

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.07.2018. godine, broj 5940/17-RČ, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uticaj vestibularne stimulacije galvanskom strujom na spasticitet mišića donjih ekstremiteta kod pacijenata sa lezijom kičmene moždine“

kandidata dr Radoja Čobeljića, zaposlenog u Klinici za rehabilitaciju "Dr M. Zotović" u Beogradu. Mentor je Prof. dr Ivana Petronić Marković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Ljubica Konstantinović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Dragana Lavrnić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. N.Sar dr Dejan Nikolić, Medicinski fakultet u Beogradu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Radoja Čobeljića napisana je na ukupno 90 strana i podeljena je na sledeća pogavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 33 tabele, 8 grafikona i 10 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je detaljno objašnjena definicija, klinička slika i patofiziologija spasticiteta kod pacijenata sa lezijom kičmene moždine. Takođe su prikazane aktuelene terapijske opcije za lečenje spasticiteta. Dalje je detaljno objašnjen uticaj galvanske stimulacije vestibularisa na aktivnost spinalnih krugova lumbosakralne kičme i smanjenje tonusa na strani anode. Na

kraju uvoda, shodno aktuelnoj literaturi, ukazano je na značaj rezidualne descedentne vestibulospinalne aktivnosti na procese regeneracije i reparacije lezije kičmene moždine.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od procene očuvanosti descedentnih vestibulospinalnih puteva ispod nivoa lezije kod pacijenata sa različitim oštećenjima kičmene moždine, ispitivanja efekata vestibularne stimulacije anodnom galvanskom strujom na intenzitet i trajanje promene spasticiteta muskulature u donjim ekstremitetima kod pacijenata sa lezijom kičmene moždine kao i ispitivanje povezanosti dve metode (Ashworth-ove skale i Watenbergovog Pendulum testa) za preciznu kvantifikaciju spazma u donjim ekstremitetima.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o kohortnom tipu studije. Merenja su sprovedena na Klinici za rehabilitaciju “Dr Miroslav Zotović” u Beogradu. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pismeni pristanak pre uključivanja u studiju. Studija je sprovedena saglasno Helsinškoj deklaraciji, u skladu sa etičkim standardima i u skladu sa nacionalnim i internacionalnim smernicama. Detaljno su opisani kriterijumi za uključenje i isključenje u studiju. Takođe su prikazani instrumenti za galvansku stimulaciju kao i metod za kliničku procenu i aparatura za merenje spasticiteta. Merenja su sprovedena sa lažnom i stvarnom galvanskom stimulacijom neposredno pre, posle, nakon 5 i 30min.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

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

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 123 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Merenjem spasticiteta pomoću modifikovane Ašvort skale, ova studija, pokazala je da anodna galvanska struja umanjuje spasticitet naglo, odmah nakon stimulacije. Smanjenje je bilo veće u odnosu na lažnu stimulaciju i održavalo se do kraja testa. Razlika u smanjenju spasticiteta između lažne i stvarne galvanske stimulacije bila je statistički značajna. Parametri Pendulum testa koji se odnose na amplitudu zamaha kao što su relaksioni indeks, amplituda prvog zamaha i broj oscilacija ukazali su na smanjenje spasticiteta nakon stimulacije, ali nije postojala statistički značajna razlika u smanjenju između lažne i anodne galvanske stimulacije. Nešto veću osetljivost pokazali su parametri Pendulu testa koji su pratili ugaonu

brzinu a naorčito parametar minimalne ugaone brzne, gde je postojala statistički značajna razlika između lažne i anodne galvanske stimulacije. Analiziranjem stepena kompletnosti lezije kičmene moždine prema ASIA standardima pokazano je da nije postojala statistički značajna rezlika u smanjenju spasticiteta između lažne i anodne galvanske stimulacije kod ispitanika sa AIS-A, AIS-B i AIS-C lezijama. U studiji su prikazane i vizuelne promene inetziteta i karakteristike spasticiteta putem krive goniograma. Smanjenje spasticiteta prikazano je promenom toničnog u fazičan goniogram i povećanjem broja oscilacija. Studija je konstaovala da su ispitanici galvansku stimulaciju osećali kao umereno jaku. Takođe je pokazano da su ispitanici subjektivno imali utisak smanjenja spasticiteta koje se održavao nekoliko časova.

C) Uperedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Ova studija je pokazala da merenje i praćenje spasticiteta nije uvek jednostavno. Karakteristike spasticiteta su nekonzistentne zbog njegove kompleksne i multifaktorne prirode i zato rezultati merenja pokazuju visok nivo varijabilnosti kao što je utvrđeno i u drugim studijama (Bajd i Vodovnik 1984, Syczewska M i saradnici, 2009). Rezultati sitraživanja ukazuju da i samo ponavljanje merenja, tokom testa, utiče na smanjenje spasticiteta. Protokol ispitivanja predviđao je da se istežanje m. quadricepsa ponavlja ukupno 16 puta u periodu od 30 min tokom jednog ispitivanja. Kod pojedinih ispitanika, posle lažne stimulacije, smanjenje spasticiteta je registrovano na kraju testa, i bilo je manjeg intenziteta. Hagbarth i sardnici. 1985 su pokazali da ponavljano rastežanje mišića može da dovede do smanjenja amplitude refleksa na istežanje usled mehaničkih promena u strukturi mišića i da ti mehanički faktori utiču na smanjenje jačine otpora pri proceni spasticiteta.

Smanjenje spasticiteta nakon anodne galvanske stimulacije koje je registrovano pomoću modifikovane Ašvort skale, bilo je naglo,odmah nakon stimulacije i bilo je statistički značajno. Dobijeni rezultati su u skladu sa radovima Iles i Pisini iz 1992 koji su dokazali pojavu hipotonije posturalne muskulature na strani anode. Uticaja vestibularnog sistema na spinalne mehanizme ispitivao je Liechti sa saradnicima 2008. Oni smatraju da se vestibularni odgovori nakon galvanske stimulacije sprovode spinalnim putevima koji se sastoje iz vestibulo, retikulo i kortikospinalnog trakta.

Istraživanjem je uvrđeno da su efekati galvanske stimulacije vetsibularisa bili prisutni kod ispitanika sa različitim stepenom oštećenja kičmene moždine. Očuvanost vestibulospinalnih uticaja ispod nivoa lezije kičmene moždine objašnjavaju istraživanja koja ukazuju da različit broj intaknih nervnih vlakana retikulospinalnog, propriospinalnog i vestibulospinalnog trakta

moгу premostiti leziju kičmene moždine i u zavisnosti od broja intaknih vlakana može se registrovati različit stepen aktivnosti ispod klinički kompletnih lezija k.m.. Postoje značajni anatomske dokazi o postojanju kontinuiteta malog broja aksona koji preživljavaju povredu i bez prekida prolaze kroz leziju. Dimitrijević M 1998 i Sherwood A i Dimitrijević M 1992 su testirali refleksnu aktivnosti kičmene moždine kod pacijenata sa kompletnom lezijom i pružili su dokaze za postojanje subkliničkog moždanog uticaja.

U istraživanju ispitanici sa inkompletnom AIS-C lezijom imali su statistički značajno smanjenje spasticiteta ($p < 0,001$) nakon anodne galvanske stimulacije. Ovakvi nalazi su u skladu sa nalazima iz literature u kojima je potvrđen očuvanost vestibulospinalnih uticaja kod motorno inkompletnih lezija kičmene moždine. Wydenkeller i saradnici 2006 utvrdili su očuvanost vestibulospinalnih puteva nakon galvanske stimulacije kod pacijenata sa inkompletnom AIS-D lezijom k.m. Malo kasnije Liechti et al 2008 konstatovali su produženu latencu EMG odgovora nakon galvanske stimulacije, kod pacijenata sa inkompletnom ASIA-D lezijom.

Međutim, ima malo objavljenih radova koji opisuju očuvanost vestibulospinalnih puteva kod pacijenata sa kompletnom lezijom kičmene moždine. Ispitivanje integriteta vestibulospinalnih puteva kod 16 motorno kompletnih AIS-A pacijenata, prvi su objavili Squair J saradnicil 2016. godine. Registrovali su prisustvo vestibulospinalnih miogenih potencijala u mišićima ispod nivoa lezije kod AIS-A lezija. Za izazivanje miogenih potencijala koristili su tonove visokog intenziteta kratkog trajanja koji stimulišu samo mali deo vestibularnog aparata (saccule). Oni su uspeli da snime miogene potencijale kod 2 motorno kompletna ispitanika. U ovoj studiji korišćena je galvanska struja koja jače pobuđuje vestibularni aparat i time angažuje veći broj vlakana vestibulospinalnog trakta od zvučne stimulacije. Zato je u ispitivanju veći broj pacijenata sa kompletnom AIS-A lezijom kičmene moždine. reagovao smanjenjem spasticiteta nakon anodne galvanske stimulacije vestibularisa.

Iz literature je poznato da parametar Pendulum testa, relaksacioni indeks, pokazuje vremenski zavisnu promenljivost kod pojedinih pacijenata što su opisali Bajd i Vodovnik 1984; Le Cavorzin i saradnici 2001, 2002; Syczewska M i saradnici 2009. Sličnu promenljivost pri merenju spasticiteta pomoću relaksacionog indeksa uočeni su kod pojedinih ispitanika u ovoj studiji. Vremenska varijabilnost relaksacionog indeksa umanjena je tako što su merenja sa lažnom i stvarnom galvanskom stimulacijom obavljena u jednom danu kod istog ispitanika.

U istraživanju konstatovano je da je parametar, amplituda prvog zamaha, bio manje osetljiv na efekte galvanske stimulacije. Iz literature Bajd i Vodovnik još 1984 navode da ovaj

parametar može da bude nepouzdan i da njegove vrednosti mogu da se nalaze u normalnom opsegu čak i kada je prisutan jasno uočljiv spasticitet. Sledeći parametar Pendulum testa, broj oscilacija, u istraživanju, reagovao je na galvansku stimulaciju, povećanjem broja oscilacija, ali promene nisu bile statistički značajne. Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa nalazima Nordmark E i Anderson G iz 2002 koji su koristili pendulum test za kvatifikaciju spasticiteta kod dece sa cerebralnom paralizom. Oni su ukazali da je broj oscilacija obrnuto proporcionalan jačini spasticiteta, tj. broj oscilacija se smanjuje kod jačeg a povećava kod manjeg spasticiteta.

Korelacija između modifikovane Ašvort skale i drugih kliničkih i biomehaničkih merenja uglavnom su niske kako su zaključili Baunsgaard C i saradnici 2016. Ovim istraživanjem je takođe potvrđeno da postoji razlika u osetljivosti između merenja spasticiteta pomoću modifikovane Ašvort skale i Pendulum testa.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Čobeljić R, Miljković N, Ribarić-Jankes K, Švirtlih L. A paradigm of galvanic vestibular stimulation diminishes the soleus muscle H-reflex in healthy volunteers. *Spinal cord* 2016; 54: 150-153.

Čobeljić R, Ribarić K, Aleksić A, Popović D, Popović-Maneski L, Švirtlih L. Does the Galvanic Stimulation of the Vestibulospinal Tract Decreases the Spasticity in Patients with Complete Spinal Cord Lesion? *International Journal of Rehabilitation Research* 2018

Ribarić-Jankes K, Čobeljić R, Svetl M, Pešić B. Vestibular function after spinal cord injury: preliminary results. *Spinal Cord* 2009; 47: 401-404.

Ribaric-Jankes K, Čobeljić R, Švirtlih L. The influence of unipolar galvanic vestibular stimulation on lower limb spasticity in spinal cord injured patients. In: J. Zidar (ed), *Proceedings of International Symposium on Spinal Cord Motor Control: "From Denervated Muscle to Neurocontrol"*; 7-9 September 2006; Ljubljana, Society of Clinical Neurophysiology, Ljubljana, Slovenia, p.101.

Popović- Maneski L, Aleksić A, Metani A, Bergeron V, Čobeljić R, Popović D. Assessment of Spasticity by a Pendulum Test in SCI Patients Who Exercise FES Cycling or Receive Only Conventional Therapy. *IEEE: Transaction on neural system and rehabilitation engineering*.2018; 26: 181-187.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Uticaj vestibularne stimulacije galvanskom strujom na spasticitet mišića donjih ekstremiteta kod pacijenata sa lezijom kičmene moždine**“ dr Radivoja Čobeljića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju

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.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Radoja Čobeljića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 26.04.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Ljubica Konstantinović, predsednik

Prof. dr Dragana Lavrnić

N.Sar dr Dejan Nikolić

Mentor:

Prof. dr Ivana Petronić Marković
