

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.04. 2016. godine, broj 5940/4 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Efekat transkranijalne magnetne stimulacije na spasticitet, funkcionalnu aktivnost i kvalitet života kod osoba sa multiplom sklerozom”

kandidata Mr dr Sindi Rodi , zaposlene u Klinici za rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotovi “ u Beogradu, kao lekar specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije. Mentor je Prof. dr Ljubica Konstantinovi , a komentor je dr Saša Filipovi , nau ni savetnik.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Jelena Drulovi , redovni profesor na katedri neurologije Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Tatjana Pekmezovi , redovni profesor na katedri epidemiologije Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Ivona Stankovi , vanredni profesor na katedri fizikalne medicine i rehabilitacije Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Nišu.

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija Mr dr Sindi Rodi napisana je na 160 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 16 tabela i 8 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji, spisak skraćenica korišćenih u tekstu i upitnika korišćenih u istraživanju.

UVOD se sastoji iz pet delova. U prvom delu je opisana definicija, epidemiologija, etiologija, patofiziologija, tok i kliničke forme multiple skleroze (MS) sa osvrtom na ekonomske i socijalne probleme bolesti. Opisan je uticaj najčešćih simptoma i znakova na svakodnevno funkcionisanje i kvalitet života obolelih od MS i medikamentozna terapija koja je deo savremenog koncepta lečenja simptoma i znakova MS. Istaknut je značaj praćenja funkcionalnosti obolelog kroz adekvatne skale i upitnike ali sa akcentom na upitnike orijentisane ka pacijentu i njegovom doživljaju zdravlja i kvaliteta života. U drugom delu ukazano je na važnost merenja kvaliteta života kod ovog hroničnog oboljenja kao instrument praćenja napredovanja bolesti, efikasnosti tretmana ili kao prognostički faktor. Treći deo obuhvata primenu različitih terapijskih modaliteta fizikalne medicine i rehabilitacije kao deo multidisciplinarnog lečenja obolelih od MS. Prikazani su aktuelni terapijski pristupi usmereni na poboljšanje motornih funkcija, balansu, koordinaciji, mobilnosti kod MS u odnosu na stepen funkcionalne nesposobnosti prema EDSS (eng. *Expanded Disability Status Scale*) skor. Posebno je obrađen uticaj spastičnosti na funkcionalnu aktivnost i kvalitet života ovih pacijenata, mogući pristupi njegovom lečenju i stepen rezistentnosti na postojeću multimodalnu terapiju. Četvrti deo objašnjava povezanost oporavka oštećene funkcije sa konceptom motornog učenja i adaptivnog plasticiteta mozga kao i pretpostavljeni mehanizmi posredovanja kroz pregled savremenih, kliničkih, eksperimentalnih i neuroimaging studija.

Detaljno je obrađen savremeni koncept shvatanja mehanizama neuronalne reorganizacije uz regulatorne mehanizme plasticiteta. Opisan je značaj savremenih tehnika koje mogu da utižu na plasticitet mozga poput neinvazivne moždane stimulacije. Klinički značajan u inak neinvazivne, neuromodulatorne tehnike – transkranijalne magnetne stimulacije (TMS) na spasticitet kao inovativne metode kod osoba obolelih od MS je istaknut kroz rezultate sprovedenih studija.

CILJEVI RADA su precizno definisani i pre svega rasvetljavaju mogućnost terapijske primene transkranijalne magnetne stimulacije sa više aspekata. Ciljevi obuhvataju određivanje neposrednog i dugoročnog uticaja repetitivne transkranijalne magnetne stimulacije (rTMS) na spasticitet, funkcionalnu aktivnost i kvalitet života kod osoba sa multiplom sklerozom i prisutnim spasticitetom u donjim ekstremitetima u odnosu na primenu samo konvencionalne multidisciplinarnе rehabilitacije.

U poglavlju **MATERIJAL I METODE** navedeno je da je ovo istraživanje sprovedeno u Klinici za rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotovi “ u Beogradu. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i Klinike za rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotovi “ u Beogradu. U ovom poglavlju je detaljno opisan karakter studije kao i kriterijumi za uključivanje u studiju. Prikazane su sve komponente multidisciplinarnе rehabilitacije koje se koriste u eksperimentalnom radu (konvencionalna kineziterapija i radna terapija) kao i detaljan opis primenjenog TMS protokola. Efekti primenjenih metoda na spasticitet, funkcionalno stanje i kvalitet života bolesnika proučeni su primenom odgovarajućih kliničkih instrumenata - skala i upitnika.

Demografske i kliničke karakteristike bolesnika analizirane su metodama deskriptivne statistike. Rezultati dobijeni u eksperimentalnom istraživanju su analizirani Wilkoxsonovim testom. Velike promene u skorovima domena upitnika o kvalitetu života i spasticitetu je proučena kao mera efekta sa odgovarajućim intervalom poverenja. Verovatnoća nulte hipoteze manja od 0,05 smatrana je statistički značajnom. Statistička analiza urađena je u statističkom programu SPSS.

U poglavlju **REZULTATI** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati. Prikazano je 14 tabela uz propratni tekst, iji sadržaj u potpunosti odgovara sadržaju tabela kao i tekst sa rezultatima demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika.

DISKUSIJA je napisana jasno i pregledno. Kandidat je na sveobuhvatan i detaljan način povezoao svoje rezultate sa rezultatima drugih autora koji su imali sličan naučni interes. Na osnovu toga, kandidat je izneo svoja zapažanja, zaključke i hipoteze, koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije. Značajan doprinos predstavlja definisanje potencijalne primene neinvazivne, neurostimulacione i neuromodulatorne tehnike rTMS u kombinaciji sa konvencionalnom multidisciplinarnom rehabilitacijom u terapijske svrhe kod obolelih od PP i SP forme MS.

U poglavlju **ZAKLJUČCI** navedeni su najvažniji zaključci koji su potpuno u skladu sa dobijenim rezultatima i navedenim ciljevima istraživanja.

LITERATURA sadrži spisak od 416 bibliografskih jedinica iz stranih i domaćih publikacija, uključujući i publikacije kandidata koje su citirane Vankuverskim sistemom.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U skladu sa preporukama ICF i po uzoru na prethodna istraživanja skale i upitnici izabrani za ovo istraživanje su imali za cilj da omogućе sveobuhvatno analiziranje oporavka ispitanika na nivou aktivnosti i participacije i pruže uvid u različite aspekte narušenog zdravlja. Evaluacija varijabli je bila pre i posle rehabilitacije, što je u skladu sa dizajnom prethodnih studija, dok praćenje parametara tri i šest meseci nakon završene rehabilitacije nije obuhvaćeno u do sada objavljenim rezultatima studija.

U pogledu obličnih demografskih karakteristika (pol, obrazovanje, bračni status, zaposlenost, uzrast) ispitivane grupe su se međusobno razlikovale po uzrastu, dok u kliničkim karakteristikama registrovanim na početku rehabilitacije (forma bolesti, dužina trajanja bolesti, EDSS skor, Bekov upitnik za procenu stepena depresije, numerička skala za procenu stepena spasticiteta) nije bilo značajnih međugrupnih razlike.

Analizom posmatranih parametara posle primenjene terapije i tokom oba perioda pra enja: Modifikovana Ašvort skala, brzina hoda merena eng. *Timed 25 Foot Walk* testom (T25FW), specifi ni upitnik za samoprocenu stepena spasticiteta kod obolelih od MS (MSSS-88), Bartel indeks (BI) nije na ena statisti ki zna ajna razlika u svim parametrima u odnosu na po etak studije u obe ispitivane grupe. Promene u skorovima domena MSQoL54 i MSSS-88 upitnika posle primene TMS protokola kao i u oba vremena pra enja nisu ukazale na statisti ki zna ajnu razliku kod obe grupe ispitanika ali je svakako zabeleženo pogoršanje u kvalitetu života i uticaju spasticiteta na svakodnevno funkcionisanje ispitanika.

Primenom mere efekta kod oba upitnika dobijena je statisti ki zna ajna razlika u obe grupe ispitanika i u oba vremena pra enja sa razli itim trendom kretanja vrednosti domena kako unutar grupa tako i me u grupama u oba upitnika.

Zna ajan pozitivan efekat terapije ispitivan MSSS-88 skorom u svim domenima u obe grupe ispitanika pre i posle terapije ustanovljen je ra unanjem mere efekta. Me utim, rezultati dobijeni u daljem periodu pra enja su se zna ajno razlikovali izme u ispitivanih grupa. Posle tri meseca od primene TMS-a došlo je do zna ajnog pogoršanja u subjektivnom doživljaju spasticiteta u domenu koji se odnosi na Bol/Nelagodnost i u domenu koji se odnosi na Miši nu uko enost. Šest meseci nakon završene rehabilitacije i primenjenog TMS metoda kod ispitanika je perzistiralo pogoršanje u domenu koji se odnosi na Bol/nelagodnost ali je i efekat spasticiteta na domen Pokretljivost delova tela bio u pogoršanju. U kontrolnoj grupi je nakon tri meseca došlo do pogoršanja u svim domenima izuzev u domenu koji se odnosio na uticaj spasticiteta na emocije i društveno funkcionisanje, dok nakon šest meseci pogoršanje je zabeleženo u svim domenima ove skale. Percipirano je zna ajno pogoršanje i domena koji se odnosi na hod od strane ispitanika u kontrolnoj grupi, dok je pogoršanje hoda u eksperimentalnoj grupi zapaženo od strane ispitanika tek nakon šest meseci. Ovo ukazuje da su efekti TMS u kombinaciji sa multidisciplinarnom rehabilitacijom usloveli da ispitanici eksperimentalne grupe ose aju efekat terapije znatno duži vremenski period u odnosu na grupu koja je sprovodila samo rehabilitacioni program.

Primenom mere efekta kompozitni skor mentalnog i fizi kog zdravlja se zna ajno pove ao u obe grupe ispitanika nakon završene primene jednog od protokola. Nesumnjivo je da su promene koje su u ovom istraživanju prisutne posledica pozitivnog delovanja oba primenjivana metoda. Bez obzira na dobijen pozitivan efekat u obe ispitivane grupe, važno je naglasiti da je u eksperimentalnoj grupi došlo je do poboljšanja u onim domenima koji spadaju u glavne limitiraju e faktore u svakodnevnom funkcionisanju pacijenta: zna ajno je redukovan ose aj intenziteta bola, poboljšano je emocionalno funkcionisanje, kognitivne funkcije, ispitanici su imali više snage i energije. Nakon tri meseca od završene rehabilitacije, u eksperimentalnoj grupi je došlo do zna ajnog pogoršanja kognitivnih funkcija i ose aja snage i energije što je bilo i o ekivano jer u odnosu na prethodna istraživanja održavanje pozitivnog efekta TMS u kombinaciji sa rehabilitacionim programom se održavalo najduže dve nedelje nakon završenog tretmana, a ispitanici u ovom istraživanju su imali viši stepen spasticiteta i zna ajno ošte enu funkciju hoda. U kontrolnoj grupi je posle tri meseca došlo do pogoršanja u socijalnom funkcionisanju što se delimi no može pripisati prirodnom toku i progresiji bolesti jer je ova grupa ispitanika imala inicijalno viši EDSS skor u odnosu na eksperimentalnu. Posle šest meseci pra enja došlo je do pogoršanja u velikom broju domena u obe ispitivane grupe, ali zanimljiv i ohrabruju i rezultat je da se pozitivan efekat TMS u kombinaciji sa konvencionalnom multidisciplinarnom rehabilitacijom na Bol i dalje održavao, što bi se moglo pripisati pozitivnim dugoro nim efektom primenjene metode.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Na osnovu rezultata ove doktorske disertacije i prethodno objavljenih rezultata istraživa i su predložili primenu transkranijalne magnetne stimulacije (iTBS protokola) u kombinaciji sa konvencionalnom multidisciplinarnom rehabilitacijom kod osoba obolelih od multiple skleroze sa prisutnim spasticitetom u donjim ekstremitetima. Ispitanici uklju eni u ovom istraživanju su osobe obolele od primarno progresivne (PP) i sekundarno progresivne (SP) forme MS za razliku od svih prethodnih istraživanja, sa sli nim ciljevima istraživanja, koja su obuhvatila obolele od relapsno remitentne forme (RR) MS u fazi remisije.

Rezultati ovog istraživanja koji se odnose na efekat VF rTMS na redukciju spasticiteta (mereno kliničkim instrumentima Modifikovanom Ašvort skalom i specifičnim upitnikom za samoprocenu stepena spasticiteta MSSS-88) kod pacijenata obolelih od PP i SP MS su delimično saglasni sa prethodnim istraživanjima (Nielsen JF i sar., 1997; Centonze D i sar., 2007; Mori i sar., 2010.; Mori i sar., 2011.). Sumiraju i rezultate ovog istraživanja i rezultate prethodnih studija, pozitivan efekat VF rTMS (iTBS protokola) se može objasniti kumulacijom neuroplastičnih promena indukovanih rTMS. Uz obrazložene razlike u odnosu na prethodna istraživanja rezultati ove studije su obećavajući i ukazuju da VF (5Hz) rTMS u kombinaciji sa multidisciplinarnom rehabilitacijom može redukovati spasticitet u MS i doprineti evoluciji novih modaliteta lečenja koji se fokusiraju na promovisanju promena plastičnosti u strukturama kičmene moždine. Takođe, rezultati ove doktorske disertacije su ukazali na pozitivan efekat primene i samo konvencionalne multidisciplinarnе rehabilitacije na spasticitet kod PP i SP forme multiple skleroze. Istraživanja su ukazala da motornim učenjem u okviru rehabilitacije postoji mogućnost funkcionalne reorganizacije mozga kod ovih pacijenata i to povećanjem obima oblasti koje se aktiviraju i povećanjem njihove aktivacije. Kineziterapija kao komponenta multidisciplinarnе rehabilitacije ostvaruje svoje efekte menjanjem senzornog inputa i konsekutivnim uticajem na aktivnosti alfa motornog neurona ali i uticajem na viskozno elastične osobine mišićnotetivnog sistema (Gracies JM i sar., 2001.; Khan F i sar., 2008.).

U ovom istraživanju nije registrovana značajna razlika u promeni brzine hoda između u ispitivanih grupa pre i nakon sprovedene terapije. Ovi rezultati ne koreliraju sa rezultatima istraživanja sprovedenih od strane Centonze i saradnika i Mori i saradnika koja su pratila procenu mobilnosti T25FW testom, ali kod pacijenata sa RR formom MS, manjim EDSS skorom, nižim stepenom spasticiteta, i bez promena kroz vreme nakon završene rehabilitacije. Vrednosti T25FW u oba istraživanja su ukazale na značajano poboljšanje u brzini hoda kod pacijenata koji su sprovodili program TMS u kombinaciji sa multidisciplinarnom rehabilitacijom u odnosu na grupu koja je sprovodila samo multidisciplinarnu rehabilitaciju (Centonze D i sar., 2007; Mori i sar., 2011.).

Rezultati ovog istraživanja su ukazali da nije došlo do promene u aktivnostima dnevnog života mereno Bartel indeksom između u ispitivanih grupa u svim periodima promena.

Za razliku od ovog istraživanja, rezultati studija Centonze i saradnika i Mori i saradnika su ukazali na poboljšanje u aktivnostima dnevnog života istim kliničkim instrumentom u grupi koja je sprovodila TMS metod u kombinaciji sa konvencionalnom multidisciplinarnom rehabilitacijom. Takođe, u istim istraživanjima kao i u ovom proučavanju je i subjektivna percepcija uticaja spastičnosti na funkcionalnu aktivnost MSSS-88 skorom koji je takođe ukazao na statistički značajnu razliku između u posmatranim grupama, ali bez podataka o skorovima domena tako da nije bilo moguće porediti rezultate ovog istraživanja dobijene po domenima (Centonze D i sar., 2007; Mori i sar., 2010.; Mori i sar., 2011.). Literarni podaci ukazuju da je oštećenje u aktivnostima donjih ekstremiteta povezano sa promenama u aktivnostima dnevnog života i radnim statusom obolelog (Goldman DM i sar., 2013.). S obzirom da nije registrovano ni minimalno klinički značajno poboljšanje u brzini hoda kod ispitanika, a da su njihove inicijalne brzine bile znatno lošije u odnosu na sva prethodna istraživanja, očekivano je bilo da i u aktivnostima dnevnog života neće biti značajnih promena.

Kvalitet života u ovom istraživanju je registrovan MSQoL54. Rezultati mere efekta su pokazali značajno poboljšanje u promeni kvaliteta života u obe grupe ispitanika nakon završene primenjivane terapije, ali u različitim domenima. Ipak, kompozitni skor mentalnog i fizičkog zdravlja se značajno povećao u obe grupe ispitanika nakon završene primene jednog od protokola. Rezultati ovog istraživanja su delimično u skladu sa prethodnim studijama sličnog dizajna koje su pokazale poboljšanje kvaliteta života u oba kompozitna skora nakon primenjene terapije TMS u kombinaciji sa multidisciplinarnom rehabilitacijom, dok to poboljšanje nije bilo registrovano u grupi koja je sprovodila samo konvencionalnu multidisciplinarnu rehabilitaciju (Centonze D i sar., 2007.; Mori i sar., 2011.). Poboljšanje oba skora u ovom istraživanju je došlo i u grupi koja je imala samo konvencionalnu multidisciplinarnu rehabilitaciju što je u skladu sa dosadašnjim istraživanjima koja su se bavila efektom primene komponenta multidisciplinarnе rehabilitacije kod obolelih od PP i SP forme MS. Adekvatno i na vreme započeto sprovođenje multidisciplinarnе rehabilitacije, smanjuje i usporava napredak funkcionalne onesposobljenosti i poboljšava kvalitet života pacijenata sa MS što je pokazano i u ovoj studiji u kontrolnoj grupi (Rietberg MB i sar., 2005.). U skladu sa literarnim podacima u ovom istraživanju je došla do izražaja

neKonzistentnost izme u subjektivnog doživljaja kvaliteta života i objektivnih kliničkih merenja. NeKonzistentnost je delimično uslovljena metodološkim razlozima, ali neki autori sugerišu da su psihološke posledice i doživljavanje bolesti ono što dovodi do razlike u podacima (Rudick RA i sar., 2008.)

Ovim istraživanjem su obuhvaćeni svi nivoi posledica bolesti prema ICF klasifikaciji. Posledice na nivou tkiva i organa obuhvaćene su ispitivanjem spasticiteta. Posledice bolesti na nivou aktivnosti, osobe kao individue, merene su BI i funkcijom hoda a participacija pacijenta upitnikom kvaliteta života i specifičnim upitnikom MSSS-88. Rezultati ovog istraživanja izraženi kroz meru efekta pokazali su pozitivne efekte u pojedinim domenima korišćenih upitnika što ohrabruje dalja istraživanja primene TMS kod pacijenata sa PP i SP formom MS.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije:

Rodic SZ, Knezevic TI, Kisić-Tepavčević DB, Dacković DJ, Dujmović I, Pekmezović TD, Drulović JS, Konstantinović LjM. Validation of the Serbian Version of Multiple Sclerosis Spasticity Scale 88 (MSSS-88). PLoS ONE 2016; 11(1):e0147042.doi:10.1371/journal.pone.0147042

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Efekat transkranijalne magnetne stimulacije na spasticitet, funkcionalnu aktivnost i kvalitet života kod osoba sa multiplom sklerozom**” Mr dr Sindi Rodić predstavlja originalni naučni doprinos i pruža nova saznanja o efektivnosti primene TMS u kombinaciji sa konvencionalnom multidisciplinarnom rehabilitacijom kod obolelih od MS. Ovim istraživanjem dat je značajan doprinos u redukciji spasticiteta i poboljšanju kvaliteta života obolelih od PP i SP forme MS. Studija je jedinstvena, i to ne samo u našoj zemlji, jer uticaj TMS (iTBS protokola) na spasticitet, funkcionalnu aktivnost i kvalitet života kod osoba sa PP formom MS nije analiziran. Stimulacija motornih kortikalnih struktura putem iTBS u kombinaciji sa konvencionalnom multidisciplinarnom rehabilitacijom ima

obe avaju e bihevijoralne konsekvence i zna ajan terapijski potencijal sa aspekta fizikalne medicine i rehabilitacije kod obolelih od MS.

Ova doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistemati no prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovaraju i zaklju ci.

Na osnovu svega navedenog, i imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju Mr dr Sindi Rodi i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 25.05. 2016.

Ianovi Komisije:

Prof. Dr Jelena Drulovi

Prof. Dr Tatjana Pekmezovi

Prof. dr Ivona Stankovi

Mentor:

Prof. dr Ljubica Konstantinovi

Komentor:

dr Saša Filipovi , nau ni savetnik
