

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 16.06.2015. broj 4600/15, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

“Uticaj strukturisanog tretmana na parametre hoda u rehabilitaciji obolelih od Parkinsonove bolesti”

kandidata dr Mirka Graji a, zaposlenog na Medicinskom fakultetu u Beogradu kao asistenta na katedri za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju i na Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klini kog Centra Srbije u Beogradu. Mentor je Akademik Prof. dr Vladimir S. Kostić .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Marina Svetel, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Milica Lazović , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Akademik Prof. dr Dejan Popović , profesor Elektrotehni kog fakulteta u Beogradu,

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 dr Mirka Graji a napisana je na 157 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, bolesnici i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci, prilozi

i literatura. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o mentoru i komisiji.

U uvodu kandidat na koncizan na in daje kratak osvrt na definicije hoda, a potom elaborira aktuelni koncept u fiziologiji hoda, lokomotornog i biomehani kog obrasca ljudskog hoda.

Prikazuju se savremene metode testiranja i dijagnostike poreme aja hoda. Posebno se akcentuju elementi neuralne kontrole hoda i zna aja odre enih struktura nervnog sistemu u generisanju i kontroli hoda, kao i poreme aj kontrole balansa i hoda pri njihovom ošte enju. Opisuje klini ku fenomenologiju motornih i nemotornih poreme aja u Parkinsonovoj bolesti (PB), povezuje ih sa patofiziološkom osnovom poreme aja hoda kod bolesnika sa PB, koji je detaljno elaboriran, prikazuje mogu nosti i limite savremenih terapijskih koncepata, sa akcentom i na uticaj na poreme eni hod u PB. U drugom delu uvoda kandidat se fokusira na nefarmakološke mogu nosti u restoraciji i o uvanju funkcije hoda kod bolesnika sa PB. Kroz citiranje brojnih izvoda iz literatura iznosi koncizno savremene mogu nosti tehnika i koncepata fizikalne medicine i rehabilitacije u kontroli i tretmanu na poreme eni hod kod bolesnika sa PB. Prikazane su aktuelne mogu nosti i nedostaci repetitivne transkranijalne stimulacije rTMS u neurorehabilitaciji, tretmanu motornih i nemotornih poreme aja posebno u PB.

Ciljevi rada su precizno definisani izdvojeni u tru celine: a) ispitivanje nezavisnog efekta strukturisanog rehabilitacionog tretmana na poreme en hod obolelih od Parkinsonove bolesti, u pore enju sa optimalizovanom antiparkinsonom terapijom; b) ispitivanje efekata transkranijalne magnetne stimulacije suplementarne motorne areje moždane kore na parametre hoda obolelih od Parkinsonove bolesti; c) ispitivanje efekta strukturisanog rehabilitacionog tretmana na specifi ne parametre hoda kod obolelih od PB

U poglavlju **Bolesnici i metode** precizno je naveden dizajn istraživanja, u formi otvorene prospektivne klini ke studije koja je sprovedena na Klinici za neurologiju KCS. Istraživanjem su obuhva eni bolesnici sa Parkinsonovom boleš u (PB) koji su se le ili u periodu od 2010 do 2012 godine. Analiziranje efekata dva protokola strukturisanim rehabilitacionim programom i rTMS posmatrano je odvojeno kako bi se dobili jasniji inicijalni rezultati. Navedeni su opšti, a potom i specifi ni kriterijumi za uklju ivanje i isklju ivanje bolesnika, kao i kontrolnih ispitanika za svaki od definisanih aspekata

istraživanja. U metodologiji i priložima je veoma precizno opisan postupak terapijskog intervenisanja strukturisanim rehabilitacionim postupkom i rTMS. Detaljno su obrazloženi postupci testiranja koji su obuhvatili kognitivne i mentalne aspekte, procenjivanje funkcionalnog statusa i mobilnosti u više modaliteta. Za ovu namenu korišteno je 15 specifičnih funkcionalnih skala koje su precizno navedene u metodi i prilogu. Poseban i veoma značajan deo u metodologiji je postupak analiziranja parametara hoda koje je vršeno je uz pomoć sistema merne trake za merenje parametara hoda (GAITRite® walkway system, CIR Systems, Havertown, PA), sa integrisanim softverom koji prikazuje temporalne i prostorne parametre hoda. U statističkoj obradi, navedene su parametrijske i neparametrijske statističke metode koje su korišćene za analizu razlika između podgrupama, kao i metode regresionih statističkih metoda za utvrđivanje analiza povezanosti analiziranih varijabli.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati. Koncept izlaganja rezultata dosledno prati definisane ciljeve istraživanja, odnosno rezultati su prikazani u 2 izdvojene celine uz prikaz na 36 tabela i 16 grafikona.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, jer prati koncept definisanih ciljeva i dobijenih rezultata uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci u 34 taksativne tabele sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 299 referenci, i pored relevantne literature stranih autora, odlikuje se značajnim brojem citata domaćih autora, uključujući i autocitate.

U odeljku **Prilozi** prikazani su upitnici i korišćene skale za ispitivanje demografskih i kliničkih parametara, detaljan protokol strukturisanog rehabilitacionog tretmana i procedura za rTMS aplikovanje.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da intenzivni strukturisani rehabilitacioni tretman dovodi do značajnih poboljšanja psihičkih, kognitivnih funkcija, mobilnosti i najvažnijih parametara hoda. Strukturisani rehabilitacioni program je doveo do poboljšanja egzekutivnih funkcija, procenjenih FAB testom, poboljšanja kognitivnih funkcija merenih revidiranom Adenbrukovom skalom ACE. Rehabilitacioni program je smanjen depresivnost, smanjen anksioznost mereno Hamiltonovom skalom, smanjen kliničke prisutnosti znakova apatije. Povećana je aksijalna mobilnost i smanjena rigidnost, a sa druge strane evidentirano je snažno poboljšanje balansa, mobilnosti i transfera bolesnika sa PB, kao posledica strukturisane rehabilitacije. Međutim nije evidentiran značajan efekat rehabilitacije na uсталost frizinga. Analizom uticaja rehabilitacije na bazi ni hod evidentirano je povećanje dužine koraka i skraćivanje trajanja faze oslonca na obe noge DST. U hodu sa motornim zadatkom evidentirano je povećanje dužine koraka SL i skraćivanje DST faze. Smanjen je značajno varijabilitet u fazi zamaha, CVST, U eksperimentalnim uslovima ispitivanja hoda sa kognitivnim zadatkom evidentirano je statistički značajno skraćivanje trajanja ciklusa hoda CT; povećanje dužine koraka SL i skraćivanje DST faze. Značajno je smanjena varijabilnost hoda sa kognitivnim zadatkom, smanjena je varijabilnost dužine koraka CV SL, vremena trajanja zamaha jednom nogom CV ST, i varijabilnost vremena trajanja faze oslonca na obe noge CV DST. U hodu sa dvostrukim kombinovanim zadatkom evidentirano je značajno skraćivanje trajanja ciklusa hoda CT, povećanje dužine koraka SL i skraćivanje DST faze. U hodu sa dvostrukim kombinovanim zadatkom značajno je smanjena varijabilnost u pogledu varijacije dužine koraka, varijacije vremena trajanja zamaha jednom nogom CV ST, varijacije vremena trajanja faze oslonca na obe noge CV DST. Sve nevedene promene su indikatori snažnog efekta rehabilitacije na poboljšanje funkcije hoda. U drugoj ispitivanoj grupi Nakon rTMS tretmana došlo je do značajnog kognitivnog poboljšanja mereno ACE skorom i smanjenjem anksioznosti. Poboljšani su balans i hod ispitivan Tinettijskom skalom za procenu balansa i hoda.

Ispoljavanje frizinga je po svim mernim instrumentima statistički značajno smanjeno nakon rTMS što je jedna od glavnih razlika efekata rTMS u odnosu na rehabilitaciju. Analizom parametara hoda evidentirano je značajno povećanje dužine koraka SL u hodu sa motornim zadatkom, hodu sa kognitivnim zadatkom, hodu sa dvostrukim zadatkom, posle rTMS protokola. Faza duplog oslonca DST je značajno smanjena nakon tretmana u bazi nom hodu i hodu sa dvostrukim zadatkom. Smanjena je varijabilnost hoda kroz smanjenje varijacije faze zamaha u bazi nom hodu CV ST i varijacije dužine koraka CV SL hoda sa motornim zadatkom. Analizom svih parametara hoda 7 dana nakon završetka rTMS konstatovano je da su se svi efekti rTMS na hod bolesnika od PB povukli, izgubila se statistička značajnost. Sve navedene promene su pozatelji poboljšanog hoda, ali u slučaju rTMS ti efekti se brzo povlače nakon prekida rTMS tretmanom.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U skladu sa Keusovim vodičem za fizioterapiju PB (Keus i sar, Mov Disord 2007) studija je uzela u obzir kompleksnost i variranje kliničke ekspresije i dinamike same bolesti, kao i uticaje okruženja, potrebe bolesnika u dnevnom funkcionisanju, objedinila pojedinačne terapijske strategije i ciljeve u rehabilitaciji bolesnika sa PB, u jednu strukturisanu celinu i sveobuhvatnu rehabilitacionu strategiju.

Bazirana na preporuci Cochrane meta analize iz 2012 godine, u kojoj je u zaključku iskazana potreba za definisanjem najbolje” rehabilitacione prakse”, istraživanje je fundirano upravo ka individualnom pristupu bolesniku, koji ima fleksibilnu komponentu doziranja treninga u zavisnosti od progresije funkcionalnog stanja bolesnika. Nema mnogo podataka o efektima strukturisanog rehabilitacionog protokola sa velikom dozom individualnog pristupa na bolesnicima sa PB. Uticaj sistematično koncipiranog fizikalnog tretmana na hod kod bolesnika sa PB merenjem varijabiliteta uz standardne parametre CT,SL,ST,DS koji su i sami po sebi novitet u proučavanju gotovo da i nije ispitivan. Izuzetak je Ayan-ova studija iz 2014. godine (Ayań et al. Gait & Posture 2014) U studiji je učestvovalo ukupno 25 ispitanika koji su bili raspodeljeni u dve grupe, jednoj je bio primenjen klasični fizikalni tretman sa vežbama

koordinacije, balansa, vežbama fleksibilnosti i aerobne vežbe niskog intenziteta, a drugoj grupi dodat jedan termin sa vežbama u vodi niskog intenziteta. Vežbe su aplikovane 2 puta u nedelji, a protokol je trajao tokom 16 nedelja. U obe grupe je došlo do povećanja dužine koraka i smanjenja varijabiliteta u dvostrukoj fazi oslonca DST. Interesantno je da je do povećanja brzine hoda došlo samo u grupi koja nije vežbala u vodi. Mora se spomenuti da je i uzorak ispitanika mali za definitivne tvrdnje. U uzorku iz studije iz teze od 23 bolesnika u ispitivanju promena bazi nog hoda nakon strukturisane rehabilitacije dobijeni su isti rezultati povećanja SL o smanjenje DST, a bolesnici su testirani i u uslovima povećanih motoričkih i kognitivnih zahteva, a u tim uslovima rehabilitacioni program je čini se delovao još jače, jer je kroz sve modove hoda sa povećanim zahtevom gotovo smanjivao sve varijabilite.

Postoje i farmakološki tretman uglavnom ne daje zadovoljavajuće efekte na nemotorne poremećaje kod bolesnika sa PB. Iz tog razloga jedan od postavljenih ciljeva je i efekat strukturisanog programa na kognitivne ali i psihičke funkcije, gde se pokazalo da rehabilitacioni program deluje vrlo povoljno.

U jednoj od malobrojnih studija koja ispituje vezu poremećaja frontalnog režnja i parametara hoda, (Sohmiya et al, Geriatr Gerontol Int 2013) pokazano je da je veći FAB skor u vezi sa povećanjem dužine koraka i povećanjem brzine hoda, što je dobijeno u studiji i evidentirano je poboljšanje egzekutivnih funkcija.

Druga paralela je vezana za pretpostavku da poremećene kognitivne funkcije ali i ispoljavanje depresije pogoršavaju hod i povećavaju njegov varijabilitet. U istraživanju u delu sa strukturisanom rehabilitacijom su dobijeni su veoma povoljni rezultati po pitanju uticaja na depresiju, apatiju i anksioznost, a istovremeno je uticala veoma povoljno na glavne parametre hoda kao i na varijabilnost u hodu, komponentu koja najviše doprinosi padu. U tom smislu se može integrativno posmatrati delovanje intenzivnog rehabilitacionog programa na nemotorne i motorne simptome kod bolesnika sa PB, uključujući i složenu funkciju hoda, kao veoma povoljno. U malobrojnim studijama koje su provalile uticaj depresije na karakteristike hoda i parametre ciklusa hoda, depresivni simptomi se dovode u vezu sa mogućim poremećajima generisanja motoričkih obrazaca hoda. U studiji Lemkea i saradnika izneto je da se prostorno

vremenski obrazac hoda depresivnih bolesnika i zdravih ispitanika suštinski razlikuju i to u pogledu smanjenja brzine hoda, skraćenja dužine koraka, dužeg trajanja faze dvostrukog oslanjanja, povećanja dužine trajanja ciklusa hoda (Lemke MR, Psychiatr Res. 2000)

Kao i za većinu nemotornih simptoma, broj referentnih istraživanja je veoma oskudan. Većina tih studija koje su ispitivale uticaj rehabilitacionih programa na PB zaključuje da rehabilitacija nije dovela do poboljšanja depresivnih simptoma kod bolesnika sa PB.

Rezultati ove studije podržavaju pilot studiju Parka i saradnika iz 2014. godine gde je pokazano da rehabilitacioni program kome je osnova vežbanje sa intenzitetom i dinamikom od 1 sat 3 dana/nedeljno trajanja 24 ili 48 nedelja može imati povoljne efekte na depresiju kod bolesnika sa PB (Park A i sar., Parkinsonism Relat Disord. 2014). U studiji je rehabilitacioni program je bio kraći ali intenzivniji 1 sat, 6 dana/nedeljno u trajanju 3 nedelje

Razlika ove i Parkove studije u odnosu na prethodne u kojima se nije ispoljio povoljan efekat na depresivne simptome kod bolesnika sa PB je jači intenzitet treninga.

Ako uporedimo podatke iz do sada objavljenih 9 studija koje su analizirale uticaj fizioterapije na globalnu mobilnost, možemo zaključiti da ova studija potvrđuje rezultate metanalize iz 2013 godine koja je zaključila da fizioterapija povoljno deluje na opštu mobilnost bolesnika (Tomlinson CL i sar., Cochrane Database Syst Rev. 2013). U metodološki vrlo rigoroznoj Cochrane metanalizi iz 2013 godine prethodno naznačenoj, navodi se da je poboljšanje u pogledu frizinga granično signifikantno, ali da rezultat analize zbog malog broja studija treba da se uzme sa oprezom. U 4 studije sa 289 ispitanika (vežbanjem, primena vodiča, terapijski ples) za FOGQ dobijena granična statistička značajnost odnosno da je fizioterapija povoljno delovala na frizing sa prosečnim poboljšanjem u oceni od 1.4 poena, u ovoj studiji je dobijeno poboljšanje nakon rehabilitacije od 0.9 poena i $p=0.090$, ali nedovoljno značajno.

Strukturisani rehabilitacioni program je nesumnjivo uticao veoma povoljno na hod u svim zadatim modovima hoda, od bazičnog preko motoričkog, kognitivnog do dvostrukog, opšti je utisak da je delovao najjače upravo u situacijama gde je kognitivno opterećenje bilo veće, što je nova informacija koja zaslužuje dalje analiziranje.

U svim ispitivanim modovima hoda nakon strukturisane rehabilitacije dobili povećanje dužine koraka SL i skraćivanje faze duplog oslanjanja DS, što su indikatori koji idu u prilog

poboljšanju funkcije hoda, upravo suprotan trend od onoga u parkinsonom hodu kada je evidentno skraćenje SL i povećanje DST. Cochrane meta analiza iz 2013. godine je po pitanju hoda iznela zaključak da je sigurno značajno u povećana distanca tokom izvođenja šesto minutnog testa hoda (6 studija, 4 fizioterapeutske intervencije), od standardnih parametara hoda izneta je potvrda samo da je značajno povećana brzina hoda (814 ispitanika sa PB, 15 studija, 6 fizioterapeutskih intervencija). Za dužinu koraka nije bilo statistički značajnog povećanja. Varijabilnost hoda nije ni uzeta u analizu, verovatno zbog nedostupnim informacijama malog broja studija, odnosno malog broja ispitanika u dosadašnjim ispitivanjima i mogućih metodološki neispunjenih kriterijuma za Cochrane meta analizu. U tom smislu studija iz disertacije će pružiti nove značajne informacije koje mogu biti od koristi u analizi efekata treninga na parametre hoda u PB.

U studiji Wassoma i saradnika ispitivan je uticaj Qigong vežbanja na bazi an hod i kvalitet spavanja kod ispitanika sa PB. Dobijeni su rezultati koji su saglasni sa rezultatima iz teze, a ova studija je jedna od malobrojnih gde je ispitivana varijabilnost hoda. Naime rezultat ove studije je povećanje dužine koraka, skraćenje DST faze i povećanje brzine hoda, i smanjenje varijabilnosti ST. U istraživanju iz teze je takođe dobijeno smanjenje varijabilnosti ST u bazi an hodu ali nesignifikantno. Limit gore navedene studije je i mali uzorak od 7 bolesnika (Wassom D i sar. Int J Neurosci. 2014)

U Ariasovoj studiji iz 2010, u 10 dnevnom protokolu nisko frekventnom rTMS testiran je efekat tretmana na 9 bolesnika sa PB, sa slepom probom sham rTMS, takođe 9 ispitanika. Nije nađena bilo kakva značajna promena u parametrima hoda, bilo je značajnog uticaja na totalni UPDRS, u ON i OFF stanju (Arias O i sar, Mov Disord 2010). Slični rTMS parametri su korišteni i u istraživanju ali je stimulirana suplementarna motorna area SMA.

Prema dostupnim podacima samo jedna rTMS studija je ispitivala frizing, i mobilnost putem TUG testa. Protokol sličan studiji iz istraživanja iz teze, donekle se može uporediti jer je frekvencija rTMS ista visokofrekvena rTMS od 10Hz, ali na lokaciji M1 i dorsolateralnom prefrontalnom korteksu (DLPFC), doveo je do poboljšanja mobilnosti i FOGa (Lee S i sar

Restor Neurol Neurosci 2014). U istraživanju je stimulirana SMA a dobijeni povoljni rezultati, smanjena u estalist frizinga što je veoma zna ajan rezultat studije.

Hamadina duplo slepa kontrolisana studija iznosi kao rezultat povoljno terapijsko dejstvo visokofrekventne rTMS SMA na bradikineziju kod bolesnika sa PB , što je u saglasnosti sa rezultatima iz disertacije (Hamada i J Neurol Sci. 2009)

Mnoštvo kontroverznih rezultata definisalo je problem varijabilnosti rTMS parametara, kao što su broj frekvenca, isporu enih impulsa, intenzitet stimulacije, broj sesija i dinamika sesija, ali i karakteristike pacijenata kao što su stadijum bolesti i upotreba razli itih lekova.

Najnovija meta analiza iz 2015. godine potvr uje da rTMS ima povoljne efekte na motoriku kod bolesnika sa PB (Chou YH i sar, JAMA Neurol. 2015) što je u korelaciji sa pozitivnim efektima rTMS na hod koji je dobijen u studiji.

Pove anje dužine koraka koje je dobijeno i grupi ispitanika sa rehabilitacijom i u grupi sa RTMS, je vrlo indikativno, ide u prilog povoljnom delovanju obe intervencije, jer se dužina koraka smatra klju nim parametrom hoda kojim se meri progresija PB (Roiz, R. i sar. Arq Neuropsiquiatr, 2010)

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

1. **Graji M**, Stankovi I, Radovanovi S, Kosti V. Gait in drug naïve patients with de novo Parkinson's disease--altered but symmetric. Neurol Res. 2015 Aug;37(8):712-6.
IF-1.439, M23

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija “Uticaj strukturisanog tretmana na parametre hoda u rehabilitaciji obolelih od Parkinsonove bolesti” dr Mirka Grajića je originalni naučni doprinos u razumevanju tretiranja poremećaja hoda kod bolesnika sa PB. Praktičan značaj istraživanja ogleda se u rezultatima koji ukazuju da strukturisani rehabilitacionog tretman sa visokim stepenom individualnosti, može biti efikasan u tretiranju motornih i nemotornih poremećaja kod bolesnika sa pB, sa posebnim akcentom na povoljne efekte na funkcionalnost hoda. Studija je među malobrojnim koja je istražila i ukazala na osnovu rezultata moguće međusobne veze između motornih i nemotornih oštećenja i konsekvence na hod, te uloge rehabilitacije i rTMS u tretiranju istih. U dvokanalnom istraživanju ispitane su i mogućnosti rTMS stimulacije visoke frekvence na SMA i uočeni su benefiti na parametre hoda koji se brzo povlače nakon prekida tretmana. Studija predstavlja dobru osnovu za dalja istraživanja uticaja rehabilitacije, fizičke aktivnosti generalno na hod kod bolesnika sa PB, kao i za dalje ispitivanje uloge i odabira najoptimalnijih parametara rTMS tretmana.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci, a sama studija je samo deo prikazanog naučnog materijala tima čiji je dr Mirko Grajić deo.

Na osnovu svega navedenog komisija predlaže Naučnom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Mirka Grajića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 07.09.2015.

Članovi Komisije:

Prof. dr Marina Svetel

Prof. dr Milica Lazović

Akademik Prof. dr Dejan Popović

Mentor:

Akademik Prof. dr Vladimir S. Kostić
