje u funkcionalnim sposobnostima GE, što je pokazano i u rezultatima naše studije (153). Naši rezultati su u skladu sa studijom Yoo i saradnika, koja je sprovedla istraživanje na 22 pacijenta u hroničnoj fazi nakon MU, koji su imali kombinaciju robotske rehabilitacije i konvencionalnog tretmana. Obe grupe ispitanika su imale tretman tri puta nedeljno tokom šest nedelja. Eksperimentalna grupa je pokazala značajna poboljšanja u funkciji GE, merena WMFT kao primarnim parametrom, sa većim skorovima u eksperimentalnoj grupi. Takođe, primećene su i povišene vrednosti snage hvata šake, i test boks i bloka (BBT) u eksperimentalnoj grupi, dok promene u BI nisu bile zabaležene u obe grupe nakon tretmana (154). Do sada nisu objavljene studije gde su testirane efikasnosti dva različita robotska uređaja za GE. Prva studija koja je poredila efiksanost krajnje efektorskih uređaja i egzoskeletnih robotiskih uređaja u rehailitaciji GE je opisana kod hroničnih pacijenata nakon MU. Hyeyoung Lee i saradnici su sprovedi randomizovanu, jednstuko slepu studiju, koja je imala cilj da direktno uporedi efekte ove dve vrste uređaja kod 38 pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem GE. Svim ispitanicima rađena je evaluacija mernim instrumentima pre, nakon tretmana u trajanju od 4 nedelje, i nakon 6 nedelja. Nakon intervencije, poboljšanja su bila značajna u grupi koja je koristila krajnji efektorski uređaj (ispitanici su koristili uređaj za povećanje obima pokreta u ramenom i

lakatnom zglobu) u odnosu na grupu koja je koristila egzoskeletni uređaj (ispitanici su koristili uređaj za povećanje obima pokreta u ramenom, lakatom i ručnom zglobu), u pogledu funkcionalne aktivnosti GE mereno WMFT testom (155).

U našoj studiji, nakon tretmana, u eksperimentalnoj grupi je došlo do značajne redukcije motornog deficita GE ($p=0,031$). Promene FMA-UE motor skorova između grupa, pokazala je značajno povećanje u FMA-UE motor skor u grupi koja je imala robotom potpomognutu terapiju u odnosu na kontrolnu grupu nakon tretmana ($p=0,038$). Povećanje u FMA-UE motor skor su bila veća od usvojene MCID (78), i u grupi koja je imala robotom potpomognutu terapiju (16 poena) i u kontrolnoj grupi (10 poena), što sugerise da se ovi rezultati mogu smatrati značajnim i na veličini uzorka predstavljenih u ovoj studiji.

Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa rezultatima prethodnih studija koje su ispitivale efekte jednostavnih robotskih uređaja za trening GE tokom subakutne faze oporavka od MU. Na primer, značajna poboljšanja motornih performansi GE, merena FMA i indeksom motoričnosti, pokazana su nakon 2 nedelje tretmana kod ispitanika koji su vežbali uz pomoć robota kod 25 pacijenata u subakutnoj fazi MU (51). U prilog govore i rezultati randomizovanog ispitivanja kod 56 pacijenata sa subakutnim MU i umerenim do teškim motornim oštećenjem koji ukazuju na veće povećanje FMA i indeksa motoričnosti nakon 15 sesija treninga uz pomoć robotskog uređaja u poređenju sa intenzivnom konvencionalnom terapijom istog trajanja (117). U slepoj randomizovanoj kontrolisanoj studiji sprovedenoj od strane Hesse i saradnika pokazano je da 30 minuta terapije uz pomoć robotskog uređaja u kombinaciji sa 30 minuta radno okupacione terapije (5 puta nedeljno, tokom 4 nedelje) je jednako efikasno kao i sesija vremenski podudarne konvencionalne terapije, u cilju smanjenje motornog oštećenja GE merenog FMA-UE motor, kod pacijenata u subakutnoj fazi MU koji su imali umereno do teško motorno oštećenje ruke (118). U pilot studiji Huang i sar., jedanaest pacijenata u subakutnoj fazi nakon MU, imalo je 15 sesija tokom 4 nedelje treninga robotskim uređajem uz pasivno istežanje i aktivan pokret u zglobu lakta preko motivacionih igara računara. Dodatno, na trening robotskim uređajem, svi pacijenti su takođe imali konvencionalnu terapiju. Izometrijska maksimalna mišićna snaga fleksora lakta i ekstenzora su procenjeni korišćenjem robota na početku i na kraju svakog treninga i testom motornog oštećenja FMA-UE. Ispitanici su imali umereno do teško motorno oštećenje i blagu spastičnost fleksora lakta. Nakon 15 sesija, primećena su značajna poboljšanja u FMA-UE i

Motoricity Index (MI). Kriva oporavka motorne funkcije pokazala je da pacijenti sa srednje teškim motoričkim oštećenjem GE imaju veće poboljšanje snage fleksora lakta od onih sa blagim motornim oštećenjem (156). Međutim, randomizovano kontrolisano ispitivanje Ranzani i saradnika, sprovedeno je na 33 pacijenta sa subakutnim MU koji su primali konvencionalnu (kontrolna grupa) ili neurokognitivnu terapiju za GE uz pomoć robotskog uređaja (eksperimentalna grupa). Terapija je bila sprovedena u 15 sesija tokom četiri nedelje. Na kraju intervencije, eksperimentalna grupa se nije poboljšala u smislu ocena na FMA-UE prema MCID. Neurokognitivna robotom potpomognuta kineziterapija GE nije pokazala značajan motorni oporavak u poređenju sa konvencionalnom terapijom usklađenom vremenski i dozno u subakutnoj fazi kod pacijenta koji su imali FMA > 29 (137). Isto tako, Burghar i saradnici, su sprovedeli randomizovano, kontrolisano kliničko istraživanje sa 54 pacijenata u subakutnoj fazi nakon MU. Ispitanici su razvrstani u dve grupe koja je tretirana ili 30 časovnom terapijom robotskim uređajem za proksimalni segment GE ili 15 časovnom u zavisnosti od težine motornog deficita pridodate uz konvencionalni tretman, i grupu koja je imala konvencionalni tretman istog vremenskog trajanja, tokom tri nedelje. Između grupa nije bilo značajnih pozitivnih rezultata u parametrima praćenja FMA-UE, WMFT i MAS. (145).

Za razliku od većine prethodnih studija koje su ispitivale ishode nakon kineziterapijskog tretmana GE uz pomoć robotskog uređaja (74), naši rezultati ukazuju na značajna poboljšanja funkcionalnih aktivnosti merena WMFT-FAS, nakon upotrebe robotskog AA uređaja uz konvencionalnu kineziterapiju. Ovi nalazi se mogu pripisati sinergističkim efektom treninga robotskim uređajem uz pridodatu konvencionalnu terapiju sa spontanom oporavkom, ili bolje motivacije i većem kognitivnom angažovanju pacijenata tokom učešća u ovakvoj vrsti tretmana. Prethodne studije su u rehabilitaciju GE pomoću robotskog uređaja uključivale hronične i pacijente sa lakšim i srednjim stepenom motornog oštećenja nakon MU (74, 106, 121), dok su studije novijeg datuma sprovodile sličan tretman kod subakutnih pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjima (116-118). U oba slučaja, rezultati su ukazali na značajno poboljšanje motornog deficita. Ipak, oporavak pacijenata sa srednje teškim i teškim motornim oštećenjima nakon MU kao i rehabilitacioni tretman je obično zahtevniji u smislu potrebe za intenzivnijom i motivišućom terapijom, koju AA robotski uređaj može da pruži. Takođe, pretpostavljamo da su poboljšanja funkcionalne aktivnosti GE, koje su verifikovane kod pacijenata eksperimentalne grupe, bile povezane sa vrstom terapije, odnosno, posledica su integracije standardnog

rehabilitacionog tretmana sa robotskom terapijom, koja je promovisala veći funkcionalni oporavak nego kod pacijenata kontrolne grupe.

Pri razmatranju dobijenih rezultata našeg istraživanja u odnosu na do sad sprovedena, moramo se osvrnuti na nekoliko aspekata za koje možemo pretpostaviti da utiču na ishod ovakvih rezultata. Poboljšanja nakon terapije robotskim uređajem uz konvencionalnu kineziterapiju može biti posledica većeg angažovanja pacijenata i kognitivnih zahteva potrebnih za uspešno obavljanje zadataka virtuelne igre. Takođe, od ispitanika iz eksperimentalne grupe se zahtevalo da konvertuju motornu akciju usmerenu na specifičan ciljani zadatak u vizuelne i prostorne koordinate, kroz interakciju sa ekranom računara. Utvrđeno je da povećani kognitivni zahtevi moduliraju aktivnost u višestrukim motoričkim mrežama mozga i mogu poboljšati motorno učenje (157). Tretman uz pomoć robotskih uređaja, kao što je i AA, baziran je na principima motornog učenja. To podrazumeva angažovanje ispitanika, pružanje značajnih povratnih informacija tokom izvođenja aktivnosti koje se ponavljaju i koje imaju za cilj poboljšanje funkcije GE. Verovatno je da, ovakav terapijski pristup orjentisan na specifičan zadatak sa mogućnošću većeg broja ponavljanja, uz vizuelne zadatke preko ekrana računara, može dovesti do kvalitetnijih senzomotornih informacija, za koje se smatra da moduliraju funkciju motornog korteksa i ekscitabilnost, kao i da promovišu motorno učenje. Povećanje kvantiteta i kvaliteta aferentnih informacija koje se pružaju pacijentu tokom upotrebe robotskog uređaja može olakšati motorno učenje ili ponovno učenje (149). Tokom tretmana robotskim uređajem AA, ispitanici su sprovodili vežbe za povećanje obima pokreta proksimalnog segmenta GE, ali ne i distalnog segmenta. U kombinaciji sa konvencionalnom terapijom ispitanici eksperimentalne grupe su imali radno okupacionu terapiju koja je obuhvatala aktivnosti funkcionalnih zadataka za sve segmente GE. Deheim i sar., su pokazali da je ukupna manuelna spretnost značajno poboljšana u grupi koja je imala robotom asistiranu terapiju za proksimalni segment u odnosu na grupu koja je imala konvencionalnu terapiju (153). Stoga, pošto je pokazano da ne pogoršava oporavak distalnog segmenta GE, ovakva terapija se može bezbedno koristiti u ranoj fazi rehabilitacije nakon MU, kao dodatak konvencionalnoj kineziterapiji (153,158).

Robotski uređaj koji smo koristili u našoj studiji, dizajniran za povećanje obima pokreta u ramenu i laktu uz fiksiranu podlakticu, zahvaljujući antigravitacionom mehanizmu kretanja, omogućeno je bezbedno istežanje proksimalnih mišića GE, što može sprečiti kontrakturu

zglobova. Takođe, ovakvo istežanje može poboljšati somatosenzorni input koji pomaže u funkcionalnoj neuronskoj reorganizaciji (159). Ono što je verovatno dovelo do poboljšanja kod eksperimentalne grupe, može se objasniti i time da robotom potpomognuta kineziterapija može kvantifikovati senzomotorni unos „input” i ishod parametara funkcionalnosti GE, kao i mogućnost objektivizacije rezultata merenjem promena kinematičkih analiza (160). Specifični mehanizmi pomoću kojih vežbanje uz pomoć robotskog uređaja utiče na poboljšanje motornog deficita, može se objasniti i na sledeći način (161). Na eksperimentalnim životinjskim modelima sa žarišnom lezijom korteksa, koji su bili eksponirani obogaćenom ili stimulisanom senzomotornom okruženju, pokazali su veće poboljšanje kroz anatomske odgovore na određene zadatke. Pretpostavlja se da bi, visok intenzitet senzomotornih vežbi uz pomoć robotskog uređaja, u kojima pacijent sa lezijom nastalom usled MU, više puta obavlja dobro definisan, orijentisan ciljani motorni zadatak, mogao da dovede do plastičnih promena u moždanoj kori (162, 163). Plastičnost se sastoji od „snažnog” regrutovanja skupova motoneurona, prenosa njihove funkcije sa oštećenih područja na očuvana susedna ili povezana neledirana područja, stvaranja redundantnih ili paralelnih sinapsi, formiranja novih sinapsi, povećanog dendritičnog „klijanja”, pojačane mijelinizacije preostalih neurona ili modifikaciju kortikalne reorganizacije (164,165). Sve navedeno sugerise da, neuroplasticitet jeste zavistan od aktivnosti tj. podstaknut pokretom ekstremiteta tokom treninga, i kao takav daje važan doprinos ishodima lečenja. Studije na zdravim ispitanicima su pokazale da kombinacija voljnog napora pacijenta i pomoći pri kretanju koju obezbeđuje robotski uređaj, može da izazove ranu aktivaciju mozga povezanu sa jakom proprioceptivnom povratnom spregom (166). Specifični obrasci reorganizacije u vezi sa oporavkom u senzomotornoj kontrolnoj mreži nakon MU, uključuju normalizaciju prekomerne aktivacije senzomotornog korteksa i dinamičku bihemisfernu reorganizaciju motornih mreža; uključujući medijalni deo PM korteksa, lateralni deo PM korteksa, M1 korteks i primarni somatosenzorni korteks; kao i povećana reorganizacija u kontralateralnoj neoštećenoj hemisferi i malom mozgu (167). Obrazac ipsilateralne aktivacije M1 i medijalnog dela PM korteksa, povezan je sa motornim oporavkom kod pacijenata sa hroničnim MU (168). Dublje razumevanje osnovnih neurofizioloških mehanizama plastičnosti mozga i istraživanja biomarkera, sprovedena naprednim neuroimadžingom i transkranijalnom magnetnom stimulacijom, postaće suštinska potreba daljih ispitivanja za stratifikaciju pacijenata sa ciljanom terapijskom strategijom i praćenje tretmana rehabilitacije nakon MU (169).

Zatim, naši rezultati, mogu se sagledati i sa aspekta da je primenjena šema u aktivnom potpomognutom pokretu GE, koja je posebno korisna za pacijente u subakutnoj fazi MU, sa umerenim do teškim motorinim oštećenjem, koji imaju ograničenu sposobnost izvođenja aktivnog pokreta proksimalnog segmenta GE. Ako bi pacijent mogao da generiše aktivan pokret ruke sa redukovanom amplitudom, ovakav robotski uređaj bi nasuprot sili gravitacije poboljšavao kontrolu pokreta. Tokom trajanja tretmana, ovakva pomoć bi se progresivno smanjivala kroz aktivnosti koja dalje promovise motorno učenje (170). Ovakav trening za GE je pristup odozgo nadole, sa fokusom na izvršavanje zadataka unapred definisanih ciljeva i obično se izvodi integrisanim pokretima proksimalnog segmenta GE (128).

Uprkos ovim pozitivnim rezultatima, mnoga pitanja u vezi manipulacije robotskim uređajima, ostaju i dalje nepoznata. Doza i vremensko trajanje kineziterapije uz pomoć robotskog uređaja su još uvek neodređeni, kao i količina ponavljanja pokreta tokom trajanja tretmana za održavanje postignutih rezultata (171). Međutim, klinička implementacija ovakve vrste terapije na većem uzorku pacijenata i produženo praćenje efekata studije, mogu dati odgovor za dugoročnu prednost ovakve vrste terapije (172). Analiza intenziteta treninga i korelacija između prosečnog broja sati dnevne terapije i promena u FMA i WMFT nije ispitivana u našem radu, te se ističe potreba da se uzme u obzir intenzitet, ukupna doza i vreme trajanja tretmana u ispitivanjima novih terapijskih modaliteta. Standardna sesija tretmana sa terapeutom uključuje približno 30 ponavljanja pokreta paretičnog GE, a tretman uz pomoć robotskog uređaja uključuje čak 1000 ponavljanja (160). Na dalje, veća je verovatnoća da će robotski uređaji biti široko prihvaćeni ako se mogu koristiti za povećanje intenziteta i doze terapije iznad onoga što je izvodljivo uz pomoć terapeuta (124).

U skladu sa studijama koje su sprovodile robotom asistiranu rehabilitaciju za GE, u našem istraživanju je primenjena i konvencionalna multidisciplinarna rehabilitacija u trajanju od tri nedelje. Ovaj program rehabilitacije se odnosio na koordinaciju tima koji je sprovodio fizikalnu terapiju, radnu terapiju, negu pacijenata obolelih od MU, neuropsihološko testiranje, po potrebi uključivanje logopeda i socijalne podrške pacijentu i njegovoj porodici. U skladu sa preporukama predviđenim za obolele od MU, u našem istraživanju napravljen je protokol rehabilitacije koji se odnosio na individualan rehabilitacioni program od funkcionalnog stanja odnosno od stepena onesposobljenosti svakog pacijenta (4,173,174). Kineziterapija kao osnovni vid multidisciplinarne

rehabilitacije ostvaruje svoje efekte menjajući senzorni input i posledičnim uticajem na aktivnosti alfa motornog neurona ali i uticajem na dobro poznate osobine mišića i tetiva. Svakako, potrebne su dalje studije koje će istraživati optimalnost kineziterapije, prevashodno u smislu vremena trajanja pojedinačnog i ukupnog tretmana, intenziteta dnevnog tretmana, a u cilju boljeg ishoda rehabilitacije ovih pacijenata (4,174).

Naši rezultati, međutim, nisu pokazali značajno poboljšanje u obavljanju ADŽ, meren BI ($p=0,424$) nakon 3 uzastopnih nedelja tretmana kod obe grupe ispitanika. BI je najčešće korišćen klinički instrument sa procenu ADŽ, ali obzirom da njegova pouzdanost i validnost diskutabilna jer ne procenjuje funkcionalne sposobnosti GE, već ocenjuje globalnu funkcionalnu nezavisnost pacijenata. Naši rezultati su u skladu sa nedavnim rezultatima iz meta analize Uyttenboogaart i saradnika (135). Nasuprot tome, sistematski pregled Mehrholz i saradnika, koja je izučavala 55 studija heterogenog terapijskog pristupa, primenom ukupno 28 različitih robotskih uređaja, pokazala je da robotom asisitirana rehabilitacija za GE u poređenju sa konvencionalnom, poboljšava motornu funkciju GE nakon tretmana, ali su verifikovana i poboljšanja u ADŽ merenih BI ili FIM testom (175). Pokazani su blago pozitivni efekti upotrebom elektromehaničkih asistivnih uređaja u rehabilitacionim ustanovama u smislu poboljšanja ADŽ, motorne funkcije ruku i snage mišića ruku, a kvalitet dokaza studija je ocenjen kao visok. Ovo ukazuje da bi upotreba elektromehaničkih uređaja, mogla biti bezbedna i prihvatljiva terapija za većinu ispitanika u subakutnoj fazi nakon MU, obzirom da elektromehanički trening GE uz pomoć robotskog uređaja poboljšava važne ishode nakon MU (144, 175).

Obzirom na to da, kliničko značajno poboljšanje nismo dobili u sposobnostima obavljanja ADŽ, to se može objasniti na dva načina. Ako se uzme u razmatranje, da su naši ispitanici bili u subakutnoj fazi nakon MU, i njihove inicijalne ocene merene parametrom oštećenja motorne funkcije GE (FMA-UE) su bile između 25 i 29, tj. obuhvatali su ispitanike sa srednje teškim motornim deficitom GE (78). To bi nam ukazivalo da su već inicijalne sposobnosti naših ispitanika u aktivnostima samozbrinjavanja bile narušene. U skladu sa tim, nismo očekivali da će rezultati biti u pozitivnoj korelaciji sa BI. Ovakvi rezultati mogu biti objašnjeni i kratkim trajanjem tretmana studije (ukupno 15 sesija), pošto BI odražava globalne fizičke sposobnosti, koje zavise od obnavljanja mnogih drugih funkcija kao i posledično povezanih pratećih komorbiditeta ispitanika (176). Takođe, obzirom da je funkcija hvata važna za efikasno izvođenje mnogih zadataka u okviru ADŽ, uključivanje vežbi za ovaj segment GE, koordinisanih pokretima

u zglobu ramena i lakta, može biti ključ za postizanje klinički značajnih funkcionalnih rezultata (137). Ovo podrazumeva i duži rehabilitacioni tretman kod pacijenata sa većim motornim oštećenjima kako bi ispunili ciljeve funkcionalnog osposobljavanja u ADŽ.

Naš terapijski pristup bi mogao pozitivno da utiče na funkcionalni oporavak sa minimalnim nadzorom od strane terapeuta tokom boravka na Klinici, ili čak nastavkom terapije kod kuće, kao što je predloženo u nekoliko studija (116, 124, 105, 177).

Ova klinička studija ima nekoliko ograničenja u skladu sa njenom veličinom uzorka. Isto tako, nismo uzeli u obzir druge faktore koji su mogli da utiču na ishode, kao što su motivacija pacijenata, kao i procena njihove kognitivne sposobnosti. Takođe, još jedno ograničenje predstavlja nedostatak praćenja kako bi se utvrdila trajnost efekata. Konačno, kinematičke analize su neophodne da bi se razlikovale poboljšane performanse usled oporavka ruke od kompenzatornih pokreta (160).

Prognoza funkcionalnih ishoda nakon MU je od neprocenjive važnosti u sprovođenju neurorehabilitacionog tretmana ovih pacijentima, kao i odabiru pacijenata za klinička istraživanja. Preciznije prognostičke informacije nude bolji metodološki pristup u dizajnu kliničkog ispitivanja, selekciji pacijenata, veličini uzorka i izboru kliničkih parametara ishoda (178). Razumevanje uticaja topografije infarkta mozga na neurološke ishode značajno obećava u prognozi funkcionalnog oporavka.

U ovom istraživanju, ispitivali smo povezanost opštih demografskih, socijalnih i kliničkih karakteristika (pol, starost, stepen obrazovanja, bračni status, tip lezije, strana lezije, prisustvo komorbiditeta, prethodna trombolitička terapija) na funkcionalnu sposobnost GE, stepen motornog oštećenja i sposobnost obavljanja ADŽ kod obe grupe ispitanika.

U našoj studiji, univarijantni regresioni model sa WMFT FAS kao zavisnom varijablom u eksperimentalnoj grupi je pokazao, da je statistički značajan prediktor manje razlike u skorovima bila ishemija subkortikalna ($p=0,039$). Našom regresionom analizom, pokazano je da, ispitanici koji sa imali subkortikalnu ishemiju tretirani kineziterapijom robotskim uređajem prododatu konvencionalnoj, imali su manji stepen funkcionalnog oporavka GE. Zatim, u univarijantnim modelima sa FMA-UE motor kao zavisnom varijablom u kontrolnoj grupi, pokazana je statistička značajnost veće razlike u skorovima za varijablu samac u odnosu na udovac/udovica kao

referentne kategorije ($p=0,044$). Ispitanici iz kategorije samac u odnosu na udovac-udovica kao referentne, koji su tretirani konvencionalnom kineziterapijom istog vremenskog trajanja, imali su bolji potencijal oporavka u smislu redukcije motornog oštećenja GE. Nasuprot ovim rezultatima, u ostalim univarijantnim modelima, nijedan prediktor nije bio statistički značajan za ispitivane zavisne varijable WMFT FAS, FMA-UE i BI ($p>0,05$).

U kliničkoj studiji Shelton i saradnika, ispitivan je uticaj kortikalnog i subkortikalnog MU na oporavak motorne funkcije GE. Pacijenti sa čistim kortikalnim MU u poređenju sa subkortikalnim MU (3 od 4 pacijenta u grupi sa kortikalnim MU, naspram 1 od 17 u grupi sa subkortikalnim MU) imalo je bolji oporavak motorne funkcije GE (179). Pored lezije kortikospinalnog trakta, infarkt određenih regiona korteksa, takođe, može snažno uticati na motorni oporavak. Akutno oštećenje somatosenzornog korteksa, intraparijetalnog sulkusa i M1 korteksa, povezano je sa lošijim motornim oporavkom i funkcionalnim ishodima nakon ishemijskog MU (180,181.). Takođe, regioni mozga koji negativno koreliraju sa poboljšanjima motornih funkcija nalaze se na spoju korone radijate i kortikospinalnog trakta (182). S tim u vezi, lezije kortikospinalnog trakta na više nivoa predstavljaju negativan prediktor za motorni oporavak nakon MU (183,184.). Verovatnoća poboljšanja oporavka funkcionalne aktivnosti GE opada progresivno sa lokalizacijom lezije po opisanom redosledu: korteks, korona radiata i zadnji krak kapsule interne. Ovo je u skladu sa dostupnim podacima iz literature o razumevanju redundantne kortikalne motorne prezentacije i konvergencije kortikofugalnih motornih eferenta kroz koronu radijatu do zadnjeg kraka kapsule interne (185). U literaturi je pokazano da je MU ishemijske etiologije koja obuhvata subkortikalne regione (korona radiata, unutrašnja kapsula, postcentralni girus, putamen i operkulum) bila u korelaciji sa manjim stepenom funkcionalne nezavisnosti, što se podudara sa rezultatima našeg istraživanja. Pacijenti sa MU koji zahvata ove regione nezavisno od starostne dobi isiptanika, polne predominacije i veličine zahvaćene lezije ishemijskom, verovatno će imati veći stepen invaliditeta nakon tri do šest meseci od nastanka MU, nego pacijenti koji nisu imali ovu lokalizaciju MU (179). Studija Koncak i sar., je pokazala da su kod pacijenata sa većim oštećenjem motornih funkcija ekstremiteta verifikovane ishemijske cerebelarne lezije sa dominantnom zastupljenošću u paravermalnim lobulusima, dubokim jezgrima malog mozga i srednjem malom pedunkulu (186).

Sve navedeno može dati objašnjenje da je subkortikalna ishemija kod ispitanika u našoj eksperimentalnoj grupi pokazala manji stepen funkcionalne sposobnosti GE, u odnosu na čisto kortikalni tip ishemijskog MU. Obzirom da je većina pacijenata obe grupe imala subkortikalni tip MU, a pokazano je da je oštećenje kortikospinalnog puta na više nivoa u negativnoj korelaciji sa oporavkom nakon MU, sve je veća tendenca da buduća ispitivanja budu usmerena na preciznije topografske kao i kliničke karakteristike ispitanika. Konačno, naši rezultati se ne mogu generalizovati na širu populaciju pacijenata obolelih od MU jer je naš uzorak studije bio nedovoljan, kao i to da je uključivao samo pacijente koji su doživeli prvi MU. Limitacije ove studije predstavljaju inicijalna veličina uzorka, te se ovakvi rezultati ne mogu pouzdano uzeti kao klinički prihvatljivi.

Ispitanici iz kategorije samac u odnosu na udovac-udovica kao referentne, koji su tretirani konvencionalnim kineziterapijskim tretmanom istog vremenskog trajanja, imali su značajnije smanjenje motornog oštećenja GE. Za ovakav rezultat se može objasniti sa aspekta da je, kategorija samac u ovoj studiji, obuhvatala većinom mlađu populaciju ispitanika koja je sprovodila ovakvu vrstu konvencionalne kineziterapije, te je verovatno izdvojena u smislu poboljšanja motornog oštećenja u donosu na kategoriju udova-udovica koja je obuhvatala nešto stariju populaciju ispitanika. U ostalim regresionim modelima, nismo dobili statistički značajne potencijalne prediktore kod obe grupe ispitanika u odnosu na zavisne varijable WMFT FAS, FMA-UE i BI.

Takođe, naši rezultati su u korelaciji sa istraživanjima Paollucci i sar., Ring i sar., Wade i sar., iako su ovakve regresione obrade za ispitivane parametre ishoda lečenja malobrojne (187-189). Oni su zaključili i to da, da lateralizacija hemisfere nema uticaja na funkcionalne ishode oporavka nakon MU. U suprotnosti, nekoliko istraživanja pokazalo je da, zahvaćenost lezijom desne hemisfere odnosno prisustvo levostrane hemipareze, predstavlja negativan prediktor funkcionalnog ishoda kod pacijenata sa MU (190-194).

U istraživanju Sariaslani i saradnika, koje je ispitivalo procenu ishoda merenu NIHSS i mRS skalama, tri meseca nakon lečenja trombolitičkom terapijom 217 pacijenata, pokazali su da nije bilo značajne pozitivne korelacije između ishoda procenjivanih NIHSS i mRS skalama kod pacijenata obolelih od MU koji su bili podvrgnuti trombolitičkoj terapiji, demografskih karakteristika ispitanika (starosne dobi i polu), vremenskog intervala od početka simptoma i

prisustva hipertenzije (195). U studiji Aprile i saradnika, pokazano je da su godine života i bazične kliničke karakteristike motornog oštećenja mereni FMA-UE, značajni prediktori funkcionalnih ishoda rehabilitacije (196). Coupar i saradnici su pokazali da su godine života ispitanika negativan prediktor poboljšanja oporavka GE nakon MU, što je takođe, potvrđeno i u američkom vodiču za lečenje MU iz 2021. godine (197,198). Nijedna prethodna studija nije objavila da bi stepen obrazovanja i porodični status mogle biti prediktor funkcionalnog poboljšanja GE nakon terapijskih intervencija. Sociodemografske nejednakosti su značajan prediktor rizika kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog oboljenja (199). Terapijske intervencije bi trebalo da budu prilagođene socio-ekonomskom i obrazovnom statusu pacijenata. Ključne populacije izložene većem riziku za nastanak MU, uključuju osobe ženskog pola; starije osobe preko 65 godina života; osobe sa nižim stepenom obrazovanja (osnovna ili srednja škola), osobe sa neadekvatnom socijalnom podrškom, pozitivnim anamnestičkim podacima za psihijatrijske bolesti (200).

Potrebna su dalja ispitivanja preciznih individualnih karakteristika kako demografskih tako i kliničkih. Naša studija ispitivanja povezanosti navedenih karakteristika ovih pacijenata i ishoda rehabilitacije, ima svoje glavne limitacije zbog kojih se ne mogu generalizovati zaključci. To je svakako inicijalna veličina uzorka, te se ovakvi rezultati ne mogu pouzdano uzeti kao klinički prihvatljivi.

Sve ukupno, tretman robotskim uređajem pridodat kineziterapijskom tretmanu koji se sastojao od ponavljajućih, kontinuiranih, funkcionalnih pokreta u planarnoj ravni, a rezultati mereni WMFT FAS i FMA-UE motor skorom su validne i osjetljive mere za opisivanje poboljšanja klinički značajne funkcije GE, te poboljšanje ovih parametara ukazuje na blagotvorne efekte ovakve vrste kineziterapijskog pristupa na funkciju GE kod pacijenata sa MU. Naši rezultati, međutim, nisu pokazali značajno poboljšanje u obavljanju ADŽ nakon 3 uzastopnih nedelja tretmana uz pomoć robotskog uređaja pridodatog konvencionalnoj kineziterapiji. Ispitivanje kroz univarijatne modele regresije, pokazali su manje poboljšanje funkcionalne sposobnosti GE u eksperimentalnoj grupi kod ispitanika sa subkortikalnom ishemijom, kao i smanjenje motornog oštećenja u kategoriji porodičnog statusa (samac) kod ispitanika koji su imali konvencionalnu vremenski podudarnu terapiju.

Dobijeni podaci našeg istraživanja izraženi kroz meru efekta pokazali su pozitivne efekte u funkcionalnim testovima GE, što ohrabruje dalja istraživanja primene robotskih uređaja kombinovanih sa konvencionalnom kineziterapijom kod pacijenata sa srednje teškim motornim oštećenjem GE u subakutnoj fazi nakon MU.

6. ZAKLJUČCI

Sprovedena randomizovana klinička studija uključivala je trideset ispitanika sa prvim MU u subakutnoj fazi, koji su bili na stacionarnom rehabilitacionom tretmanu u Klinici za rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“, u Beogradu. Ispitanici su bili podeljeni u dve grupe i sproveli su predviđeni tretman rehabilitacije u trajanju od tri nedelje. Grupa A (eksperimentalna grupa) je sprovodila antigravitacionu kineziterapiju potpomognutu robotskim uređajem pridodatu konvencionalnoj terapiji u dnevnom trajanju od 120 minuta. Grupa B (kontrolna grupa) je sprovodila konvencionalni kineziterapijski tretman istog vremenskog trajanja. Rezultati našeg istraživanja su pokazali sledeće:

1. U našem istraživanju primarni parameter funkcionalne sposobnosti GE, meren kliničkim mernim instrumentom WMFT-FAS, je pokazao statistički značajnu razliku u eksperimentalnoj grupi, nakon tretmana. Promene u WMFT-FAS skorovima nakon tretmana, su pokazale, da su ispitanici eksperimentalne grupe imali statistički značajno veći porast skora WMFT-FAS u odnosu na ispitanike iz kontrolne grupe. Pokazano je poboljšanje funkcionalne sposobnosti GE nakon kineziterapije robotskim uređajem za proksimalni segment GE pridodate konvencionalnoj terapiji.

2. Analizom sekundarnog parametra, merenog kliničkim mernim instrumentom FMA-UE motor, pokazano je da je došlo do statistički značajne promene u FMA-UE motornom skor u eksperimentalnoj grupi, nakon tretmana. Dobijeni rezultati idu u prilog poboljšanju motorne funkcije GE nakon kineziterapije robotskim uređajem za proksimalni segment GE pridodate konvencionalnoj terapiji.

3. Vrednosti funkcionalne sposobnosti obavljanja ADŽ nisu pokazali značajno poboljšanje, mereno kliničkim testom BI, nakon 3 uzastopnih nedelja tretmana kod obe grupe ispitanika. Obzirom da je BI procena globane funkcionalne onesposobljenosti, kao i kratkotrajnost kliničkog istraživanja, očekivali smo da i u našoj studiji neće biti značajnih promena u obavljanju ADŽ.

4. Povezanost opštih demografskih i kliničkih karakteristika na ishod rehabilitacije kod obe grupe, je pokazalo, da ispitanici eksperimentalne grupe sa subkortikalnom ishemijom, tretirani

kineziterapijom robotskim uređajem za proksimalni segment GE pridodate konvencionalnoj terapiji, imaju manji stepen funkcionalnog oporavka GE meren WMFT FAS. Ono što se pretpostavlja je da sama lokalizacija usled oštećenja glavnih aferenata direktnog piramidnog puta govori u prilog slabijeg oporavka kod obolelih od ovog tipa MU.

5. Ispitanici iz kategorije samac u odnosu na udovac-udovica kao referentne, koji su tretirani konvencionalnom kineziterapijom istog vremenskog trajanja, imali su bolji potencijal oporavka u smislu redukcije motornog oštećenja GE. Sama kategorija je obuhvatala mlađu populaciju ispitanika, što bi verovatno podrazumevalo veću fizičku i kognitivnu sposobnost za poboljšanu motornu funkciju GE kod ove grupe ispitanika.

6. Rezultati naše studije pokazuju da primenjena kombinacija kineziterapije robotskim uređajem za proksimalni segment GE i konvencionalne multidisciplinarnе rehabilitacije značajno doprinosi poboljšanju funkcionalne sposobnosti GE i smanjenju motornog oštećenja kod ove grupe bolesnika, ali ne i poboljšanje sposobnosti obavljanja ADŽ.

7. Nije bilo prijavljenih neželjenih događaja tokom tretmana sprovođenja kliničkog istraživanja. Svi ispitanici koji su bili uključeni u studiju su dobro podnosili predviđeni rehabilitacioni tretman. Kod ispitanika obe grupe, nije bilo prijavljenih pogoršanja opšteg somatskog stanja kao i pogoršanja neurološkog deficita.

7. LITERATURA

1. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijskog moždanog udara. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Beograd 2012; p 11-12.
2. Kwakkell G, Kollen BJ, Van der Grond J, Prevo AJ. Probability of regaining dexterity in flaccid upper limb: Impact of severity of paresis and time onset in acute stroke. *Stroke* 2003; 34: 2181-2186.
3. Hendricks HT, va Limbeek J, Guerts AC, Zwarts MJ. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 1629-33.
4. Wyller TB, Holman J, Laake P, Laake K. Correlates of subjective well-being one year after stroke. *Stroke* 1998; 29: 363-367.
5. Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C. Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiotherapy Research International* 1996; 1: 75–88.
6. Teasell RW, Foley NC, Bhogal SK, Speechly MR. An evidence-based review of stroke rehabilitation. *Topics in Stroke Rehabilitation* 2003; 10: 29-58.
7. Morone G, Paolucci S, Cherubini A, De Angelis D, Venturiero V, Coiro P, Iosa M. Robot-assisted gait training for stroke patients. Current state of the art and perspectives of robotics. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2017; 13: 1303-1311.
8. Krishnamurthi RV, Moran AE, Feigin VL, Barker-Collo S, Norrving B, Mensah GA, et al. Stroke Prevalence, Mortality and Disability Adjusted Life Years in Adults Aged 20-64 Years in 1990-2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. *Neuroepidemiology* 2015; 45:190-202.
9. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25:457-507.

10. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, et al. Population-based study on event rate, incidence, case fatality and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005; 366: 1773-83.
11. Chong JY, Sacco RL. Epidemiology of stroke in young adults: race/ethnic differences. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 20:77-83.
12. Feigin V, Bo N, Norrving B, Mensah G. Global Burden of Stroke. *Stroke Compendium. Circulation Research* 2017.
13. Global Burden of disease study 2015 (GBD 2015) Life Expectancy, All-Cause and cause-specific mortality 1980-2015.
14. Pekmezovic T, Vlajinac H, Sipetic-Grujicic S, Kocev N, Tepavcevic D, Bumbasirevic L. Burden of cerebrovascular diseases (Stroke) in Serbia. In: Preedy V, Watson R, editors *Handbook of disease burdens and quality of life measures*. New York: Springer 2010; 949-64.
15. Power WJ, Rabenstein AA, Ackerson T, Adeoye O, Bambakidis NC, Becker K, et al. American Heart Association/American Stroke Association Guidelines for early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professional from the American Heart Association/American Stroke Association 2015.
16. Casaubon LK, Boulanger JM, Blacquiere D, Boucher S, Brown K, Goddard T et al. Canadian stroke best practice recommendations: Hyperacute stroke care guidelines. *Int J Stroke* 2015; 10: 924-940.
17. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52:7.
18. Marti-Vilalta JL, Arboix A. The Barcelona Stroke Registry. *Eur Neurol* 1999; 41: 135-42.
19. Kostić V. Cerebrovaskularne bolesti. In: *Neurologija za studente medicine*. Medicinski fakultet, Beograd 2007; pp 241-261.

20. Crinion JT, Leff AP. Recovery and treatment of aphasia after stroke: functional imaging studies. *Current Opinion in Neurology* 2007; 20: 667-673.
21. Kumar G, Goyal MK, Kumar Sahota P, Jain R. Penumbra, the basis of neuroimaging in acute stroke treatment current evidence. *Journal of the Neurological Sciences* 2010; 288: 13-24.
22. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis* 2008; 196: 489-496.
23. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J WC. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337(8756).
24. Heitt JJ, Zaharchuk G, Wintermark M. Advanced neuroimaging of acute ischemic stroke penumbra and collateral assessment. *Neuroimaging Clin NA* 2018; (1).
25. Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, Duvernoy H. Arterial territories of human brain: brainstem and cerebellum. *Neurology* 1996; 47(5): 1125-35.
26. Guyton C.A, Hall E.J. *Medical Physiology* tenth edition. U: Nervni sistem:C.Motorna i integrativna neurofiziologija. Savremena administracija Beograd 2003; 622-675.
27. Keifer J, Houk JC. Motor function of the cerebelorubrospinal system. *Physiol Rev* 1994; 74: 509.
28. Donoghue JP, LEibovic S, Sanes JN. Organisation of the forelimb area in squirrel mokey cortex: Representation of digit, wrist and elbow muscles. *Experimental Brain Research* 1992; 89: 1-19.
29. Heffner RS, Masterton RB. The role of the corticospinal tract in the evolution of human digital dexterity. *Brain Behav Evolution* 1983; 23.
30. Davidoff RA. The pyramidal tract. *Neurology* 1990; 40: 332-11.
31. Keifer J, Houk JC. Motor function of the cerebelorubrospinal system. *Physiol Rev* 1994; 74: 509.
32. Schmidt RA, Lee TD. *Motor control and learning: A behavioral emphasis*. Champaign, IL, US: Human Kinetics 2005; 4th ed. pp 299-459.

33. Yablonka LA, Burnat K, Wutte OW, Kossut M. Remapping of the somatosensory cortex after a photothrombotic stroke: dynamics of the compensatory reorganisation. *Neuroscience* 2010; 165(1): 90-100.
34. Hebb DO, *The organisation of behavior*. New York: Wiley & Sons 1949.
35. Turrigiano GG, Nelson SB. Hebb and homeostasis in neuronal plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10(3): 358-364.
36. Butz M, Schenck W, Van Ooyen A. Editorial: Anatomy and Plasticity in Large-Scale Brain Models *Front Neuroanat* 2016.
37. De Paola V1, Holtmaat A, Knott G, Song S, Wilbrecht L, Caroni P, Svoboda K. Cell type-specific structural plasticity of axonal branches and boutons in the adult neocortex. *Neuron* 2006; 49(6):861-75.
38. Perez Otano I, Ehlers MD. Homeostatic plasticity and NMDA receptor trafficking. *Trend Neurosci* 2005; 28 (5): 229-238.
39. Ziemann U, Siebner HR. Modifying motor learning through gating and homeostatic metaplasticity. *Brain Stimul* 2008; 1(1): 60-66.
40. Mitra S, Bhalerao A, Summers P, Williams SCR. Cortical organization of sensory corrections in visuomotor skill acquisition. *Neuroscience Letters* 2005; 382: 76-81.
41. Tanaka S, Sandrini M, Cohen LG. Modulation of motor learning and memory formation by non-invasive cortical stimulation of the primary motor cortex. *Neuropsychol Rehabil* 2011; 21(5): 650-675.
42. Park JW, Kim YH, Jang SH, Chang WH, Prk CH, Kim ST. Dynamic changes in the cortico-subcortical network during early motor learning. *Neurorehabilitation* 2010; 26(2): 95-103.7.
43. Huber D, Gutnisky DA, Peron S, O'Connor DH, Wiegert JS, Tian L, Oertner TG, Looger LL, Svoboda K. Multiple dynamic representations in the motor cortex during sensorimotor learning. *Nature* 2012; 484(7395):473-8.
44. Schaechter JD, Moore CI, Connell BD, Rosen BR, Dijkhuizen RM. Structural and functional plasticity in the somatosensory cortex of chronic stroke patients. *Brain* 2006; 129: 2722-33.

45. Wittenberg GF, Bastings EP, Fowlkes AM, Morgan TM, Good DC, Pons TP. Dynamic course of intracortical TMS paired-pulse responses during recovery of motor function after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2007; 21: 568-73.
46. Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, Palermo A, Smania N, Fiaschi A. Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 936-43.
47. Guyton C.A, Hall E.J. *Medical Physiology* tenth edition. U: Nervni sistem: Motorna i integrativna neurofiziologija. Savremena administracija Beograd 2003; pp622-675.
48. Brooks VB. *The Neural Basis of motor control*. New York: Oxford university Press 1986.
49. Garwic M, Ekerot CF, Jorntell H. Organisational principles of cerebrall neuronal circuitry. *News Physiol Sci* 1998;13:26.
50. Zhang H, Austin H, Buchan S, Herman R, Koenean J, He J. Feasibility studies of robot-assisted stroke rehabilitation at clinic and home settings using RUPERT. *IEE International Conference on Rehabilitation Robotics* 2011; 6975440.
51. Mazzoleni S, Sale P, Tiboni M, Franceschini M, Carrozza MC, Posteraro F. Upper limb robot-assisted therapy in chronic and subacute stroke patients. A kinematic analysis. *American Journal of Physical and Medical Rehabilitation* 2013; 92: 23-33.
52. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ishaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (7)CD00213.
53. Miller EL, Murray L, Richards L, Zorowitz RD, Bakes T, Clark P, et al. Comprehensive over-view of nurising and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient:a scientific statement from the American heart association. *Stroke* 2010; 41: 2402-2448.
54. Coleman R.E., Moudgal R, Kathryn L, Hyacinth IH, Oluwole O.A, Kissela M.B.,Feng E. Early rehabilitation after stroke: a narrative review. *Curr Atheroscler Rep* 2018; 19(12):59.
55. Cumming TB, Thrif AG, Collier JM, Churilov L, Dewey HM, Donnan GA, Bernhardt J. Ver early mobilization after stroke fast-tracks return to walking: further results from the phase II AVERT randomized controlled trial. *Stroke* 2011; 42:153.

56. Kuzentsov AN, Rybalko NV, Daminov VD, Luft AR. Early poststroke rehabilitation using robotic tilt-table stepper and functional electrical stimulation. *Stroke Res Treatm* 2013; 946056.
57. Forrester LW, Roy A, Krywonis A, Kehs G, Krebs HI, Macko RF. Modular ankle robotics training in early subacute stroke: a randomized controlled pilot study. *Neurorehabil Neural Repair* 2014; 28(7): 678-87.
58. Cruz VT, Bento V, Ruano L, Ribeiro DD, Fontao L, Mateus C et al. Motor task performance under vibratory feedback early poststroke: single center, randomized, cross-over, controlled clinical trial. *Sci Rep* 2014; 4:5670.
59. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke. I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol* 2008; 63(3): 272-87.
60. Lyden P, Claesson L, Havstad S, Ashwood T, Lu M. Factor analysis of the National Institutes of Health Stroke Scale in patients with large strokes. *Arch Neurol* 2004; 61 (11); 1677.
61. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified rankin scale: implications for stroke clinical trials-a literature review and synthesis. *Stroke* 2007; 38 (3): 1781-7.
62. Paolucci S, Bragoni M, Coiro P, De Angelis D, Fusco FR, Morelli D, Venturiero V, Pratesi L. Quantification of the probability of reaching mobility independence at discharge from a rehabilitation hospital in nonwalking early ischemic stroke patients: a multivariate study. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26(1):16-22.
63. Wolpert DM, Diedrichsen J, Flanagan JR. Principles of sensorimotor learning. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12(12):739-51.
64. Ronning OM, Guldvog B. Outcome of subacute stroke rehabilitation. *Stroke* 1998; 29: 779-784.
65. Garrison SJ, Rolak AL. Rehabilitation of the Stroke patient. In *rehabilitation medicine: Principles and practice*, Second edition Ed DeLisa L.A. JB Lippincot Comp. Philadelphia 1993; p801-823.

66. Lalit K, Eade J. Outcome of subacute stroke rehabilitation. A randomized controlled trial. *Stroke* 1995; 26:2031-2034.
67. Department of Health . National Stroke Strategy. London: HMSO 2007.
68. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Stroke Unit Trialists' Collaboration. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (9):CD000197.
69. Langhorne P, Taylor G, Murray G, Dennis M, Andreson C, Bautz-Holter E, et al. Early supported discharge services for stroke patients: a meta-analysis of individual patients data. *Lancet* 2005; 365: 501-506.
70. Legg L, Drummond A, Leonardi Bee J, Gladman JRF, Corr S, Donkervoort M, et al. Occupational therapy for patients with problems in personal activities of daily living after stroke: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2007; 335:922.
71. Bleyenheuft Y, Gordon AM. Precision grip in congenital and acquired hemiparesis: similarities in impairments and implications for neurorehabilitation. *Front Hum Neurosci* 2014; 8:549.
72. Krakauer JW, Shadmehr R. Consolidation of motor memory. *Trends Neurosci* 2006; 29: 58–64.
73. Eliassen JC, Boespflug EL, Lamy M, Allendorfer J, Chu WJ, Szaflarski JP. Brain-mapping techniques for evaluating poststroke recovery and rehabilitation: a review. *Topics of Stroke Rehabilitation* 2006; 15:427–450.
74. Mehrholz J, Pohl M, Platz T, Kugler J, Elsner B. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke, *Cochrane Database Systematic Review* 2015; 7 (11): CD006876.
75. Twitchell TE. The restoration of motor function following hemiplegia in man. *Brain* 1951; 75:443.
76. Huang CY, Lin GH, Huang YJ, Song CY, Lee YC, How MJ, et al. Improving the utility of the Brunnstrom recovery stages in patients with stroke. *Medicine* 2016; 95:31.

77. Barnes MP, Kent RM, Semlyen JK, McMullen KM. Spasticity in Multiple Sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* March 2003; 17:66-70.
78. Gladstone DJ, Danells CJ, Black SE. The Fugl-Meyer Assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. *Neurorehabil Neural Repair* 2002; 16:232-240.
79. Smania N, Montgnana B, Faccioli S. Rehabilitation of somatic sensation and related deficit of motor control in patients with pure sensation stroke. *Arch Phys Med Rehabilitation* 2003; 84:1692-7.
80. Dum RP, Strick PL. Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiol Behav* 2002; 77: 677-82.
81. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. The influence of time after stroke on brain activations during a motor task. *Annual Neurol* 2004; 55: 829.
82. Gerloff C, Hallet M. Big news from small world networks afterstroke. *Brain* 2010; 133: 952.
83. Tyson SF, Connel LA, Busse ME Lennon S. 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* 2009; 31: 448-57.
84. Mc Combe Waller S, Whittall J. Bilateral arm training: why and who benefits? *Neurorehabilitation* 2008; 23:29-41.
85. van Delden AE, Paper CE, Beek PJ, Kwakkel G. Unilateral versus bilateral upper limb exercise therapy after stroke: a systematic review. *J Rehabil Med* 2012; 44 (2): 106-17.
86. French B. Repetitive task training for improving functional ability after stroke. *Stroke* 2009; 40: 98.
87. Garry MI, Loftus A, Summer JJ. Mirror, mirror on the wall: viewing a mirror reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral M1 excitability. *Exp Brain Res* 2005; 163:118.
88. Weiss P, Kizony R, Feintuch U, Katz N. Virtual reality in neurorehabilitation. U: Selzer M, Cohen L, Gage F, Clarke S, Duncan P. *Textbook of neural repair and rehabilitation*. Cambridge university press 2006; 182-197.

89. Laver KE, George S, Thomas S, Deutsch JE, Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database of systematic reviews* 2015; (2).CD 008349.
90. Schmidt H, Hesse S, Warner C, Bardeleben A. Upper and lower extremity robotic devices to promote motor recovery after stroke-recent developments. *The 26 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 2005.
91. Yang GZ, Neelson BJ, Murphy RR, Choset H, Christensen H, Collins SH, et al. Combating COVID-19 The role of robotics in managing public health and infectious diseases. *Sci Robot* 2020; 5: 40: pp. eabb5589.
92. Jovanovic K, Schwier A, Matheson E, Xiloyannis M, Rozeboom E, Hochhausen N, et al. Digital Innovation Hubs in Health-Care Robotics Fighting COVID-19: Novel Support for Patients and Health-Care Workers Across Europe. *IEEE Robotics & Automation Magazine* 2021; 28:1.
93. Lum PS, Godfrey SB, Brokaw EB, Holley RJ, Nichols D. Robotic approaches for rehabilitation of hand function after stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2012; 91:S242-S254.
94. Shiomi M, Iio T, Kamei K, Sharma C, Hagita N. Effectiveness of social behaviors for autonomous wheelchair robot to support elderly people in Japan. *PLoS One* 2015; 10:e0128031.
95. Pérez PJ, Garcia-Zapirain B, Mendez-Zorrilla A. Caregiver and social assistant robot for rehabilitation and coaching for the elderly. *Technol Health Care* 2015; 23:351-357.
96. Yu R, Hui E, Lee J, Poon D, Ng A, Sit K, et al. Use of a therapeutic, Socially Assistive Pet Robot (PARO) in improving mood and stimulating social interaction and communication for people with dementia: study protocol for a randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc* 2015;4:e45.
97. Hardwick RM, Rottschy C, Miall RC, Eickhoff SB. A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *Neuroimage* 2013; 67: 283-297.
98. Krebs HI, Hogan N, Aisen ML, Volpe BT. Robot-aided neurorehabilitation. *IEEE Trans Rehabil Eng* 1998, 6: 75-87.
99. Hidler J, Nichols D, Pellicio M, Brady K. *Top Stroke Rehabil* 2005; 12: 22-35.

100. Rodgers H, Bosomworth H, Krebs HI, van Wijck F, Howel D, Wilson N, et al. Robot assisted training for the upper limb after stroke (RATULS): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2019; 394 :10192.
101. Hachiusuka K. Robot –aided training in rehabilitation. *Brain Nerve* 2010; 62 (2):133.
102. Ang KK, Chua KSG, Phua KS, Wang C, Chin ZY, Kuah CWK, et al. A randomized controlled trial of EEG-based motor imagery brain-computer interface robotic rehabilitation for stroke. *Clin EEG Neurosci* 2015; 46 (4): 310-20.
103. Krebs HI, Palazzolo JJ, Dipietro L, Ferraro M, Krol J, Rannekleiv K, Volpe BT, Hogan N. Rehabilitation robotics: Performance-based progressive robot-assisted therapy. *Autonomous Robots* 2003;15:7–20.
104. Maciejasz P, Eschweiler J, Gerlach-Hahn K, Jansen-Troy A, Leonhardt S. A survey on robotic devices for upper limb rehabilitation. *Journal of Neuroengineering and rehabilitation* 2014; 11:3.
105. Micera S, Chiara Carrozza M, Guglielmelli E, Cappiello G, Zaccone F, Freschi C, et al. A simple robotic system for neurorehabilitation. *Auton Robot* 2005; 19 (3): 271-284.
106. Mehrholz J, Pohl M. Electromechanical-assisted gait training after stroke: a systematic review comparing end-effector and exoskeleton devices. *J Rehabil Med* 2012; 44:193-199.
107. Klein J, Spencer S, Allington J, Bobrow JE, Reinkensmeyer DJ. Optimization of a parallel shoulder mechanism to achieve a high-force, low-mass, robotic-arm exoskeleton. *Robotics, IEEE Trans* 2010; 26(4):710-715.
108. Hasegawa Y, Mikami Y, Watanabe K, Sankai Y: Five-fingered assistive hand with mechanical compliance of human finger. In *IEEE Int Conf Robotics and Automation (ICRA)*. 2008; 718-724.
109. Reinkenmeyer DJ, Kahn LE, Averbuch M, McKenna-Cole A, Schmit BD, Rymer WZ: Understanding and treating arm movement impairment after chronic brain injury: progress with the ARM guide. *J Rehabil Res Dev* 2000; 37(6):653-662.
110. Rosati G, Gallina P, Masiero S. Design, implementation and clinical tests of a wire-based robot for neurorehabilitation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2007; 15 (4): 560-9.

111. El S, Shamekh M. Efficacy of Armeo Robotic Therapy versus conventional therapy on upper limb function in children with hemiplegic cerebral palsy. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2018; 97:3: 164-9.
112. Islam R, Spiewak C, Rahman HM, Fareh R. A brief on robotic exoskeleton for upper extremity rehabilitation to find the gap between research prototype and commercial type. *Advances in Robotics & Automation* 2017; 6:3.
113. Housman S, Le V, Rahman T, Sanchez R, Reinkemeyer D. Arm-Training with T-WREX after chronic stroke: preliminary results of a randomized controlled trial. *IEEE 10th International Conference on Rehabilitation Robotics* 2007; ICORR 2007.
114. Fasoli SE, Krebs Hi, Hogan N. Robotic technology and stroke rehabilitation: translating research into practice. *Top Stroke Rehabil* 2004;11 (4) 11-9.
115. Qassim H, Hasan W. A Review on Upper Limb Rehabilitation Robots. *Appl Sci* 2020; 10 (19); 6976.
116. Masiero S, Armani M, Rosati G. Upper extremity robot-assisted therapy in rehabilitation of acute stroke patients: focused review and results of a new randomized controlled trial. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 2011; 48:355-366.
117. Sale P, Franceschini M, Mazzoleni S, Palma E, Agosti M, Posteraro F. Effects of upper limb robot-assisted therapy on motor recovery in subacute stroke patients. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 2014; 11:104.
118. Hesse S, Heß A, Werner CC, Kabbert N, Buschfort R. Effect on arm function and cost of robot-assisted group therapy in subacute patients with stroke and a moderately to severely affected arm: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 2014; 28: 637-647.
119. Lee KW, Kim SB, Lee JH, Lee SJ, Kim JW. Effect of robot-assisted game training on upper extremity function in stroke patients. *Ann Rehabil Med* 2017; 41(4): 539-546.
120. Takahashi K, et al. Efficacy of upper extremity robotic therapy in subacute poststroke hemiplegia: an exploratory randomized trial. *Stroke* 2016; 47(5):1385-8.
121. Kwakkel G, Kollen BJ, Krebs HI. Effects of robot-assisted therapy on upper limb recovery after stroke: a systematic review. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2008; 22: 111– 121.

122. Basteris A, Nijenhuis S, Stienen A, Buurke J, Prange G, Amirabdollahian F. Training modalities in robot-mediated upper limb rehabilitation in stroke: a framework for classification based on a systematic review. *Neuroeng Rehabil* 2014; 11: 111.
123. Veerbeek J, Langbroek-Amersfoort A, Van Wegwn E, Meskers C, Kwakkel G. Effects of robot-Assisted Therapy for the Upper Limb After Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2017; 31(2): 107-121.
124. Sivan M, Gallagher J, Makower S, Keeling D, Bhakta B, O Connor RJ, Levesley M. Home-based Computer Assisted Arm Rehabilitation (hCAAR) robot device for upper limb exercise afer stroke: results of a feasibility study in home setting. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 2014; 11:163.
125. Housman S, Scott K, Reinkesmeyer D. A Randomized Controlled Trial of Gravity-Supported, Computer-Enhanced Arm Exercise for Individuals With Severe Hemiparesis. *Neurorehabilitation Neural Repair* 2009; 23(5):505-14.
126. Wolf SL, Lecraw DE, Barton LA, Jann, BB. Forced Use of Hemiplegic Upper Extremities to Reverse the Effect of Learned Nonuse Among Stroke and Head-Injured Patients. *Experimental Neurology* 1989; 104: 125-132.
127. Patton JL, Stoykov ME, Kovic M. Evaluation of Robotic Training Forces That Either Enhance or Reduce Error in Chronic Hemiparetic Stroke Survivors. *Exp Brain Res* 2005; 168.
128. Sanchez RJ, Liu J, Rao S, Shah P, Smith R, Rahman T, et al. Automating arm movement training fol-lowing severe stroke: functional exercises with quantitative feedback in a gravity-reduced environment. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2006;14:378-389.
129. Wolbrecht ET, Chan V, Reinkensmeyer DJ, Bobrow JE. Optimizing compliant, model-based robotic assistance to promote neurorehabilitation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2008;16:286-297.
130. Papaxanthis C, Pozzo T, Popov KE, McIntyre J. Hand trajectories of vertical arm movements in one-G and zero-G environments. Evidence for a central representation of gravitational force. *Experimental Brain Research* 1998; 120: 4: 496–502.

131. Orlando FL, Yasuda YL, Bowman K, Hsu JD. Mobile arm supports: criteria for successful use in muscle disease patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67:253-256
132. Perry CJ, Zabaleta H, Belloso A, Rodríguez-de-Pablo C, Cavallaro F, Keller T. ArmAssist: development of a functional prototype for at-home telerehabilitation of post-stroke arm impairment. In the Fourth IEEE RAS/EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics 2012.
133. Rodríguez-De-Pablo C, Balasubramanian S, Savic A, Dimkic Tomic T, Konstantinovic L, Keller T. Validating ArmAssist Assessment as outcome measure in upper-limb post-stroke telerehabilitation. *Conference Proceedings IEEE Engineering Medicine Biology Societe, Milano, Italy* 2015; 2015: 4263-4626.
134. Wolf SL, Thompson PA, Morris DM, Rose DK, Winstein CJ, Taub E, Giuliani C, Pearson SL. The EXCITE Trial: Attributes of the Wolf Motor Function test in patients with Subacute Stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2005; 19(3): 194-205.
135. Uyttenboogaart M, Stewart RE, Vroomen PC, Keyser De J, Luijckx GJ. Optimizing cutoff scores for the Barthel index and the modified Rankin scale for defining outcome in acute stroke trials. *Stroke* 2005; 36(9):1984-1987.
136. Lo AC, Guarino PD, Richards LG, Haselkorn JK, Wittenberg GF, Federman DG, et al. Robot-assisted therapy for long-term upper-limb impairment after stroke. *N Engl J Med* 2010; 362 (19): 1772-1783.
137. Ranzani R, Lambercy O, Metzger JC, Califfi A, Regazzi S, Dinacci D, et al. Neurocognitive robot-assisted rehabilitation of hand function: a randomized control trial on motor recovery in subacute stroke. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 2020; 17:115.
138. Yu C, Wang W, Zhang Y, Wang Y, Hou W, Liu S, et al. The effects of modified constraint – induced therapy in acute subcortical cerebral infarction. *Frontiers in Human Neuroscience* 2017; 11:265.

139. Kleindorf D, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *AHA/ASA Guideline. Stroke* 2021; 52:7: e364-e467.
140. McCann KS, Lawrence BC. Comorbidity and age in the modelling of stroke: are we still failing to consider the characteristics of stroke patients? *BMJ Open Science* 2020; e100013.
141. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; 35:2902-9.
142. Krebs H, Krams M, Agrafiotis D, DiBernardo A, Chavuz J, Littman G, Yang E, Bzttieber G, Dipietro L, Rykman A, McArthur K, Hajjar K, Lees K, Volpe B. Robotic measurement of arm movements after stroke establishes biomarkers of motor recovery. *Stroke* 2014; 45:200-204.
143. Woo Lee K, Beom Kim S, Hwa Lee J, Joung Lee S, Wan Yoo S. Effect of upper extremity robot-assisted exercise on spasticity in stroke patients. *Annals of rehabilitation medicine* 2016; 40 (6):961.
144. Mehrholz J, Pohl M, Platz T, Kugler J, Elsner B. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 9: CD 006876.
145. Burgar C, Lum P, Scremin E, Garber S, van der Boos M, Kenny D, Shor P. Robot-assisted upper limb therapy in acute rehabilitation setting following stroke: Department of Veterans Affairs multisite clinical trial. *Journal of Rehabilitation Research & Development* 2011; 445-458.
146. Kutner N, Zhang R, Butler A, Wolf S, Alberts J. Quality-of-life change associated with robotic-assisted therapy to improve hand motor function in patients with subacute stroke: a randomized clinical trial. *Physical Therapy* 2010; 90(4): 493.
147. Villafane J, Taveggia G, Galeri S, Bissolotti L, Mulle C, Imperio G, Valdes K, Borboni A, Negrini S. Efficacy of short-term robot-assisted rehabilitation in patients with hand paralysis after stroke: a randomized clinical trial. *Surgery Arical* 2018; 13 (1): 95-102.

148. Sukal T, Ellis M, Dewald J. Shoulder abduction-induced reductions in reaching work area following hemiparetic stroke: neuroscientific implications. *Exp Brain Res* 2007; 183 (2): 215-23.
149. Duncan P, Studenski S, Richards L, Gollub S, Lai SM, Reker D, Perera S, Yates J, Koch V, Sally R, Johnson D. Randomized clinical trial of therapeutic exercise in subacute stroke. *Stroke* 2003; 34(9): 2173-80.
150. Lang CE, Edwards DF, Birkenmeier RL, Dromerick AW. Estimating minimally clinically important differences of upper-extremity measures early after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 1693-700.
151. Rossini PM, Dal Forno G. Integrated technology for evaluation of brain function and neural plasticity. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2004; 15(1):263-306.
152. Ridding MC, Brouwer B, Nordstrom M. Reduced interhemispheric inhibition in musicians. *Exp Brain Res* 2000; 133(2):249-53.
153. Dehem S, Gilliaux M, Stoquart G, Detemblemur C, Jacquemin G, Palumbo S, et al. Effectiveness of upper-limb robotic-assisted therapy in the early rehabilitation phase after stroke: A single-blind, randomised, controlled trial. *Annals of Phys and Rehabil* 2019; 313-320.
154. Yoo DH, Cha YJ, Kim SK, Lee JS. Effect of three-dimensional robot-assisted therapy on upper limb function of patients with stroke. *Journal of Physical Therapy Science* 2013; 25: 4:407-409.
155. Hyeyoung Lee S, Park G, Cho DY, Kim HY, Lee JY, Kim S, Park SB, Shin JH. Comparisons between end-effector and exoskeleton robots regarding upper extremity function among chronic stroke patients with moderate-to-severe upper limb impairment. *Scientific reports* 2020; 10:1806.
156. Huang MZ, Yoon YS, Yang J, Yang CY, Zhang LQ. In-Bed Sensorimotor Rehabilitation in Early and Late Subacute Stroke Using a Wearable Elbow Robot: A Pilot Study. *Frontiers in Human Neurobotics* 2021.
157. Dodakian, KG. Sharp, J See, NS. Abidi, K. Mai, BV. Fling, et all. Targeted engagement of a dorsal premotor circuit in the treatment of poststroke paresis. *Neurorehabilitation* 2013; 3 (1): 3-24.

158. Gilliaux M, Renders A, Dispa D, Holvoet D, Sapin J, Dehez B, et al. Upper limb robot-assisted therapy in cerebral palsy: a single-blind randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2014;183-192.
159. Behm DG., Blazevich AJ, Kay AD, Mchugh M. Acute effects of muscle stretching on physical performance, range of motion and injury incidence in healthy active individuals: a systematic review. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016; 41: 1–11.
160. Goffredo M, Mazzoleni S, Gison A, Infarinato F, Pournajaf S, Galafate D, et al. Kinematic parameters for tracking patient progress during upper limb robot-assisted rehabilitation: an observational study on subacute stroke subjects. *Appl Bionics Biomech.* 2019; 2019:4251089.
161. Butefish C, Hummelsheim H, Denzler P, Mauritz H. Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. *J Neurologic Sci* 1995.
162. Jones T, Shallet T. Use dependent growth of pyramidal neurons after neocortical damage. *J Neurosci* 1994; 14: 2140-2152.
163. Kozlowski D, James D.C, Shallert T. Use dependent exaggeration of neuronal injury after unilateral sensorimotor cortex lesions. *J Neurosci* 1996; 16: 4776-4786.
164. Halder P, Sterr A, Brem S, Bucher K, Kollias S, Brandeis D. Electrophysiological evidence for cortical plasticity with movement repetition. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 2271-2277.
165. Plautz EJ, Milliken GW, Nudo RJ. Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkeys: role of use versus learning. *Neurobiol Learn Mem.* 2000; 74: 27-55.
166. Tacchino G, Gandolla M, Coelli S, Barbieri R, Pedrocchi A, Bianchi AM. EEG Analysis During Active and Assisted Repetitive Movements: Evidence for Differences in Neural Engagement. *IEEE Trans. Neural Syst Rehabil Eng* 2017; 761-771.
167. Rehme AK, Volz LJ, Feis DL, Bomilcar-Focke I, Liebig T, Eickhoff SB, Fink GR, Grefkes C. Identifying Neuroimaging Markers of Motor Disability in Acute Stroke by Machine Learning Techniques. *Cereb Cortex* 2015; 3046-3056.

168. Favre I, Zeffiro TA, Detante O, Krainik A, Hommel M, Jaillard A. Upper limb recovery after stroke is associated with ipsilesional primary motor cortical activity: a meta-analysis. *Stroke* 2014; 1077-1083.
169. Micera S, Caleo M, Chisari C, Hummel F, Pedrocchi A. Advanced Neurotechnologies for the Restoration of Motor Function. *Neuron* 2020; 105:4: 604-620.
170. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016; 47:e98–e169.
171. Smith ME, Garraway WM, Smith DL, Akhtar AJ. Therapy impact on functional outcome in a controlled trial of stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 1982; 63(1):21-24.
172. Franceschini M, Mazzoleni S, Goffredo M, Pournajaf S, Galafate D, Criscuolo S, et al. Upper limb robot-assisted rehabilitation versus physical therapy on subacute stroke patients: a follow-up study. *J Bodywork Mov Ther* 2019; 4:194–8.
173. Hatemi S, Saussez G, della Faille, Prist V, Zhang X, Dispa D, Bleyenheuft Y. Rehabilitation of motor function after stroke: a multiple systematic review focused on techniques to stimulate upper extremity recovery. *Frontiers in Human Neuroscience* 2016; 442(10).
174. Gracies JM. Pathophysiology of impairment in patients with spasticity and use of stretch as treatment of spasticity hypertonia. *Phys Med Rehabil Clin* 2001; 747-768.
175. Mehrholz J, Pohl M, Kugler J, Elsner B. Review with network meta analysis of randomized controlled trials of robotic-assisted arm training for improving activities of daily living and upper limb function after stroke. *Journal of Neuroengineering and rehabilitation* 2020; 17:83.
176. Salter K, Jutai JW, Teasell R, Foley NC, Bitensky J. Issues for selection of outcome measures in stroke rehabilitation: ICF body functions. *Disability Rehabilitation* 2005; 27:4:191-207.
177. Bustamante Valles K, Montes S, Madrigal M, de J, Burciaga A, Martinez ME, Johnson MJ. Technology-assisted stroke rehabilitation in Mexico: a pilot randomized trial comparing traditional therapy to circuit training in a Robot technology assisted therapy gym. *J Neuroeng Rehabil* 2016; 13(1):83.

178. Weimar C, Ho TW, Katsarava Z, Diener HC. Improving patient selection for clinical acute stroke trials. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 386–392
179. Shelton FN, Reding MJ. Effect of lesion location on upper limb motor recovery after stroke. *Stroke* 2001; 32: 107–112.
180. Abela E, Missimer J, Wiest R, et al. Lesions to primary sensory and posterior parietal cortices impair recovery from hand paresis after stroke. *PLoS One* 2012; 7: e31275.
181. Kaya D, Dincer A, Arman F, Bakirci N, Erzen C, Pamir MN. Ischemic involvement of the primary motor cortex is a prognostic factor in acute stroke. *Int J Stroke* 2015; 10: 1277–1283.
182. Lo R, Gitelman D, Levy R, Hulvershorn J, Parrish T. Identification of critical areas for motor function recovery in chronic stroke subjects using voxel-based lesion symptom mapping *Neuroimage* 2010; 49(1): 9-18.
183. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Betzler F, Alsop D, Schlaug G. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology* 2010; 74: 280–287.
184. Zhu LL, Lindenberg R, Alexander MP, Schlaug G. Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke. *Stroke* 2010; 41: 910–915.
185. Etherton M, Rost N, Wu O. Infarct topography and functional outcomes. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018; 38 (9): 1517-1532.
186. Konczak J, Pierscianek D, Hirsiger S, Bultmann U, Schoch B, Gizewski ER, Timmann D, Maschke M, Frings M. Recovery of upper limb function after cerebellar stroke: lesion symptom mapping and arm kinematics. *Stroke* 2010; 41(10):2191-200.
187. Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Traballese M, Lubich S, Grasso MG. Functional outcome in stroke inpatient rehabilitation: Predicting no, low and high response patients. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 228–234.; 188.
188. Ring H, Feder M, Schwartz J, Samuels G. Functional measures of first-stroke rehabilitation inpatients: Usefulness of the Functional Independence Measure total score with a clinical rationale. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 630–635.

189. Wade DT, Hewer RL, Wood VA. Stroke: influence of patient's sex and side of weakness on outcome. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65: 513–516.
190. Denes G, Semenza C, Stoppa E, Lis A. Unilateral spatial neglect and recovery from hemiplegia: A follow-up study. *Brain* 1982; 105: 543–552.
191. Johansson BB, Jadback G, Norrving B, Widner H, Wiklund I. Evaluation of long-term functional status in first-ever stroke patients in a defined population. *Scand J Rehabil Med Suppl* 1992; 26: 105–114.
192. Laufer Y, Sivan D, Schwarzmann R, Sprecher E. Standing balance and functional recovery of patients with right and left hemiparesis in the early stages of rehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair* 2003; 17: 207–213.
193. Kalra L, Smith DH, Crome P. Stroke in patients aged over 75 years: Outcome and predictors. *Postgrad Med J* 1993; 69: 33–36.
194. Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, Roberts M. Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology* 1996; 47: 388–392.
195. Seriaslani P, Rezaeian S, Safari E. 3-Month Outcome of Ischemic Stroke Patients Underwent Thrombolytic Therapy; a Cohort Study. *Archives of Academic Emergency Medicine* 2020; 8(1): e6.
196. Aprile I, Germanotta M, Cruciani A, Loreti S, Pecchioli C, Cecchi F, Montesano A, Galeri S, Diverio M, Falsini C, Speranza G, Langone E, Papadopoulou D, Padua L Carroza M. Upper Limb Robotic Rehabilitation after stroke: a multicenter, randomized clinical trial. *JNPT* 2020; 44:3-14.
197. Coupar F, Pollock A, Rowe P, Weir C, Langhorne P. Predictors of upper limb recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2012; 26:291–313.
198. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines 2019; 140:e649–e650.

199. Schultz, WM, Kelli, HM, Lisko, JC, Varghese, T, Shen, J, Sandesara, P, Quyyumi, AA, Taylor, HA, Gulati, M, Harold, JG, et al. Socioeconomic status and cardiovascular outcomes: challenges and interventions. *Circulation* 2018; 137:2166–2178.

200. Malambo, P, Kengne, AP, De Villiers, A, Lambert, EV, Puoane, T. Built environment, selected risk factors and major cardiovascular disease outcomes: a systematic review. *PLoS One*. 2016; 11: e 0166846.

SPISAK SKRAĆENICA

AA – ArmAssist robotski uređaj

ACA – arterija cerebri anterior

ACM – arterija cerebri medija

ACP – arterija cerebri posterior

ADŽ – aktivnosti dnevnog života

AIMU – akutni ishemijski moždani udar

AK – aktivno kretanje

ARAT – Akcioni test funkcije ruke (eng. Action Research Arm Test)

BI – Barthel Indeks

CNS – centralni nervni system

COF – kontrola sile (eng. Control of Force)

COM – kontrola pokreta (eng. Control of Motion)

CT – kompjuterizovana tomografija

DALY – izgubljene godine produktivnog života (eng. *Disability- Adjusted Life Years*)

DE – donji ekstremitet

DOF – stepen slobode pokreta (eng. Degree of freedom)

EMG – elektromiografija

FMA-UE motor – Fugl-Meyer-ov test za procenu stepena motornog oštećenja gornjeg ekstremiteta

FES – funkcionalna elektrostimulacija

fNMR – funkcionalna nuklearna magnetna rezonanca

GE – gornji ekstremitet

ICF – International Classification of Functioning, Disability and Health

KPK – kontinuirano pasivno kretanje uz pomoć robotskog uređaja

M1 – primarna motorna oblast

mRS – Modifikovana Rankinova skala

MU – moždani udar

NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale

NMDA – N-metil- D-aspartat

NMR – nuklearna magnetna rezonanca

PK – pasivno kretanje

PM – premotorni korteks

ROF – obim sile (eng. Range of Force)

ROM – obim pokreta (eng. Range of Motion)

SMA – suplementarna regija

WMFT – Volfov motorni funkcionalni test (eng. Wolf Motor Function Test)

WMFT FAS – Volfov motorni funkcionalni test, Funkcionalna skala sposobnosti

PRILOG A

Ime i Prezime.....	Broj kartona.....
Godina rođenja.....	
Dijagnoza.....	

Wolfov Motorni Funkcionalni Test - Skala Funkcionalne Sposobnosti

Zadaci obuhvataju aktivnosti koje pacijent izvodi u sedećem položaju:

1. Podići i pozicionirati podlakat na sto (pacijentova ruka je prvobitno u krilu)
2. Podići i pozicionirati podlakat na kutiju uz abdukciju u zglobu ramena
3. Podići ruku i opružiti je u zglobu lakta na sto
4. Podići ruku i opružiti je u zglobu lakta uz opterećenje (teg od 1kg)
5. Podići šaku na sto
6. Podići šaku do kutije (pacijentova ruka je prvobitno u ravni stola)
7. Podići ruku sa opterećenjem – tegom (pacijentova ruka je prvobitno u ravni stola).....
8. Privući ka sebi teg iz položaja ruke opružene u zglobu lakta uz fleksiju u zglobu lakta i ručja
9. Podići rukom limenku i privući je što bliže ustima
10. Podići rukom olovku.....
11. Podići rukom spajalicu.....
12. Složiti tri svećice jednu preko druge.....
13. Složiti i okrenuti tri karte
14. Izmeriti snagu mišića šake uz pomoć dinamometra
15. Okrenuti rukom ključ u bravi
16. Preklopiti peškir
17. Ustati sa stolice i podići torbu sa rukama pored tela na sto

Bodovanje zadataka:

- 0. nije sposoban da izvrši ni jednu aktivost samostalno**
- 1. izvršava određene zadatke uz veliki napor i uz korišćenje veće pomoći drugog zdravog GE kao i u nedovoljnom obimu za punu funkcionalnost pokreta**
- 2. izvršava određene zadatke uz manju pomoć drugog zdravog GE i uz manje promene pozicije kroz više od dva pokušaja, usporeno izvršava zadatu aktivnost.**
- 3. Izvršava određene zadatke kroz sinergističke pokrete, uz napor i veoma usporeno**
- 4. Izvršava određene zadatke sporije ali približno kao zdrav ekstremitet, ali nedostaje fina koordinacije , brzina i spretnost pri izvođenju pokreta**
- 5. svaku aktivnost izvodi u potpunosti, kao i zdrav ekstremitet**

Napomene

PRILOG B

FUGL MEYER TEST ZA GORNJI EKSTREMITET KOD HEMIPLEGIJA

MOTORIKA

Gornji ekstremitet (u sedećem položaju)

I Refleksi:

1 – refleksna aktivnost se ne izaziva

2 - refleksna aktivnost se izaziva

	I	II
DATUM:		
reflex m. bicepsa		
reflex m. triceps		

I Fleksiona sinergija

0 – ne izvodi uopšte

1 – delimično izvodi

2 – izvodi u potpunosti

	I	II
DATUM:		
elevacija ramena		
retrakcija ramena		
abdukcija ramena do 90°		
spoljašnja rotacija ramena		
fleksija podlakta		
supinacija podlakta		

Ekstenziona sinergija

0 – ne izvodi uopšte

1 – delimično izvodi

2 – izvodi u potpunosti

	I	II
DATUM:		
abdukcija ramena/unutrašnja rotacija		
ekstenzija lakta		
pronacija podlakta		

II Pokret kroz kombinovanu sinergiju

a - šaka na lumbalni deo kičme

0 – ne izvodi određen pokret

1 – ruka mora proći SIAS

2 – pokret izvodi u potpunosti

b - rame flektirano do 90° lakat pod 0°

0 – ruka se odmah abdukuje, ali se lakat flektira na početku pokreta

1 – abdukcija ili fleksija lakta se javlja u kasnijoj fazi pokreta

2 – potpun pokret

c - pronacija / supinacija podlakta sa laktom pod 90° a ramenom 0°

0 – ne može biti postignuta korektna pozicija ramena i lakta i / ili pronacija ili supinacija ne mogu biti uopšte izvedene

1 – aktivno mogu biti izvedene pronacija ili supinacija, ali unutar ograničenog obima pokreta i u

isto vreme rame i lakat su u korektnoj poziciji

2 – kompletna pronacija i supinacija sa korektnim pozicijama lakta i ramena

	I	II
DATUM:		
a - šaka na lumbalni deo kičme		
b - rame flektirano do 90° lakat pod 0°		
c - pronacija / supinacija podlakta sa laktom pod 90° a ramenom 0°		

III Pokreti bez sinergija

a – rame abdukovano do 90°, lakat pod 0°, a podlakat proniran

0 – javlja se inicijalna fleksija lakta, ili bilo kakva devijacija od pronacije podlakta

1 – pokret može biti izveden delimično ili za vreme pokreta lakat se flektira ili podlakat se ne može održati u pronaciji

2 – pokret potpun

b – rame flektira od 90° – 180°, lakat pod 0°, a podlakat u neutralnom položaju

0 – inicijalna fleksija lakta, ili se javlja abdukcija ramena

1 – fleksija lakta ili abdukcija ramena se javljaju za vreme fleksije ramena

2 – potpun pokret

c – pronacija / supinacija podlakta, lakat pod 0° i rame između 30° – 90°

0 – pronacija ili supinacija ne mogu biti izvedene uopšte ili se lakat i rame ne mogu održati u navedenom položaju

1 – lakat i rame u pravilnoj poziciji a pronacija i supinacija se izvode u ograničenom obimu

2 – potpun pokret

	I	II
DATUM:		
a – rame abdukovano do 90°, lakat pod 0°, a podlakat proniran		
b – rame flektira od 90° – 180°, lakat pod 0°, a podlakat u neutralnom položaju		
c – pronacija / supinacija podlakta, lakat pod 0° i rame između 30° – 90°		

VI Normalna refleksna aktivnost m. bicepsa brachii i / ili fleksora i m. tricepsa brachii

0 – 2 od 3 refleksa su pojačani

1 – jedan refleks je pojačan ili su 2 življa

2 – jedan je življi, a i nijedan nije pojačan

	I	II
DATUM:		
Normalna refleksna aktivnost m. bicepsa i / ili fleksora i m. tricepsa		

RUČNI ZGLOB

a – stabilizovan, lakat pod 90°, a rame pod 90°

0 – pacijent ne može da izvrši dorzifleksiju ručnog zgloba do traženih 15°

1 – dorzifleksija je nepotpuna, ali se izvodi bez otpora

2 – položaj se može održati protiv laganog otpora

b – fleksija / ekstenzija, lakat pod 90°, rame pod 0°

0 – voljni pokret ne može biti izveden

1 – pacijent ne može aktivno pokrenuti ručni zglob kroz potpuni obim pokreta

2 – potpun lagan pokret

c – stabilizovan, lakat pod 0°, rame pod 30°

0 – pacijent ne može da izvrši dorzifleksiju ručnog zgloba do traženih 15 st.

1 – dorzifleksija je nepotpuna, ali se izvodi bez otpora

2 – položaj se može održati protiv laganog otpora

d – fleksija / ekstenzija, lakat pod 0°, rame pod 30°

0 – voljni pokret ne može biti izveden

1 – pacijent ne može aktivno pokrenuti ručni zglob kroz potpuni obim pokreta

2 – potpun lagan pokret

e – cirkumdukcija

0 – ne može da izvede

1 – nekompletna cirkumdukcija

2 – potpun pokret sa lakoćom

	I	II
DATUM:		
a – stabilizovan, lakat pod 90°, a rame pod 90°		
b – fleksija / ekstenzija, lakat pod 90°, rame pod 0°		
c – stabilizovan, lakat pod 0°, rame pod 30°		
d – fleksija / ekstenzija, lakat pod 0°, rame pod 30°		
e – cirkumdukcija		

ŠAKA

a – fleksija svih prstiju

0 – ne izvodi fleksiju

1 – nepotpuna fleksija

2 – kompletna aktivna fleksija

b – ekstenzija svih prstiju

0 – ne izvodi ekstenziju

1 – pacient može da izvede aktivan fleksioni zahvat

2 – puna aktivna ekstenzija

c – hvat 1 – MCP zglobovi ekstendirani a PIP i DIP zglobovi flektirani; hvat se testira protiv otpora

0 – tražena pozicija ne može biti postignuta

1 – hvat je slab

2 – hvat može biti izveden protiv relativno velikog otpora

d – hvat 2 – pacijentu se postavi zahtev da aducira palac, svi ostali zglobovi pod 0°

0 – ne može da izvede

1 – parče papira umetnuto između palca i kažiprsta ne može održati u poziciji ali ne laganim povlačenjem

2 – papir drži čvrsto i pored povlačenja

e – hvat 3 – pacijent vrši opoziciju jagodice palca prema jagodici kažiprsta; olovka je umetnuta

0 – ne može da izvede

1 – olovku umetnutu između palca i kažiprsta ne može održati u poziciji ali ne laganim povlačenjem

2 – olovku drži čvrsto i pored povlačenja

f – hvat 4 – pacijent treba da uhvati cilindričan predmet (što manji) volarnom stranom 1. i 2. prsta

0 – ne može da izvede

1 – predmet umetnut između palca i kažiprsta ne može održati u poziciji ali ne laganim povlačenjem

2 – predmet drži čvrsto i pored povlačenja

g – hvat 5 – sferični hvat; pacijent hvata tenisku lopticu

0 – ne može da izvede

1 – lopticu umetnutu između palca i kažiprsta ne može održati u poziciji ali ne laganim povlačenjem

2 – lopticu drži čvrsto i pored povlačenja

	I	II
DATUM:		
a – fleksija svih prstiju		
b – ekstenzija svih prstiju		
c – hvat 1 – MCP zglobovi ekstenzirani a PIP i DIP zglobovi flektirani; hvat se testira protiv otpora		
d – hvat 2 – pacijentu se postavi zahtev da aducira palac, svi ostali zglobovi pod 0°		
e – hvat 3 – pacijent vrši opoziciju jagodice palca prema jagodici kažiprsta; olovka je umetnuta		
f – hvat 4 – pacijent treba da uhvati cilindričan predmet (što manji) volarnom stranom 1. i 2. Prsta		
g – hvat 5 – sferični hvat; pacijent hvata tenisku lopticu		

IX KOORDINACIJA / BRZINA

Proba prst – nos (pet ponavljanja zadovoljavajućom brzinom)

a – tremor

0 – jasan tremor

1 – lagan tremor

2 – bez tremora

b – dismetrija

0 – jasna ili nesistematska dismetrija

1 – lagana ili sistematska dismetrija

2 – bez dismetrije

c – brzina

0 – aktivnost je više od 6 sec. duža nego na zdravoj strani

1 – 2 – 5 sec. duža nego na zdravoj strani

2 – manje od 2 sec. razlike

	I	II
DATUM:		
a – tremor		
b – dismetrija		
c – brzina		

PRILOG C**BARTHEL INDEKS**

		DATUM:		
HRANJENJE	0 - ne izvodi 5- uz tuđu pomoć (sečenje, mazanje ...) 10 – samostalno			
KUPANJE	0 - uz tuđu pomoć 5 – samostalno (ili tuš)			
LIČNA TOALETA	0 - uz tuđu pomoć 5 – samostalno (lice/kosa/zubi/brijanje)			
OBLAČENJE	0 – ne izvodi 5 – uz tuđu pomoć, ali može da uradi do polovine samostalno 10 – samostalno (uključujući otkopčavanje)			
KONTROLA STOLICE	0 – ne kontroliše 5 – povremeni poremećal 10 – kontroliše			
KONTROLA MOKRENJA	0 – ne kontroliše 5 – povremeni poremećal 10 – kontroliše			
UPOTREBA TOALETA	0 – ne izvodi 5 – uz tuđu pomoć (može delimično sam) 10 – samostalno (transferi, oblačenje, brisanje)			

TRANSFER KREVET- STOLICA-KREVET	0 – ne izvodi (nema balans pri sedenju) 5 – uz veću pomoć (jedne ili dve osobe) 10 – uz manju pomoć (verbalnu ili fizičku) 15 – samostalno		
KRETANJE (po ravnom terenu)	0 – nepokrtan ili pokretan – kolica < 50 m 5 – invalidska kolica > 50m (samostalno upravlja) 10 – hoda uz pomoć (verbalnu ili fizičku) jedne osobe > 50m		
STEPENICE	0 – ne izvodi 5 – uz tuđu pomoć (verbalnu, fizičku ili pomagala) 10 – (samostalno)		
UKUPNO (0-100):			

NIVOI NESPOSOBNOSTI:

- 0-20 = potpuna zavisnot
- 21-60 = teška zavisnosti
- 61-90 = umerena zavisnost
- 91-99 = mala zavisnost
- 100 = potpuno samostalan

BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Tijana Dimkić Tomić

Rođena 05.09.1985. godine u Beogradu, Republika Srbija

Osnovnu školu i gimnaziju završila u Kosovskoj Mitrovici, sa odličnim uspehom

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala 2004. godine u Beogradu. Osnovne studije završava 2010. godine sa prosečnom ocenom 8.62.

Specijalističke akademske studije iz endokrinologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisuje 2011. godine.

Akademske specijalističke studije završava odbranom akademskog specijalističkog rada pod nazivom „Savremeni terapijski pristup u lečenju osteoporoze“, 2013. godine.

Specijalizaciju iz fizikalne medicine i rehabilitacije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, završava 2020. godine sa odličnim uspehom.

Doktorska teza pod naslovom: „Uticaj potpomognute antigravitacione kineziterapije na motornu funkciju gornjeg ekstremiteta kod pacijenata nakon moždanog udara“ odobrena je 2018. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

U stalnom radnom odnosu, u Klinici za rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“, na odeljenju za neurorehabilitaciju je od 2013. godine.

Usavršavala se na više različitih seminara u zemlji i inostranstvu.

Прилог 1

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Тијана Димкић Томић

Број индекса ФН-07/13

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Утицај потпомогнуте антигравитационе кинезитерапије на моторну функцију

горњих екстремитета код пацијената након можданог удара

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

У Београду, _____

Потпис аутора

Прилог 2

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Тијана Димкић Томић

Број индекса ФН-07/13

Студијски програм Докторске академске студије, модул Физиолошке науке

Наслов рада Утицај потпомогнуте антигравитационе кинезитерапије на моторну
функцију горњих екстремитета код пацијената након можданог удара

Ментор Проф. др Љубица Константиновић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду, _____

Потпис аутора

Прилог 3

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Утицај потпомогнуте антигравитационе кинезитерапије на моторну функцију

горњих екстремитета код пацијената након можданог удара

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
- 3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

У Београду, _____

Потпис аутора

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.