

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Mirko M. Grajić

UTICAJ STRUKTURISANOG TRETMANA NA
PARAMETRE HODA U REHABILITACIJI
OBOLELIH OD PARKINSONOVE BOLESTI

Doktorska Disertacija

Beograd, 2015.godine

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Mirko M. Grajić

**INFLUENCE OF STRUCTURED TREATMENT ON
GAIT PARAMETERS IN REHABILITATION PATIENTS
WITH PARKINSON'S DISEASE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2015.godine

MENTOR:

Akademik Prof. dr Vladimir S. Kostić, redovni profesor na katedri neurologije Medicinskog fakulteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

Prof. dr Marina Svetel, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof. dr Milica Lazović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Akademik Prof. dr Dejan Popović, redovni profesor Elektrotehničkog fakulteta u Beogradu

Zahvaljujem mom mentoru Profesoru Vladimiru Kostiću na liderstvu, strpljenju, prijateljstvu, mogućnostima koje mi je pružio i uvođenju u intrigantan svet neuronauke. Ovih pet godina imao sam osećaj privilegije i zadovoljstva, da radim pravu stvar u kreativnom okruženju tima koji je Profesor sastavio.

Iskreno se zahvaljujem Prof. dr Marini Svetel, Prof. dr Milici Lazović, Prof. dr Dejanu Popoviću na stručnoj pomoći i podršci koju su mi pružili.

Zahvaljujem se timu laboratorije za hod Klinike za neurologiju KCS, svim članovima tima Klinike za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KCS

Zahvaljujem prijateljima koji su uvek uz mene i moja podrška.

*Mojoj majci Dragici i ocu Milošu,
Mojoj ljubavi i vernom drugu Žanini,
Posvećujem ovaj rad*

UTICAJ STRUKTURISANOG TRETMANA NA PARAMETRE HODA U REHABILITACIJI OBOLELIH OD PARKINSONOVE BOLESTI

REZIME

Cilj: Glavni rehabilitacioni cilj u tretmanu bolesnika sa Parkinsonovom bolešću je da se unapredi, očuva i uspori propadanje funkcije hoda, održavanje bezbednog hoda za vreme različitih motornih i kognitivnih zadataka. Cilj ovog istraživanja je bio da ispita da li individualizovani strukturisani rehabilitacioni postupak, usmeren na različite patofiziološke mehanizme u osnovi poremećaja hoda obolelih od Parkinsonove bolesti, nezavisno poboljšava parametre hoda u poređenju sa optimalizovanom antiparkinsonom terapijom. Cilj je bio i da se utvrdi na koje specifične parametre hoda i na koji način deluje strukturisani rehabilitacioni tretman. Poseban cilj istraživanja je bio se ispita, da li repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija suplementarne motorne areje moždane kore utiče na parametre hoda obolelih od Parkinsonove bolesti.

Metodologija: Istraživanje, u formi otvorene prospektivne kliničke studije sprovedeno je na Klinici za neurologiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Istraživanjem su obuhvaćeni bolesnici sa Parkinsonovom bolešću (PB) koji su se ambulantno ili hospitalno lečili u periodu od 2010 do 2012 godine. U studiju su bila uključena 43 bolesnika sa PB, koji su bili randomizovani u dve studijske grupe metodom slučajnih brojeva: a) Grupa I, koja je bila podvrgnuta strukturisanom rehabilitacionom protokolu u trajanju od 21 dana, u režimu 6 terapijskih seansi nedeljno, ukupno 16 sati efektivnog vežbanja; b) Grupa II, koja je bila podvrgnuta tretmanu repetitivne transkranijalne magnetne stimulacije (rTMS) frekvencom od 10 Hz iznad suplementarne motorne areje (SMA) u trajanju od 10 dana ukupno 400 TMS pulseva tokom 20 minuta /dnevno. U našoj studiji sa dva protokola strukturisanim rehabilitacionim programom i rTMS, analiziranje efekata rTMS smo posmatrali odvojeno kako bismo dobili jasnije inicijalne rezultate. Dijagnoza PB postavljena na osnovu kriterijuma Britanske Banke mozгова i od strane neurologa specijalizovanog za bolesti nevoljnih pokreta. Na ispitanicima obe grupe su sprovedena identična testiranja. Sva testiranja kliničkih parametara bolesti, kao i testiranje hoda, sprovedena su tokom „ON“ perioda, u najvećem broju slučajeva 2 sata nakon uzimanja prve

jutarnje doze L-dope. Bolesnici grupe I su testirani prvog dana, pre započinjanja strukturisanog rehabilitacionog protokola, i nakon završetka rehabilitacionog protokola koji je trajao 21. dan. Bolesnici grupe II (rTMS stimulacija) testirani su 1. dana, pre započinjanja protokola, nakon završetka protokola stimulacije koji je trajao 10 dana i 21. dana od početnog testiranja. Težina PB procenjena na osnovu Unificirane skale za ocenjivanje PB (UPDRS). Stadijum bolesti je određen na osnovu skale Hoehnove i Yahra, a kognitivni status pacijenata procenjen je pored osnovne Mini-Mental skale (MMS) i revidiranom Adenbrukovom skalom za procenu kognitivnih funkcija. Testiranje egzekutivnih funkcija vršeno je pomoću intervjua za procenu egzekutivnih funkcija (EXIT 25) i baterije za testiranje funkcija frontalnog režnja (FAB). Psihički status je procenjivan na osnovu Hamiltonove skale depresivnosti (HDRS) i Hamiltonove skale anksioznosti (HARS). Evaluiran je rehabilitacioni progres i funkcionalnost bolesnika. Vršena su merenja stepena mišićnog tonusa pomoću modifikovane Ashwortove skale, obima pokreta kičmenog stuba inklinometrom i goniometrom. Procenjivan je balans i hod uz pomoć Tinettijske (Tinetti) skale za procenu balansa i hoda, a mobilnost i transfer bolesnika iz sedećeg položaja u hod, „Timed Up and Go“ testom (TUG). Učestalost padova tokom uobičajenih dnevnih aktivnosti procenjivana je pomoću Modifikovane skale za učestalost padova „Modified Falls Efficacy Scale”, motorni blok, frizing ispitivan je upitnikom za procenu frizinga tokom hoda „Freezing of Gait Questionnaire”. Za ispitivanje motornog oštećenja i evaluaciju rehabilitacionog programa kod bolesnika od PB korišćen je test „Global Mobility Task“. Merenje i analiza parametara hoda 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. Analizirani parametri bili su trajanje ciklusa hoda (CT), dužina koraka (SL), vreme trajanja oslonca na obe noge (DST), vreme trajanja zamaha jednom nogom (ST), kao i koeficijenti varijacije ova četiri parametara (CV). U obradi podataka korišćene su metode deskriptivne statistike, metode analitičke statistike, Studentov T test, Mann-Whitney test, Wilkoxson-ov test, Hi kvadrat test, Fišerov test i jednofaktorska analiza varijanse, Kruskal-Wallis analiza varijanse i analiza varijanse za ponovljena merenja.

Rezultati. U studiju je u grupi sa protokolom strukturisane rehabilitacije bilo uključeno 23 bolesnika sa PB, 18 muškaraca i 5 žena, prosečne starosti 59.3 ± 8.9 godina, bolest je prosečno trajala 7.8 ± 3.8 godine, a u grupi ispitanika sa repetitivnom transkranijalnom stimulacijom bilo

je uključeno 20 bolesnika, 14 muškaraca i 6 žena prosečne starosti 67.3 ± 8.0 godina, bolest je prosečno trajala 8.0 ± 4.3 godine.

Strukturisani rehabilitacioni program je doveo do poboljšanja egzekutivnih funkcija, FAB ($p=0.008$), a uticao je na poboljšanje kognitivnih funkcija merenih revidiranom Adenbrukovom skalom ACE ($p=0.001$). Evidentirano je visoko statistički značajno poboljšanje indikatora depresivnosti, nakon rehabilitacionog programa, HDRS ($p=0.000$) i smanjenje anksioznosti mereno Hamiltonovom skalom HARS ($p=0.039$), kao i statistički značajno smanjenje kliničke prisutnosti znakova apatije, ($p=0.044$). Izmereno je statistički značajno povećanje aksijalne rotacije u kičmenom stubu i smanjenje rigidnosti ($p=0.001$). Rezultati su pokazali da je nakon rehabilitacije došlo do značajnog poboljšanja balansa ($p=0.001$), mobilnosti i transfera TUG ($p=0.001$). Strukturisani rehabilitacioni protokol nije imao značajan efekat na učestalost pojave motornog bloka. Analizom uticaja rehabilitacije na bazični hod evidentirano je povećanje dužine koraka Stride Length (SL), ($p=0.000$) i skraćanje trajanja faze oslonca na obe noge DST, ($p=0.002$). U hodu sa motornim zadatkom evidentirano je povećanje dužine koraka SL ($p=0.000$), i skraćanje DST faze ($p=0.003$). Smanjen je značajno varijabilitet u fazi zamaha, CVST, ($p=0.026$). U eksperimentalnim uslovima ispitivanja hoda sa kognitivnim zadatkom evidentirano je statistički značajno skraćanje trajanja ciklusa hoda CT, ($p=0.032$); povećanje dužine koraka SL, ($p=0.000$) i skraćanje DST faze, ($p=0.003$). Analizom varijabilnosti hoda sa kognitivnim zadatkom u posmatranim koeficijentima varijacije konstatovali smo statistički značajno smanjenje varijabilnosti dužine koraka CV SL, ($p=0.000$); smanjenje varijabilnosti vremena trajanja zamaha jednom nogom CV ST, ($p=0.000$) i smanjenje varijabilnosti vremena trajanja faze oslonca na obe noge CV DST, ($p=0.030$). U hodu sa dvostrukim kombinovanim zadatkom evidentirano je značajno skraćanje trajanja ciklusa hoda CT ($p=0.004$), povećanje dužine koraka SL ($p=0.004$) i skraćanje DST faze ($p=0.000$). Analizom varijabilnosti hoda sa dvostrukim kombinovanim zadatkom dobili smo statistički značajno smanjenje varijabilnosti u pogledu varijacije dužine koraka CV SL, ($p=0.002$), varijacije vremena trajanja zamaha jednom nogom CV ST, ($p=0.000$), varijacije vremena trajanja faze oslonca na obe noge CV DST ($p=0.011$). Nakon rTMS tretmana došlo je do statistički značajnog kognitivnog poboljšanja mereno ACE skorom, ($p=0.027$) i smanjenja anksioznosti HARS ($p=0.001$). Posmatranjem ukupnih rezultata Tinettijske skale za procenu balansa i hoda TiBaGE, konstatujemo visoko statistički značajno poboljšanje ($p=0.007$). Ispoljavanje frizinga je po svim mernim instrumentima statistički

značajno smanjeno nakon rTMS, ukupni skor ($p=0.006$). Analizom hoda uočili smo statistički značajno povećanje dužine koraka SL u hodu sa motornim zadatkom ($p=0.006$), hodu sa kognitivnim zadatkom ($p=0.031$), modalitetu sa dvostrukim zadatkom ($p=0.004$), posle rTMS protokola u odnosu na vrednosti pre započinjanja tretmana rTMS. Faza duplog oslonca DST, statistički je značajno smanjena nakon tretmana u bazičnom hodu ($p=0.043$), u hodu sa dvostrukim zadatkom ($p=0.016$). Nakon rTMS smanjeni su statistički značajno koeficijenti varijacije vremena faze zamaha u bazičnom hodu CV ST ($p=0.007$), i koeficijent varijacije dužine koraka CV SL hoda sa motornim zadatkom ($p=0.044$). Analizom svih parametara hoda 7 dana nakon završetka rTMS konstatovali smo da su se svi efekti rTMS na hod bolesnika od PB povukli, izgubila se statistička značajnost.

Zaključak. Strukturisani rehabilitacioni tretman deluje izrazito povoljno na funkcionalnost, mobilnost i parametre hoda obolelih od Parkinsonove bolesti. U svim ispitivanim modalitetima hoda je dobijeno povećanje dužine koraka SL i skraćenje faze duplog oslanjanja DS, što su indikatori koji idu u prilog poboljšanju funkcije hoda, upravo suprotno od procesa koji se dešavaju sa progresijom PB. Varijabilitet se najviše smanjio u hodu sa povećanim kognitivnim zadacima, upravo u najkompleksnijem obliku hoda, a najveće ubrzanje hoda smo dobili u hodu sa kognitivnim i dvostrukim zadatkom. Strukturisani rehabilitacioni program delovao najizrazitije na hod sa povećanim kognitivnim zahtevima. Protokol rTMS povoljno je delovao na dužinu koraka i dvostruki oslonac, a slabije je delovao na varijabilnost u hodu, pri čemu nije došlo do ubrzanja hoda. Međutim svi povoljni efekti rTMS su se povukli nakon 7 dana. Rehabilitacija nije imala efekta na smanjenje ispoljavanja motornih blokova, dok se posle rTMS smanjila njihovu učestalost. I strukturisana rehabilitacija i rTMS su delovali povoljno u izvesnoj meri na nemotorne simptome PB.

Ključne reči: Parkinsonova bolest, strukturisana rehabilitacija, rTMS, parametri hoda

INFLUENCE OF STRUCTURED TREATMENT ON GAIT PARAMETERS IN REHABILITATION PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

ABSTRACT

Aim: The main rehabilitation aim in rehabilitation of patients with Parkinson's disease is advancing, keeping up and slowing down decline the gait function, keeping up walking safety during different motor and cognitive tasks. The aim of our study was to examine if individual structural rehabilitation treatment, directed to different pathophysiology mechanisms in the base of gait disorder of patients with Parkinson's disease (PD), independently making better the gait parameters in comparing to optimal antiparkinsonic therapy. The aim was to determine to which specific gait parameters and how structural rehabilitation treatment functioned. Specific aim of study was to examine, if repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of supplementary motor area of brain cortex influences to gait parameters to patients with Parkinson's disease.

Methodology: The examination in the form of open prospective clinical study was carried out at the Clinic for neurology at Clinical Center of Serbia in Belgrade. Researching were included the patients with Parkinson's disease who were treated outpatiently or in hospital in the period from 2010-2012. Forty three participants with PD were included in two study groups with the method of randomly numbers: a) Group 1 was under the structural rehabilitation protocol lasting 21 days, under the regime of 6 seance therapies per week, all together 16 hours effective exercises; b) Group 2, was under rTMS treatment frequency of 10Hz above supplementary motor area (SMA) lasting 10 days, all together 400 TMS pulses during 20 minutes daily. In our study with two protocols given with structural rehabilitation programme and rTMS, analysing the effects of rTMS we watched separately in order to get better initial results. The diagnosis of PB was made on the base of UK Brain Bank Criteria for the diagnosis of Parkinson's disease and by the neurologist specialized for the movement disorders. The same testing was done to both groups of participants. All clinical tests, as well as gait testing, were done during "On" period, mostly 2 hours after the first morning dose of L-Dopa. Patients from the group 1 were tested the first day before the beginning of given rehabilitation protocol, and after finishing rehabilitation protocol which lasted 21 days. Patients from the group 2 (rTMS) were tested 1. day, before beginning of protocol, after the finishing of protocol stimulation which lasted 10 and 21th day from the

beginning of testing . Degree of PD valued of the base of unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS). The level and severity of disease was done by Hoehn and Yahr staging scale of PD, and the cognitive status of patients was valued both by Mini mental scale (MMS) and Addenbrookes Cognitive Examination Revised (ACE-R). The testing of executive functions was done by the interview for evaluating executive functions (EXIT 25) and Frontal Assessment Battery at bedside (FAB). Psychological status was valued on the base of Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) and The Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS). Rehabilitation progress and the functional state of the patients were evaluated. The measurements of muscle tonus level by Modified Ashworth scale and range of motion of spine post by inclinometer and goniometer were done. It is examined both balance and walking by Tinetti Gait and Balance Examination scale, and mobility and transfer from position of sitting to the position of walking by the "Timed Up and Go" test (TUG). The frequency of falling during usual daily activities was valued by Modified Falls Efficacy Scale (MFES), motor block, freezing of gait were examined by "Freezing of Gait Questionnaire". For examining of motor impairment and rehabilitation progress of patients with PD "Global Mobility Task" was used. Measurement and the analysis of gait parameters were done by GAITRite® walkway system, with integrated software which shows temporal and space gait parameters. Analysed parameters were cycle time (CT), stride length (SL), double support time (DST), swing time (ST) and coefficient of variation (CV) for these four parameters. The methods of descriptive statistics and the methods of analytic statistics were used. Student's t-test, Wilcoxon signed-rank test, Mann-Whitney test, chi-squared test, Fisher's test, Univariate Analysis of Variance, Repeated Measures Analysis of Variance were used.

Results: In study in the group 1 with structural rehabilitation treatment 23 PD patients were included, 18 of them were men and 5 women. The average age was 59.3 ± 8.9 years, with average duration of PD 7.8 ± 3.8 years. In group 2 with rTMS 20 participants PD patients were included, 14 men and 6 women, with average age 67.3 ± 8.0 , and average duration of PD 8.0 ± 4.3 years. Structural rehabilitation treatment brought to better executive functions, FAB ($p=0.008$), and the same time it influenced for getting better cognitive functions measured by Addenbrookes Cognitive Examination Revised (ACE) ($p=0.001$). High statistical significance meaningfully better indicator of depression was noted after rehabilitation programme, HDRS ($p=0.000$) and less anxiety measured by Hamilton Anxiety Rating Scale ,HARS ($p=0.0039$), as well as

statistical significance important less clinical presence the sign of apathy ($p=0.44$). It is measured statistically significant greater axial rotations in spine and less rigidity ($p=0.001$). The results showed that after the rehabilitation had come to very meaningful better balance ($p=0.001$), mobility and transfer examined by TUG ($p=0.001$). Structural rehabilitation protocol did not have significant effect to frequency of freezing of gait. By the analyse of rehabilitation to the basic walk it is noted greater stride length SL ($p=0.000$) and shorter duration of double support time DST ($p=0.002$). Walking with motor task it is noted greater ST ($p=0.000$) and shorter DST phase ($p=0.003$). It is reduced statistically significantly variability swing time CV ST ($p=0.026$). In experimental conditions the gait analysis with cognitive task gave statistically significantly shorter duration of cycle time ($p=0.032$), bigger stride length ST ($p=0.000$) and reduced DST phase ($p=0.003$). By the analyse of gait variability with cognitive task in followed coefficient of variation CV we found out statistically significantly reduction of variability of CV SL ($p=0.000$); reduction of CV ST ($p=0.000$), and reduction of CV DST ($p=0.030$). In dual task walking statistically significantly cycle time was remarked, CT ($p=0.004$), increased stride length SL ($p=0.004$), and reduced DST phase ($p=0.000$). There is a statistically significantly reduction of gait variability in dual task walking after rehabilitation, CVSL ($p=0.002$), CV ST ($p=0.000$), CV DST ($p=0.11$). After rTMS treatment statistically significantly cognitive improvement measured ACE result ($p=0.027$), and the reduction of anxiety HARS ($p=0.001$). Regarding to overall results of Tinetti Gait and Balance Examination scale, both balance and gait we conclude statistically significant improvement ($p=0.007$). Freezing of gait is according to all measured instruments statistically significantly reduced after rTMS, overall score ($p=0.006$). Analyzing gait parameters we noticed statistically significantly increasing stride length (SL) with motor task walking mode ($p=0.006$), with cognitive task ($p=0.031$), with dual task mode ($p=0.004$), after rTMS treatment according to the values before the beginning of rTMS protocol. Double support time (DST) statistically significantly diminished after rTMS in basic walking mode ($p=0.043$), and in dual task mode walking ($p=0.016$). We measured and analysed that gait variability is reduced in swing time of basic walking CV ST ($p=0.007$) and in stride length in motor task mode of CV SL ($p=0.044$). Analysing all gait parameters 7 days after finishing rTMS we conclude that all favorable alteration of gait were retained.

Conclusion: The structural rehabilitation treatment improves functionality, mobility and gait parameters in patients with Parkinson's disease. In all examined gait modalities it is achieved

the enlarged stride length SL and the reduction of double support time DST, gait indicators which are favourable for improvement of walking function, just oppsite of the processes which are taking place with the progression of PD. Gait variability was diminshed at most by a ealking mode with increased cognitive tasks, and dual task walking mode, just in the most coplex regime of walking, and the biggest speeding up of walking we got in cognitive and dual task mode of walking. Structured rehabilitation treatment influenced the best on walking regime with increased cognitive demands. RTMS protocol had favorauble effects to stride length (SL) and double support time (DST), worked weaker to the gait variability whereby the speeding up of walking did not happen. After 7 days all favourable effects of rTMS were withdrawn. Rehabilitation did not have any effect to the reduction freezing of gait, while after rTMS frequency of FOG was reduced. Both structured rehabilitation treatment and rTMS influenced favourable in the certain amount to non motor symptoms of Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease, structured rehabilitation, rTMS, gait parameters

SADRŽAJ

1.1. Uvod.....	1
1.2.1. Hod	1
1.1.1. Definicija i specifičnosti bipedalnog hoda	1
1.1.2. Fiziologija hoda.....	3
1.1.3. Osnovna terapijska razmatranja.....	18
1.1.4. Ispitivanje funkcije hoda.....	20
1.1.5. Anatomsko- fiziološka klasifikacija hoda.....	25
1.2. Parkinsonova bolest	30
1.2.1. Definicija i patofiziološka osnova	30
1.2.2. Osnovni znaci i simptomi bolesti.....	31
1.2.2.1. Distinkcija dopa-reaktivni vs. dopa-nereaktivni.....	31
1.2.2.2. Distinkcija motorni vs. nemotorni simptomi.....	32
1.2.3. Hod u parkinsonovoj bolesti.....	35
1.2.3.1. Osnovne kliničke karakteristike.....	35
1.2.3.2. Padovi kod bolesnika sa PB.....	37
1.2.3.3. Fenomen „freezinga“	38
1.2.4. Patofiziološka osnova hoda u Parkinsonovoj bolesti.....	39
1.3. Restoracija hoda u Parkinsonovoj bolesti.....	40
1.3.1. Rehabilitacioni postupci u Parkinsonovoj bolesti.....	40
1.3.1.1. Restoracija hoda u Parkinsonovoj bolesti.....	41
1.3.1.2. Transkranijalna Magnetna stimulacija.....	44
2. Ciljevi rada.....	47
3. Materijal i metode.....	48
3.1. Bolesnici, materijal i metode.....	48
3.2. Prikupljanje podataka o karakteristikama bolesnika.....	49
3.3. Analiza parametara hoda.....	51
3.4 Grupisanje bolesnika i uslovi testiranja.....	52

3.5. Terapijski protokoli	52
3.6. Statistička analiza	55
4.Rezultati ispitivanja	56
4.1. Strukturisani rehabilitacioni tretman.....	56
4.2. Protokol sa repetitivnom transkranijalnom stimulacijom.....	74
5. Diskusija	97
6. Zaključci	132
7. Literatura	135

1. UVOD

1.1. HOD

1.1.1. Definicija i specifičnosti bipedalnog hoda

Humani bipedalni hod se definiše “kao način kretanja koji uključuje naizmeničnu upotrebu dve noge, što omogućava potporu (oslonac) i pokretanje napred. U pitanju je kompleksno, ritmičko i ciklično kretanje /1/. Hod je kombinacija motorne i mentalne veštine, koja za pravilno izvršavanje zahteva integraciju mehanizama kretanja sa mehanizmima balansa, motorne kontrole, kognicije i muskuloskeletne funkcije /2/. Ljudsko kretanje sadrži kompleksni prostorno- vremenski obrazac na koji utiču biomehanička i funkcionalna ograničenja. Dva osnovna preduslova za uspravan bipedalni hod su: 1) ekvilibrijum, mogućnost da se telo nosi uspravno i održava balans i 2) kretanje, odnosno hod sa kapacitetom za iniciranje i održavanje ritmičnog koračanja uz prilagođavanje unutrašnjim uslovima i faktorima spoljašnjeg okruženja. Sposobnost hoda predstavlja bazičnu komponentu kvaliteta života, jednu od najvažnijih veština za obavljanje motornih zadataka potrebnih za nezavisnost i kretanje /3/.

Pojam hod odnosi se i na “stil hodanja”. Obrasci i stilovi hoda su karakteristika svake individue i pružaju značajne informacije o ličnosti i emocionalnom i mentalnom stanju /4/. Postura tela u hodu, dužina i regularnost koraka, pritisak na podlogu, sinkinetički pokreti gornjih ekstremiteta, ali i automatizovani nesvesni elementi hoda obično ukazuju na razlike između muškog i ženskog hoda, ekstrovertnih i introvertnih osoba, ushićenih i depresivnih osoba. U obrascu hoda je moguće prepoznati i određene etničke i kulturološke karakteristike /5,6/.

Hod po ravnom terenu normalnom brzinom karakterišu minimalne oscilacije težišta tela i optimalna energetska potrošnja. Varijacije težišta i energetska potrošnja značajno rastu pri hodu preko prepreka, hodu uzbrdo ili nizbrdo, kao i pri povećanju brzine hoda. Za razliku od trčanja u toku hoda jedna noga mora biti u kontaktu sa tлом sve vreme. Brzina fiziološkog slobodnog hoda

na glatkoj površini je 82m/min za adulte. Muškarci su 5% brži (u proseku 86m/min), a žene 6% sporije (77m/min) od zajedničke srednje vrednosti /7,8/.

Postura je stanje ekvilibrijuma gde je obrtni moment i sila generisana gravitacijom i mišićima nula, i postoji samo minimalno njihanje (klačenje) oko kvazistabilne pozicije obrnutog klatna. Hodanje nastaje onda kada se prekine stanje ekvilibrijuma prouzrokovano promenom unutrašnje sile uzrokovanom mišićnom aktivnošću. Promena unutrašnje sile izaziva da se centar gravitacije izmesti iz zone stabilnosti, što izaziva započinjanje hoda omogućavajući sili gravitacije da prevlada. Pad se sprečava dovođenjem kontralateralne noge ispred tela, što omogućava novu tačku oslonca. Dok kontralateralna noga daje oslonac težini tela, ipsilateralna noga gura telo ka gore i napred sve do momenta dok se telo ne pomeri u pravcu napredovanja, i dospeva u položaj da je iznad kontralateralne noge koja daje potporu. Ovaj položaj je privremeni, gravitacija će ponovo dovesti telo u obrazac pada. Ciklično ponavljanje opisanih obrazaca se definiše kao bipedarno kretanje ili bipedarno hoda /9/.

Najvažniji zahtevi za uspešno kretanje su: 1) produkovanje lokomotornog ritma koji obezbeđuje potporu telu protiv gravitacije; 2) produkovanje mišićne snage sa silom trenja potrebnom za pokretanje u određenom smeru; 3) dinamička ravnoteža pokretanja tela; 4) adaptacija pokreta u svrhu savladavanja zahteva okruženja i zadataka odabranih od individue.

Funkcionalni pokreti kod ljudske vrste prate kognitivnu odluku: zadatak i plan kako da se ispuni zadatak. Hodanje je funkcija koja prati odluku da se individua premešta sa jednog mesta na drugo u vertikalnom položaju. Kompleksnija opcija je kada subjekt treba da promeni pravac kretanja, za šta je potrebno involviranje mnogo veće sile da se savlada inercija /9/.

Dva zadatka nervni sistem mora da kontinuirano ostvaruje i usaglašava: 1) Dok mozak i kičmena moždina generišu seriju koraka; lokomotorni centri specifikuju vreme, buduću poziciju, upravljaju opeterećenjem i rasterećenjem nogu; 2) u isto vreme nužno je da optimizuje balans u cilju uspravne posture i stabilnog kretanja odnosno hodanja.

1.1.2. Fiziologija hoda

Fiziološki hod je automatizovan, ali ne obavezno i stereotipan. Da bi se izveo pokret nervni sistem aktivira više mišića i kontroliše obrtne momente involviranih zglobova.

Neuromišićna kontrola pokreta

Nervni sistem može menjati snagu i pravac pokreta, menjajući broj i sastav aktivnih motornih jedinica. Ljudsko telo ima oko 600 mišića, a svaki mišić sa određenom torzionom silom deluje na jedan ili više zglobova. Da bi se sproveo određeni pokret nervni sistem mora da aktivira adekvatnu kombinaciju mišića sa tačnim intenzitetom i vremenskim momentom aktivnosti. Nužno je da aktivacija mišića bude pravovremena i odgovarajuća kontraktilnim osobinama i muskuloskeletnoj geometriji različitih mišića, kao i biomehaničkim interakcijama segmenata tela. Pokreti zahtevaju involviranje više, ponekad i mnogo mišića. U tu svrhu nervni sistem mora da aktivira na adekvatan i pravovremeni način ne samo mišiće koji neposredno učestvuju u pokretu, već i mišiće koji preveniraju neželjenu akciju odnosno pokret, stabilizujući glavnu polugu pokreta. Povećavanje brzine pokreta uključuje još jedan faktor koji nervni sistem mora kontrolisati: neželjeno ubrzanje u drugim segmentima tela. S obzirom na povezanost delova tela, pokret jednom delu može izazvati pokret u drugom delu. Mišići čiji je raspon na više od 1 zgloba imaju posebnu ulogu u pokretu zavisnim interakcijama segmenata tela /10/.

Senzomotorna transformacija i kontrola pokreta

Motoričke komande nastaju kao rezultat senzomotorne transformacije, pri čemu se motorička aktivnost konvertuje u niz manjih motornih sekvenci. Kinematičke informacije uključuju poziciju, brzinu i ubrzanje u zglobovima i dužinu mišića bez analize koja sila to uzrokuje. Kinetičke informacije sadrže informacije o silama koje telo generiše ili koje deluju na naše telo. S obzirom da je dužina segmenata ekstremiteta fiksna, uočljiva je matematička relacija između uglova zglobova određenog segmenta ekstremiteta i lokacije ekstremiteta u prostoru. Neuralna reprezentacija ove relacije omogućava centralnom nervnom sistemu da procenjuje poziciju ekstremiteta i njegovih delova. Sensorni signali pružaju neophodne informacije o stanju tela, ali i motoričke komande pružaju korisne informacije o pokretu /11/.

Proprioceptivni refleksi imaju važnu ulogu u regulisanju voljnih i automatizovanih pokreta.

Primarna funkcija proprioceptivnog sistema u regulaciji voljnih pokreta je u podešavanju

motornog signala u skladu sa promenama biomehaničkog stanja tela i ekstremiteta. Ovo podešavanje omogućava koordinisani obrazac motoričke aktivnosti u toku pokreta i kompenzuje unutrašnje varijacije u motoričkom izlazu. Proprioceptori učestvuju u regulaciji pravovremenosti i amplitudi koraka tokom hoda.

Senzorne informacije omogućavaju da se hodanje prilagodi i podesi promenama terena i neočekivanim situacijama. Ova senzorna stimulacija dominantno se ostvaruje preko vizelnog, vestibularnog i somatosenzornog sistema. Senzorni receptori u koži imaju važnu ulogu u pružanju povratne informacije vezane za eksterne stimulse tokom pokreta.

Kožni receptori imaju važnu ulogu u detekciji i izbegavanju prepreka. Kod mačaka u fazi kretanja blagi mehanički stimulus na šapi izaziva ekscitaciju motoneurona fleksora i inhibiciju ekstenzora, promptnu reakciju fleksije šape i pomeranje šape dalje od stimulusa. U fazi stajanja reakcija je obrnuta, ekscitiraju se ekstenzorni mišići, a inhibira kontrakcija fleksornih mišića/12/.

Balans i posturalnost u hodu

Balans je mogućnost održavanja uspravnog stava bez padanja ili naglog posrtaja /13/. Kada je balans loš bolesnik obično modifikuje držanje povećavajući rastojanje između stopala čime širi bazu oslonca. Za fiziološki hod neophodno je održavanje balansa pod različitim dinamičkim promenama uslova okruženja. Preduslov za ljudski obrazac hoda je stabilna, uspravna postura. Uspravnu posturu omogućava akcija mišića, naročito antigravitacione muskulature. Ona kolena, kukove i leđa dovodi u poziciju ekstenzije, adaptibilnoj poziciji i pokretima glave i vrata. Stabilnost se ostvaruje funkcionalnim balansiranjem između poravnanja linije tela i mišićne aktivnosti na svaki zglob. Svaki segment tela ima tendenciju pada, samim tim ima svoju tačku balansa i centar mase segmenta, koji je reprezent težine segmenta. Kada se centar mase gornjeg segmenta poravna tačno iznad centra zgloba koji daje oslonac, taj segment odnosno ekstremitet ima pasivnu stabilnost/14/.

Funkcionalni zahtevi koji dolaze ka zglobovima i pripadajućim mišićima i ligamentima tokom stajanja i kretanja u uspravnom stavu su ili održavanje stabilnosti ili povećanje mobilnosti zgloba/14/.

Glavne komponente kontrole posture su orijentacija i balans. Automatski posturalni odgovor na iznenadni poremećaj nije prost refleks, već sinergistička aktivacija grupa mišića u određenim sekvencama sa ciljem održavanja posturalnog ekvilibrijuma/15/.

Voljni pokreti mogu sami po sebi destabilizovati posturu. Nervni sistem u mehanizmu kontrole pokreta ima unapred znanje o efektima pokreta na posturalnu stabilnost i aktivira unapred predviđena posturalna podešavanja pre započetog pokreta.

Uobičajeno posturalno podešavanje dešava se prilikom započinjanja hoda. Centar mase se ubrzava ka napred i bočno zbog rasterećenja težine jedne noge. Hodanje ima važnu posturalnu komponentu. Za vreme hoda i trčanja telo je u konstantnom stanju padanja, jer se centar mase ubrzava ka napred i bočno prema nozi koja je u fazi zamaha. Posturalni ekvilibrijum tokom hoda postiže se adekvatnim mestom svakog koraka u kontroli brzine i putanje centra mase /15/.

Nervni sistem planira nekoliko koraka unapred poziciju stopala koristeći vizuelne informacije o terenu i okruženju. Za održavanje ekvilibrijuma i orijentacije senzorna integracija je preduslov. Automatski posturalni odgovor menja se u zavisnosti od biomehaničkih uslova i širine baze po kojoj se hoda. Primer može biti hod po uzanoj gredi, nasuprot hodu po širokoj platformi. Pri naglom pomeranju uske grede na kojoj individua stoji unazad aktiviraju se prednji mišići trbušnog zida i m. quadriceps. Izaziva se fleksija trupa i ekstenzija u skočnom zglobovima pomerajući kukove napred ("strategija kukova"). Pri naglom pomeranju šire platforme unazad regrutuju se paraspinalni mišići, m. biceps femoris i m. gastrocnemius što dovodi do povratka u uspravan položaj, rotirajući skočne zglobove ("strategija skočnog zgloba") /15/.

Dva glavna descendna sistema nose signale iz moždanog stabla i malog mozga do kičmene moždine i mogla bi biti pokretač automatskog posturalnog odgovora za balans i orijentaciju: Medijalni i lateralni vestibulospinalni putevi poreklom iz vestibularnih jedara i medijalni i lateralni retikulospinalni putevi iz retikularne formacije ponsa i produžene moždine. Lezije ovih trajektorija rezultuju ataksijom i posturalnom nestabilnošću. Nasuprot tome lezije kortikospinalnog i rubrospinalnog puta imaju minimalan efekat na balans, mada rezultuju poremećajem voljnih pokreta ekstremiteta /15/.

Mada je uloga specifičnih kortikalnih polja u posturalnoj kontroli u velikoj meri nedefinisana, nema sumnje da je korteks važan u učenju novih, kompleksnih posturalnih strategija. Nesumnjivo

je uticaj kognitivne informacije u stvaranju ovakvog iskustva. Svaki put kada se prolazi preko klizavog poda, ili se zauzima određeni posturalni stav u plesu, dokaz je takve aktivnosti. Korteks ima značajniju ulogu u predviđanju i kalkulaciji u posturalnom prilagođavanju nego u automatizovanom odgovoru, mada su EEG studije ukazale na aktivnost kortikalnih area pre iniciranja automatskog posturalnog odgovora. Ove činjenice idu u prilog uloge korteksa u optimizovanju kontrole balansa kao dela motoričkog planiranja. SMA i temporoparietalni korteks učestvuju u anticipiranju posturalnog prilagođavanja i adaptacije voljnih pokreta.

Kontrola balansa je takođe pod uticajem afektivne komponente, emocionalnog stanja što implicira značaj limbičkog sistema u posturalnoj kontroli. Strah od pada, može povećati posturalni tonus i ukrućenost i promeniti strategiju održavanja balansa kao odgovor na momentalni poremećaj posture, ali i nametnuti to kao dominantni obrazac u održanju kontrole posture.

Vizuelne informacije omogućavaju posturalnom sistemu prilagođavanje prilikom voljnih pokreta i hoda u blizini i daljini. Ipak, vizuelni impulsi su nedovoljni za kontrolu prilikom iznenadnih poremećaja balansa. Veliki značaj vizuelnog sistema je prilikom savladavanja prepreka i planiranih voljnih pokreta koji uključuju različite vizelne markere. Posturalni kontrolni sistem koristi shemu tela i interne modele za balans, koji integriše odnose između tela i njegovog okruženja. U kontroli posturalne orijentacije i balansa uključeni su svi nivoi nervnog sistema od kičmene moždine do korteksa /15/.

Uloga nervnog sistema u kontroli hoda

Mehanizam kretanja zavisi od senzorne transmisije i informacija (vizuelnih, propioceptivnih, vestibularnih), centralnog procesuiranja u mozgu (identifikacija, lokalizacija mete, plan akcije), izvršenja pokreta (robustni voljni i nevoljni odgovori mišićnih efektor sa promptnim podešavanjima prilikom stajanja) i hoda u zavisnosti od uslova tokom kojih se odvija.

Neurofiziolozi opisuju četiri zone na životinjskim modelima čijom se električnom stimulacijom mogu izazvati posturalne promene i koraćanje: subtalamički lokomotorni region, mezencefalički lokomotorni region (MLR), dorzalni i ventralni tegmentum kaudalnog ponsa /16/.

Centralni generator motoričke aktivnosti (CGMA) ("Central Pattern Generator –CPG") je neuronska mreža u centralnom nervnom sistemu za koju se smatra da može da generiše ritmički

obrazac motoričke aktivnosti bez fazičnog senzornog stimulusa iz perifernih receptora. Bazični obrazac CGMA se modifikuje senzornim informacijama i signalima iz drugih regiona centralnog nervnog sistema /12/.

Ritmički pokreti hodanja mogu se videti i kod decerebriranih mačaka i pasa, a to zapažanje i je ishodište ideje o ritmičkoj aktivnosti centra na spinalnom nivou /17/.

Moždano stablo

Mezencefalički lokomotorni region (MLR) je area blizu nucleus cuneiformisa, neposredno iznad pedunculus cerebellaris superior. MLR je od posebne važnosti jer sadrži holinergičke neurone pedunkuloponsnog jedra (PPJ). Mezencefalički motoneuroni formiraju veze sa neuronima retikularne formacije produžene moždine, čiji se aksoni spuštaju u ventrolateralni region kičmene moždine. Postojeći podaci indikuju da se signali koji aktiviraju lokomociju i kontrolišu brzinu kretanja sprovode transmisijom glutamatergičkih neurona aksonima ventralnog retikulospinalnog puta /12/. Pedunkuloponsno jedro se nalazi u moždanom stablu na mestu konvergencije važnih motornih puteva, a u vezi sa tim dominira mišljenje da je PPJ lokomotorni centar u kod ljudi /18/. Smatra se da ima važnu ulogu u funkciji hoda, što je potvrđeno na animalnim studijama /19/, ali i imidžing studijama (SPECT) kod ljudi /20/.

Korteks

Vekovima se verovalo da moždana kora ima važnost isključivo u svesnim mentalnim funkcijama, sve dok istraživanja čuvenog engleskog neurologa John Huggings Jackson-a u proučavanju epilepsija nisu ukazala na značaj korteksa u generisanju pokreta. Njegove observacije kao i studije Paula Broca i Karl Wernickea postavili su temelje modernom naučnom pristupu u istraživanjima kortikalnih funkcija. Motorni korteks sadrži heterogenu populaciju neurona, koji doprinose u različitim operacijama koje su potrebne da bi se plan sproveo u akciju izvršenja određene motoričke komande.

Primarni motorni korteks je deo mreže kortikalnih motornih polja, u kojoj svaka area ima svoju specifičnu ulogu u voljnoj motoričkoj kontroli. Primarni motorni korteks je dinamička funkcionalna struktura u kojoj se centralni motorički signal o planiranom pokretu konvertuje u motornu komandu izvršenja /21/.

Primarni motorni korteks (area F1 u Brodmanovoj arei 4) ima važnu ulogu generisanju motoričkih komandi. Neurofiziološke studije gotovo konsenzusom ukazuju, da u procesu transformacije abstraktnog željenog vremensko prostornog obrasca u konkretnu programiranu mišićnu aktivnost, primarni motorni korteks ima vrlo važnu ulogu. U tom kontekstu primarni motorni korteks je više veza za mehaničke detalje pokreta i manje je podložan bihevioralnim uticajima /21/.

Humani kortikospinalni trakt sačinjava aproksimativno 1 milion aksona, a u okviru tog broja 30-40% potiče iz neurona primarne motorne kore. Ostatak potiče iz premotorne i suplementarne motorne kore, kao i parijetalnih zona smeštenih iza precentralnog sulcusa. Kod primata 4 premotorne zone imaju direktnu vezu sa kičmenom moždinom: lateralna ventralna premotorna area i lateralna dorzalna premotorna area koje se nalaze na lateralnoj površini mozga; suplementarna motorna area koja leži na medijalnom delu Brodmanove areje 6; cingulatna motorna polja smeštena u cingulatnom žlebu.

Ove 4 premotorne zone su povezane sa primarnim motornim korteksom, a daju idirektne projekcije u moždano stablo i kičmenu moždinu.

Suplementarnu motornu areu (SMA) kolokvijalno nazvanu suplementarni motorni kompleks (SMC) čine: prava suplementarna area (F3) i pre- suplementarna motorna areja (F6) (pre- SMA). Motorna mapa u SMA obuhvata kompletnu kontralateralnu stranu tela, ali nije tako detaljna kao motorna mapa primarnog motornog korteksa.

Animalne studije pokazuju da neuroni SMA zahtevaju jak električni stimulus da bi se indukovao pokret. Taj pokret je u opsegu posturalnog podešavanja i prilagođavanja, koračanja i može zahvatiti obe strane tela. Stimulacija SMC kod ljudi ispod praga za pokret nekad izaziva urgenciju kretanja. Lezije SMS ne dovode do paralize, ali izazivaju probleme iniciranja ili zaustavljanja pokreta. Neuroni SMC pokazuju značajnu aktivnost tokom voljnih pokreta, ali trenutno naučno mišljenje zaključak pomera ka ulozi SMA u kompleksnim, koordinisanim motoričkim aktivnostima i organizovanju i upravljanju određenim sekvencama pokreta-egzekutivnoj motoričkoj kontroli /22,23/.

Smatra se da kontrola voljnih pokreta ostvaruje descedentnim signalima kortikalnih polja. Zadatak određenog pokreta ekstremiteta segmentiran je na više manjih podzadataka kojim se

paralelno upravlja u različitim kortikalnim poljima. Ove premotorna polja takođe imaju guste recipročne veze sa asocijativnim poljima posteriornog parijetalnog korteksa. Recipročne konekcije sačinjavaju vizuomotorne krugove koji posreduju pri kontroli različitih tipova vizuelno vođenih motoričkih obrazaca. Neuronu suplementarne motorne areje su involvirani u planiranje, generisanje i kontrolu sekvencijalnih motornih akcija /22/.

Fiziološki hod je najčešće vođen vidom, a motorni korteks je esencijalan za tu funkciju. U hodu čovek nailazi na različite prepreke i promene u konfiguraciji terena po kome korača. Nužna su određena podešavanja i korekcije u hodu kako bi se prepreke zaobišle ili prekoračile. Ovo podešavanje odvija se dva do tri koraka pre prepreke.

U ovoj veoma važnoj aktivnosti planiranja hoda koja prostoj matrici hoda dodaje veštinu, neophodna je aktivnost parijetalnog korteksa. Parijentalni korteks ima važnu ulogu u senzomotornoj integraciji. Pretpostavlja se da kopija motoričkih komandi kontinuirano dolazi i u parijetalni korteks u svrhu funkcije predviđanja pokreta. U naučnim krugovima aktuelna je ideja da postoji više dinamičkih prostornih mapa u mozgu koje su u funkciji različitih motoričkih zadataka i potreba. Različiti parietofrontalni signali i funkcionalni putevi čine deo parietofrontalne neuronske mreže koja je neophodna za vizuomotoričku transformaciju /22/.

U studiji koja se sprovela na mačkama Drew ukazuje da se vizuelne informacije o preprekama registruju kako se prepreka približava i skladište se u radnoj memoriji, kratkotrajnoj memoriji koja pomaže u upravljanju hodom u datom trenutku, te da se ona nalazi posteriorom parijetalnom korteksu /24/.

Funkcionalnim imidžingom je pokazano da se premotorna i parijetalna polja mozga, pa i primarno motorno polje mogu aktivirati kada nema motoričke radnje, niti se ona planira. To se izaziva zamišljanjem određene motorne radnje "motoričkom imaginacijom" ili observacijom motoričke radnje koju obavlja druga osoba. U pomenutoj radnji tokom posmatranja određene aktivnosti, tokom koje se može pobuditi aktivnost u pomenutim areama u studiji sa majmunima, uočeno je pražnjenje grupe neurona u arei F5 ventralnog premotornog korteksa. Smatra se da ova grupa neurona "mirror- neuroni" ima izuzetno važnu ulogu u fenomenu " imaginacije".

Postojanje i aktivnost ovih neurona opisao je Rizzolatti sa saradnicima. Kasnije imidžing studije

na ljudima otkrile su da "mirror" mehanizam postoji i kod ljudi na različitim lokacijama-ventralni premotorni korteks, intraparietalni žleb, zadnji sektor donjeg frontalnog girusa /25/.

Cerebelum

Mali mozak čini 10% ukupne zapremine mozga, ali sadrži više od jedne polovine neurona mozga. Bolesti malog mozga rezultuju u poremećaju normalnih pokreta.

Mali mozak prima somatosenzorne informacije direktno od aferentnih vlakana kičmene moždine dorzalnog spinocerebelarnog puta kojim se prenose proprioceptivni signali donjih ekstremiteta kada su u pokretu, ali i od kortikospinalnih descedentnih vlakana aksona neokorteksa. Dorzalni spinocerebelarni trakt nosi somatosenzorne informacije iz mišića i receptora zglobova pružajući cerebelumu informacije o konsekvencama pokreta. Ove informacije se prenose u svakoj vrsti pokreta bez obzira da li je pasivan ili aktivan pokret. Sa druge strane ventralni spinocerebelarni put aktivan je jedino za vreme aktivnog pokreta. Neuroni spinocerebelarnog puta primaju istu vrstu signala koju primaju i spinalni motoneuroni i interneuroni informišući na taj način mali mozak o planiranom pokretu /26/.

Putem dva ascedentna sistema koji prenose informaciju do malog mozga o posledici i planiranom pokretu mali mozak dobija deo informacije kojom kalkuliše u kom stepenu je potrebna modifikacija motoričke komande planiranog pokreta. Cerebelum vrši fino podešavanje lokomotornih obrazaca regulišući pravovremenost i intenzitet descedentnih signala.

Neuroni intermedijalnog i lateralnog dela hemisfera malog mozga učestvuju u kontroli aksijalne muskulature i pokretima ekstremiteta. Lateralna polja svake hemisfere (cerebrocerebelum) primaju kortikalne signale preko jedara ponsa i utiču na premotornu i motornu koru preko ventrolateralnih jedara talamusa. Smatra se da je cerebrocerebelum deo visokog nivoa unutrašnjeg povratnog kruga zaduženog za planiranje pokreta i da učestvuje u regulisanju kortikalnog motornog programa /26/. Vestibulocerebelum odnosno flokulonodularni režanj učestvuje u kontroli balansa i pokreta očiju. Vestibulocerebelum prima signale iz vestibularnog labirinta i projektuje trajektorije direktno u vestibularna jedra, pri čemu, što je njegoa specifičnost, ne šalje signale u duboka cerebelarna jedra i moždano stablo.

Vermis prima signale iz vrata i trupa, vestibularnog labirinta i ekstraokularnih mišića, a izlazni signali su vezani za ventromedijalni descedentni sistem moždanog stabla i kortikospinalni trakt sa

fokusom na medijalne motoneurone. Vestibulocerebelum i vermis učestvuju u kontroli proksimalne muskulature trupa i ekstenzorne antigravitacione muskulature ekstremiteta.

Cerebelum je involviran u generisanje ritmičke lokomotorne aktivnosti putem rubrospinalnog, pontomedularnog, retikulospinalnog, olivarnog i vestibulospinalnih centara. Imidzingom je pokazano da se vermis cerebeluma aktivira kod bolesnika sa PB, ali i zdravih dobrovoljaca /27/. Različite vrste cerebelarnih lezija dovode do posturalne nestabilnosti i iregularnog hoda /28/. Oštećenja malog mozga povezana su sa nestabilnošću u stajanju i hipermetrijskim posturalnim odgovorom i preteranom i prolongiranom mišićnom aktivnošću /29/. Mali mozak ima integralnu ulogu i u održavanju uspravnog stava prilikom hoda /30/.

Cerebelum je deo mehanizma koji ispravlja grešku pri pokretu, upoređuje komande za pokret iz korteksa sa somatosenzornim informacijama sa periferije. Mali mozak proračunava i šalje korektivne signale u jedra moždanog stabla. Signali iz malog mozga koji se prenose u vestibularno jedro tokom hoda služe za integrisanje informacije o poziciji i pokretima glave sa proprioceptivnim informacijama o pokretima nogu. Svakako da iz svega prethodno iznetog proizilazi, da je mali mozak važan u mehanizmu prediktivne kontrole pokreta, omogućavajući sistemu motorne kontrole da izvrši korekciju i da adaptira motorne komande u promenjenom stanju muskulature, zavisno od toga da li je akcija muskulature u jačanju ili slabljenju.

Bazalne ganglije

Bazalne ganglije sačinjavaju striatum, globus pallidus, substantia nigra i subtalamičko jedro. Striatum je kapsulom internom podeljen na nucleus caudatus i putamen. Striatum je glavna struktura bazalnih ganglija za primanje signala, do koje dolaze projekcije iz korteksa, moždanog stabla i talamusa. Globus pallidus se sastoji od unutrašnjeg i spoljašnjeg segmenta koji imaju različite konekcije i funkcije. Unutrašnji segment je jedna od glavnih izlaznih struktura bazalnih ganglija. Substantia nigra se sastoji iz dva dela: pars compacta i pars reticulata. Pars compacta sadrži dopaminergičke ćelije i zajedno sa ventralnim tegmentalnim delom i drugim poljima srednjeg mozga projektuje se većim delom u striatum i u druge delove bazalnih ganglija. Pars reticulata je druga važna struktura bazalnih ganglija koja daje izlazne projekcije. Descendentne projekcije iz globusa pallidusa i substantie nigre u moždano stablo ka pedunkuloponsnom jedru i coliculus superior su moguće putanje kojima bazalne ganglije mogu direktno uticati na motoričke krugove, naročito one koji su u vezi sa balansom i hodom. Moždano stablo može

integrisati informacije iz bazalnih ganglija sa cerebelarnim signalima, pri čemu je pedunkuloponsno jedro deo nekoliko povratnih krugova sa obzirom na projekcije koje daje nazad u bazalne ganglije i talamus. Projekcije iz pars reticulata substantia nigre do coliculus superior imaju uticaja u kontroli pokreta glave i očiju.

U sveobuhvatnom generisanju i kontroli pokreta važno je istaći značaj motoričkih krugova ili petlji koje funkcionalno povezuju korteks, bazalne ganglije i talamus. Motorički krugovi počinju u pre i post centralnim senzomotornim poljima i projektuju se do putamena u somatotropnoj organizaciji. Elektrofiziološke studije pokazuju da se neuroni koji se pobuđuju pokretima nogu nalaze u dorzolateralnoj zoni putamena, a da se neuroni putamena projektuju u globus palidus i substantia nigra pars reticulata, a iz tih lokacija zatim dalje do specifičnih motornih area ventrolateralnog, ventroanteriornog i centromedijalnog polja talamusa. Motorički krug se zatvara projekcijama ventrolateralnog i ventroanteriornog jedra talamusa u SMA i premotornom korteksu. Veći motorički krugovi sačinjeni su od podkrugova tako da je svaki centriran na individualnu zonu precentralnog motornog polja. Pretpostavlja se da su ovi podkrugovi odgovorni za različite aspekte motornog procesuiranja- motorno planiranje, koordinaciju sekvenci pokreta, izvršenje pokreta /31,32/

Četiri bazalno ganglionarna talamo-kortikalna kruga počinju u četiri funkcionalno odvojena polja frontalnog korteksa: a) Limbička ACA (anterior cingulate area); b) MOFC (medial orbitofrontal cortex); c) motorna SMA, premotorni korteks (PM), primarni motorni korteks (M1); d) prefrontalna egzekutivna, asocijativna polja-dorsolateralni prefrontalni korteks, lateralni orbitofrontalni korteks i okulomotorna polja- frontalno očno polje i suplementarno očno polje. Polja cerebralnog korteksa se projektuju u topografskoj organizaciji na striatum, sa druge strane, ne samo frontalne projekcije već i parijetalne, temporalne i okcipitalne projekcije kortikalnih polja konvergiraju na iste zone u striatumu i recipročno su povezana sa frontalnim zonama /31/. Ovo ukazuje na kompleksnost funkcije bazalnih ganglija koja se ne ogleda samo u motoričkoj kontroli.

Faze ciklusa hoda

Kako se telo kreće napred, jedna noga služi kao mobilno sredstvo oslanjanja, dok druga noga napreduje do novog mesta oslonca. Nakon toga su donji ekstremiteti u reverziji uloga. Za vreme kontakta oba ekstremiteta sa podom odvija se transfer težine tela sa jednog ekstremiteta na drugi.

Serijski repetitivnih događaja svake noge sa recipročnim vremenskim sledom odvija se sve do dostizanja željene destinacije. Osnovna sekvenca ponavljanih radnji u hodu se naziva ciklus hoda /4,7/. Brzina koračanja utiče na variranje faza hoda /33/.

S obzirom na specifičnost pokreta noge i tela u toku jednog ciklusa hoda uvedena je podela na 8 funkcionalnih delova -faza hoda. U cilju standardizovanja terminologije u fazama hoda "the Rancho Los Amigos Gait Analysis Committee" je razvio generičku terminologiju svih funkcionalnih faza hoda /34/.

Kao početak ciklusa hoda izabran je momenat kontakta noge sa podom. Termin "Inicijalni kontakt" označava početak ciklusa hoda.

Trajanje jednog ciklusa hoda je vreme između dve sekvence inicijalnog kontakta sa tlom iste noge.

Termin "stajanje" ili "faza oslonca" označava čitav period u kome je stopalo na tlu. Stajanje započinje inicijalnim kontaktom. Termin "zamah" odnosi se na period tokom kojeg je stopalo nema kontakta sa podlogom. Period zamaha počinje odizanjem stopala sa tla.

Jedan ciklus hoda sastoji se od dva perioda: perioda stajanja odnosno oslonca i perioda zamaha. Period oslanjanja obuhvata inicijalni oslonac na obe noge, zatim oslonac na jednoj nozi i završava se odvajanjem noge od podloge. Na početku u na kraju faze oslonca (stajanja) na podlozi je i kontralateralna noga.

Tokom perioda oslanjanja noga koja daje oslonac je baza za napredovanje. Sekvencijalna kombinacija faza hoda omogućava ekstremitetima da ostvare tri osnovna zadatka: Prihvatanje i prenošenje težine, oslonac na jednoj nozi i napredovanje ekstremiteta koji je u zamahu.

Svaka od ovih faza hoda ima funkcionalni cilj i daju ključni obrazac selektivnog sinergističkog pokreta koji omogućuje funkcionalni cilj tj. ciljani pokret /34/.

Normalna distribucija vremenskih perioda je aproksimativno 60% za stajanje-oslonac i 40% za zamah, ali su moguće varijacije u zavisnosti od brzine hoda /7,33/. Oba perioda se u apsolutnoj vrednosti smanjuju kako se brzina hoda povećava, s tim što je dominantnije skraćivanje faze oslonca /35/.

Hod se definiše kao bipedavno pomicanje u kome u svakom trenutku bar jedna noga ima kontakt sa podlogom, a to istovremeno znači da postoji period kada su obe noge u kontaktu sa tlom (dvooslonička faza). U ovom periodu se prenosi težina tela sa jedne na drugu nogu. Ako u toku ciklusa pri uspravljenom bipedalnom kretanju postoje trenuci u kojima nijedna noga nije u kontaktu, onda se to kretanje klasifikuje kao trčanje/36/.

Hodanje po stepenicama, uz i po nagibu, hod unazad su adaptacije osnovnog funkcionalnog obrasca hoda. Ne postoji definicija šta je normalni hod, ali postoje statistički pokazatelji o karakteristikama hoda osoba koje nemaju neurološke ili ortopedске povrede. Hod dece, odraslih i starih, kao i hod žena i muškaraca se razlikuje. Biomehaničke karakteristike tela (npr. visina, težina) utiču na oblik hoda. Ovde ćemo pomenuti karakteristike faza hoda koji karakteriše hod odraslih osoba.

1. Faza inicijalnog kontakta

- odvija se u intervalu od 0% do 2% ciklusa hoda.
- kuk je u fleksiji, koleno je u ekstenziji, skočni zglob u dorzifleksiji, kontakt sa podom se ostvaruje preko pete; druga noga je u pre zamahu.
- funkcionalni cilj: smanjenje ubrzanja iskoračene noge, početak faze oslonca putem petne ljuľjaške.

2. Faza odgovora na opterećenje u iskoraku.

- odvija se u intervalu od 2% do 12% ciklusa hoda.
- vrši se transfer težine tela ka iskoračenoj nozi, koleno je u fleksiji i vrši amortizovanje udara koristeći petnu ljuľjašku, kratak luk plantarne fleksije prekida udar na petu, ali akcija petne ljuľjaške traje do kraja faze.
- funkcionalni cilj: amortizacija udara, održavanje stabilnosti prenošenja težine tela, nastavljanje napredovanja kretanja

3. Faza središnjeg stajanja

- odvija se u intervalu od 12% do 31% ciklusa hoda.
- to je prva polovina intervala oslonca na jednoj nozi, noga napreduje preko stacionarnog stopala dorzifleksijom, dok su koleno i kuk u ekstenziji. Druga noga napreduje tokom ove faze.
- funkcionalni cilj: napredovanje preko stacionarnog stopala, stabilnost trupa i nogu.

4. Faza završnog stajanja

- odvija se u intervalu od 31% do 50 % ciklusa hoda.
- to je druga polovina intervala oslonca na jednoj nozi, počinje odizanjem pete i produžava se dok druga noga ne udari u pod. Noga se pomera unapred preko ljujlaške tabana, koleno kompletira potpunu ekstenziju i počinje novi luk fleksije. Povećana je ekstenzija kuka. Druga noga kompletira završni zamah.
- funkcionalni cilj: napredovanje tela dalje od noge oslonca, stabilnost trupa i nogu

5. Faza pre zamaha

- odvija se u intervalu od 50% do 62 % ciklusa hoda.
- ostvaruje se kontakt i oslonac sa dve noge, referentna noga je u poziciji povećane dorzifleksije u skočnom zglobu i smanjenja ekstenzije kuka. Druga noga je u fazi opterećenja u iskoraku.
- odvija se funkcionalna priprema za iniciranje pokreta napred koji se koristi u zamahu.
- funkcionalni cilj: ostvarivanje pozicije za zamah, ubrzanje napredovanja.

6. Faza inicijalnog zamaha

- odvija se u intervalu od 62% do 75 % ciklusa hoda.
- povećava se fleksija kolena referentne noge i istovremeno se odiže stopalo i oslobađaju prsti nogu od kontakta sa podom, a kuk je u fleksiji. U skočnom zglobu je nedovršena dorzifleksija. Ovi pokreti dovode do pomeranja referentne noge napred.
- funkcionalni cilj: oslobađanja stopala od kontakta sa podom, dalje napredovanje noge.

7. Faza među zamaha

- odvija se u intervalu od 75% do 87 % ciklusa hoda.
- referentna noga dalje napreduje zahvaljujući daljoj fleksiji kuka, koleno se dovodi u ekstenziju pod uticajem gravitacije, a u skočnom zglobu se dorzifleksija dovodi u neutralno stanje.
- funkcionalni cilj: napredovanje noge, oslobađanja stopala od kontakta sa podom.

8. Faza završetka zamaha

- odvija se u intervalu od 87% do 100 % ciklusa hoda.
- napredovanje noge je kompletirano ekstenzijom kolena. Kuk je u laganom padu, u skočnom zglobu ostaje neutralan položaj. Ova faza se završava udarom stopala na pod.
- funkcionalni cilj: kompletiranje napredovanja noge, priprema za period stajanja /34/.

Najveći izazov u ciklusu hoda je prekidanje transfera težine tela na nogu koja je upravo završila zamah napred i ima nestabilno poravnanje. Iniciranjem hodanja, dalje napredovanje tela preko stopala koje daje oslonac zavisi upravo od mobilnosti noge koja daje oslonac. Očuvanje pravca kretanja ka napred zahteva da se sila preusmeri na način koji kombinuje nastavak kretanja napred sa održavanjem stabilnosti. Stopalo to omogućava, uz skočni zglob, funkcionišući kao pivot sistema. U serijskom redosledu jedno za drugim peta, taban i vrh tabana postaju centar pritiska i to kretanje omogućava telu da glatko napreduje /14/.

Osnovna sila koja dovodi do propulzije tela je sila trenja između podloge i oslonca. Ova sila nastaje kao posledica dejstva težine tela koje je ispred centra oslonca i kreće se unapred nekim ubrzanjem. S obzirom da ovo kretanje dovodi do spuštanja centra mase fleksija kuka u procesu podizanja i zamaha noge, fleksija kolena i dorzifleksija generišu dodatni impuls propulziji (povećanje sile trenja). Konačno ekstenzija kolena u krajnjoj fazi zamaha doprinosi da nova tačka oslonca (pivot) bude ispred težišta /14/. Ovaj ciklus se zatim ponavlja kontralateralnom nogom.

Veličina otklona trupa od neutralne pozicije minimizuje se malim posturalnim promenama karlice, kolena i skočnog zgloba. Sposobnost pomeranja jednog zgloba u određenom pravcu u

potrebnoj brzini i kombinovanje antagonističkih pokreta fleksije u jednom zglobo sa ekstenzijom u drugom zglobo istog ekstremiteta postiže se selektivnom motoričkom kontrolom/14/.

Tokom hoda mišići se selektivno aktiviraju zavisno od njihove funkcije u hodu u sve tri ravni u više različitih zglobova. Selektivna motorna kontrola je esencijalna za normalan hod, mišićne grupe se aktiviraju u asinhronom režimu, kako bi se optimalno odvijale sve faze hoda. Tako u fazi opterećenja prilikom iskoraka se kombinuju ekstenzori kuka i kolena sa dorzifleksorima skočnog zglobo /14/.

Osnovne funkcije u hodu

Tokom hoda telo je kolokvijalnim nazivom funkcionalno podeljeno na 2 jedinice: putničku jedinicu i lokomotornu jedinicu. Putnička jedinica se sastoji od glave, vrata, trupa i ruku. Karlica je deo i putničke i lokomotorne jedinice /37/.

Mišićna aktivnost vrata i trupa služi u održavanju neutralne vertebralne linije, kao i minimizovanju transmisije posturalnih promena na trup prilikom hoda. Akcija ruku u hodu uključuje aktivnu i pasivnu komponentu i doprinosi stabilnosti hoda generišući žiroskopski moment. Eksperimentalni podaci ukazuju da se prilikom isključivanja funkcije ruku u normalnom hodu ne menja značajno energetska potrošnja /38/.

Glava, ruke i trup čini 70% težine tela, a centar mase (centar gravitacije) je lociran aproksimativno na 1/3 rastojanja između centra zglobo kuka i centra zglobo ramena. Npr. kod čoveka visine 184 cm centar mase se nalazi ispred desetog torakalnog rebra, 33 cm iznad zglobo kuka /39/.

Noge i karlica formiraju lokomotorni aparat ili lokomotornu jedinicu. Uključeno je 11 glavnih zglobova: lumbosakralni, zglob kukova, kolena, skočni zglobovi, subtalarni i metatarzofalangealni zglobovi.

Karlica ima dvostruku ulogu. Kao deo lokomotorne jedinice ona je pokretna veza između dve noge. Tokom zamaha karlica takođe napreduje sa nogom koja je u zamahu. Karlica se pomera od zadnje rotacije u završetku perioda oslanjanja do rotacije napred u završetku perioda zamaha.

Pri detaljnim analizama bitno je posmatrati nekoliko osnovnih lokomotornih funkcija /14/:

1. Održavanje stabilnog uspravnog stava uprkos stalnim promenama posture.
2. Kretanje napred koje se generiše interakcijom selektivnih postura, mišićne aktivnosti, elasticitetom tetiva.
3. Minimizovanje i amortizovanje udara o tlo prilikom svakog ciklusa hoda.
4. Ekonomisanje i čuvanje energije tokom hoda, korišćenjem adekvatnih obrazaca kretanja.

1.1.3. Osnovna terapijska razmatranja

Tretman za poboljšanje funkcije hoda je kontinuirana multimodalna aktivnost koja integriše sve terapijske mogućnosti kod bolesnika u zavisnosti od uzroka poremećaja. Jačanje atrofične i hipotrofične muskulature, vežbe za povećanje obima pokreta, proprioceptivni trening, vežbe za koordinaciju, vežbe za posturalnost i balans, vežbe istezanja, elektrostimulacija su baza osnovne rehabilitacione strategije.

U neurodegenerativnim poremećajima svi modaliteti za poboljšanje funkcije hoda u suštini su doživotna aktivnost. Terapijska strategija se svodi na kombinovanje farmakoterapije neurorehabilitacionih metoda.

Distonični hod se medikamentozno tretira antiholinergicima, benzodiazepinima, antiepilepticima, atipičnim neurolepticima, a u ograničenim zonama i botulinskim toksinom /40/. Tretman kod hereditarnih ataksija najčešće uključuje acetazolamid, amantadin, 5-hidroksitriptofan ili buspiron /41/. Tizanidin je centralni α 2- adrenergički agonist koji se ordinira kod poremećaja sa spasticitetom /42/. Intratekalna primena baklofena opcija je u tretmanu spastičnosti kao posledice moždanog udara i spinalne traume. Osim smanjenja spastičnosti u studijama se navodi i povećanje mobilnosti i brzine hoda, bez nepovoljnog uticaja na mišićnu snagu i funkciju zdrave strane /43/. Intramuskularna primena botulinskog toksina tipa A kod spastičnog pada stopala u plantarne fleksore, poboljšava inicijalni kontakt, vrlo važan element u ciklusu hoda, kao i obim pokreta u skočnom zglobu što dovodi do bolje simetrije hoda, boljeg napredovanja tela u ciklusu hoda i povećanja brzine hoda, sa efektima koji traju do 4 meseca /44/. Botulinski toksin u tretmanu spastičnog ekvinovarusa kao posledice moždanog udara može značajno redukovati

mišićni tonus, bol u ekstremitetu i zavisnost od pomagala, pa se preporučuje u rehabilitaciji funkcije noge nakon moždanog udara. Botulinski toksin može biti od pomoći u tretmanu distonije nogu /45/.

Neurorehabilitacija objedinjava rehabilitacione tehnike i tehnologiju kojima se iniciraju i generišu mehanizmi senzomotorne integracije, a time neurorestoracije. Osnovne karakteristike neurorehabilitacije koja je osnova restoracije hoda su: strukturisan program sa individualnim pristupom, konstantnim repetitivnim treningom sa progresivnim povećanjem stepena integracije i specifičnih kognitivno motoričkih treninga orijentisanih ka rešavanju određenih zadataka.

Zasnovana na integrativnom pristupu različitih rehabilitacionih tehnika sa farmakološkom terapijom, restoracija hoda uzima u obzir individualnost kroz standardnu dijagnostiku, specijalizovanu dijagnostiku (npr *gaitrite* sistem za procenu funkcionalnosti hoda), opšte i specifične funkcionalne procene koje omogućavaju precizno određivanje budućeg funkcionalnog cilja u okviru rehabilitacije hoda.

Trening na pokretnoj traci- tredmilu (Treadmill) je u osnovi jednostavna metoda kojom se omogućava doziranje hoda. U slučaju funkcionalnih limita, naročito kod neuroloških bolesnika poremećenog hoda, do te mere da postoji rizik od pada ili slabost muskulature, može se primeniti trening hoda na specijalizovanim tredmil mašinama koje imaju posebne dodatke, pojaseve i hvataljke uz pomoć kojih se najčešće sa posebne platforme tredmila stabilizuje bolesnik. Individulano se proračunava i podešava rasterećenje težine bolesnikai na taj način olakšava oslanjanje i kontrola balansa i posture tokom hoda.

Jedan od glavnih ciljeva rehabilitacije je da se u repetitivnom režimu vodeći računa o energetskejoj potrošnji savladaju kompleksne sekvence ciklusa hoda. Ovakav trening je idealno sprovoditi uz permanentno prisustvo specijalizovanog stručnog lica. Tredmil se u rehabilitaciji koristi kod gotovo svake vrste poremećaja hoda. Teoretska pozadina tredmil tretmana je u aktiviranju spinalnih i supraspinalnih centara za generisanje hoda. Nove tendencije izuzetno afirmativne za rehabilitaciju iznete su kroz stvavove da se strukturisanim treningom aktiviraju neuroplastičnii neurorestorativnim mehanizmi, i to upravo repetitivnim treningom sa ponavljanjem obrasca hoda/46,47/.

Elektromehanički asistirani trening hoda

Elektromehanički i robotizovani asistirani trening hoda je novi koncept u rehabilitaciji hoda. Bolesnik je sigurnosnim pojasevima vezan za robotizovane platforme koje simuliraju prirodan hod. Meta analiza iz 2013 godine ukazuje na povoljne rezultate kod bolesnika sa moždanim udarom u različitim aspektima hoda, pri kombinovanju elektromehaničkog treninga hoda sa konvencionalnom rehabilitacijom /48/.

Neuroproteze- funkcionalna električna stimulacija

Neuroproteza je sistem koji ima za cilj da zameni ili poboljša funkciju koja je izgubljena ili oštećena povredom ili bolestima nervnog sistema. Osnovni princip delovanja je stimulacija neuromuskularnog tkiva, aktivacijom senzomotornog sistema. Funkcionalna električna stimulacija (FES) aktivira motoneurone ili refleksne puteve stimulacijom konstantnim niskovoltažnim impulsima. FES isporučuje električne impulse imitirajući prirodan tok ekscitirajućih signala koji se fiziološki generišu u centralnom nervnom sistemu. Metod se pokazao korisnim u različitim neurološkim poremećajima kao što su hemiplegija i paraplegija, pad stopala uključujući i povrede kičmene moždine /49/. Hibridni pomoćni sistemi- hibridne ortoze, predstavljaju kombinaciju mehaničkih ortoza i FES, sa ciljem minimizovanja mišićnog zamora i sigurnosti tokom hoda /50/.

1.1.4. Ispitivanje funkcije hoda

Osnovni parametri hoda

Brzina hoda, dužina jednog ciklusa hoda, vreme faze zamaha, vreme faze oslanjanja su bazične vremenske i prostorne karakteristike hoda /51/.

Brzina hoda se izražava u metrima po sekundu m/s, što se uklapa u internacionalne standarde merenja, mada kliničari često koriste merenja u metrima po minuti m/min. Dužina jednog ciklusa hoda koji sadrži dva koraka je u proseku 1.41 metar. Muškarci imaju u proseku 14% duži ciklus od žena, muški prosek je 1.46 m, a ženski prosek je 1.28 metara. Deca imaju sve do 11 godine povećanje prosečne dužine ciklusa hoda, a onda se vrednosti minimalno menjaju. Vreme zamaha i oslanjanja se izražava u sekundama. Prosečan broj koraka u minuti- *kadenca* je kod žena 117 koraka/min, a kod muškaraca 111 koraka/min, što u velikoj meri kompenzuje manju dužinu prosečnog ciklusa hoda kod žena. Širina koraka je razdaljina između dva stopala u hodu /52/.

Kod zdravih individua brzina i dužina ciklusa hoda se ne menjaju sve do početka sedme decenije života. Značajno smanjenje u brzini hoda nastupa nakon 70te godine života /53,54/.

Kvantifikovana observacija hoda i fizikalno neurološki pregled daju visoko značajne informacije i vrlo često vode do uzročne dijagnoze poremećaja koji uzrokuje oštećenje hoda. Hod i posturalnost bi trebalo da budu ispitani kao deo rutinskog kliničkog pregleda.

U kliničkoj observaciji hoda procenjuju se sledeći funkcionalni aspekti:

- ustajanje sa stolice u stojeći stav bez pomoći ruku (prekrštene ruke)
- mogućnost održavanja uspravnog stava
- mogućnost normalnog hoda bez pomagala na otvorenom prostoru
- mogućnost okretanja u mestu
- mogućnost održavanja uspravnog stava uprkos spoljnoj sili kojom se ispitanik pokušava izbaciti iz ravnoteže
- mogućnost da za vreme hodanja bolesnik obavlja druge motorne ili kognitivne zadatke
- evidentiranje straha od pada za vreme hoda
- evaluacija mišićne snage i mišićnog tonusa
- evaluacija obima pokreta i koordinisanosti ekstremiteta
- ispitivanje kognitivnih funkcija, memorije, pažnje, egzekutivnih funkcija i vizuospacijalne orijentacije
- prisustvo depresije

U kombinaciji sa kliničkim pregledom mogu sprovoditi i testiranja funkcionalnim skalama čiji su parametri u određenim relacijama sa funkcijama hoda. Timed Up and Go (TUG) testom procenjuje se funkcionalna nezavisnost u obavljanju dnevnih aktivnosti tokom kojih se koristi hod. Vreme duže od 30 sekundi za sprovođenje zadataka u testu usmerava ka zaključku da se radi o težem poremećaju hoda /55/. "Tinetti Balance and Mobility scale" skorovanjem se ocenjuje balans i hod i procenjuje rizik od pada /56/.

Sistemi za analizu pokreta

Elektrogoniometri su uređaji za kontinuirano merenjem uglova zglobova. Prvi goniometar dizajniran je za merenje pokreta kolena tokom hoda. U zavisnosti od promene ugla generiše se napon. Metoda je jeftinija u poređenju sa sofisticiranim sistemima snimanja sa kamerama /57/, ali je relativno složena za primenu i daje informaciju samo u zglobu na koji je postavljena.

Analiza pokreta bazirana na slici markera postavljenih na telo (sistemi sa kamerama)

Za simultano proučavanje više zglobova ekstremiteta ili celog tela se koriste kamere postavljene u okolini ispitanika. Neophodno je koristiti bar tri kamere, ali se najčešće koristi osam kamera. Na telo se prema precizno definisanim pravilima postavljaju markeri, i računarski se na osnovu snimaka sa raznih kamera sa velikom preciznošću određuje položaj markera, pa samim tim i geometrija i kinematika pokreta. Iako su signali koji karakterišu pokrete relativno niskih učestanosti uobičajeno je da se broj snimaka kamere u sekundi podesi na 120. Za brze pokrete broj snimaka se povećava pa ide i do 1000 Hz /58/.

Sofisticirani softver omogućava memorisanje, konvertovanje zapisa u pogodnu formu, računanje željenih veličina, određivanje brzine i ubrzanja, i slično.

Automatizovani trodimenzionalni sistemi uglavnom koriste pored infracrvenih kamera koje beleže položaj markera i video kamere da bi omogućile kasniju proveru pojedinih događaja pri snimanju /59/.

Dinamička elektromiografija (EMG)

Dinamička EMG definiše period i električnu aktivnost tokom mišićne kontrakcije, a u analizi hoda se koristi za determinisanje kontrakcije i fazične aktivnosti donjih ekstremiteta tokom hodanja. Podaci dobijeni iz EMG omogućavaju uvid u neuromuskularnu aktivnost i pomažu u interpretaciji kinematičkih i kinetičkih informacija. EMG meri električnu, ali ne i mehaničku aktivnost, stoga se ne može koristiti u razdvajanju koncentrične, izometrijske i ekcentrične kontrakcije. U analizi hoda merenja se vrše u toku hodanja bolesnika. Koriste se površinske, iglene i "Fine Wire" žičanelektrode. Informacije dobijene EMG analizom mogu se iskoristiti i u

praćenju kliničkih efekata tretmana (rehabilitacione i hirurške procedure). Glavni problem EMG analize hoda što je semikvantitativna tehnika koja ne pruža dovoljno informacija o aktivnostima pojedinačnih mišića uz tehnički problem kvaliteta snimaka bolesnika, koji su u toku snimanja u pokretu /60,61/.

Merenje pritiska ispod stopala

Da bi se dobila mehanička predstava hoda potrebno je znati i sile koje postoje između ispitanika i okolini, sile koje postoje između segmenata, momente u zglobovima, snagu i energiju pre hodanju. Ove informacije zahtevaju pored snimljene geometrije (kinematike) i sinhronizovane snimke sile na interfejsu ispitanik - okolina. Merenje sile i raspodele sile (pritiska) ispod stopala je moguće primenom mernih platformi koje su ugrađene u pod i senzora koji se ugrađuju u uložak u cipelu ili đon cipele koja se koristi pri hodu /62/.

Platforme za merenje sile (Force platforms or force plates) su merni instrumenti koji mere silu rezultantu interakcije stopala sa tlom ("ground reaction forces"-GRF) koju generiše telo u pokretu ili stojećem stavu. GRF opisuje dinamičke efekte, eksternu silu potrebnu da se pomeri centar mase i oslonac težine tela na stopalima. Platforme služe za kvantifikovanje određenih parametara balansa i hoda, kao i drugih biomehaničkih parametara. Mogu pružiti informacije o ritmičnosti hoda, varijabilnosti u ciklusu hoda, asimetriji u hodu i frizingu hoda. Najprostije platforme mere samo vertikalnu komponentu sile u geometrijskom centru platforme. Napredniji modeli na svom izlazu daju ukupnu silu, položaj tačke centra pritiska i ukupni momenat i odnosu na tačku centra pritiska.

Sistem sa uloškom koji sadrži senzore sile

Specijalni merni ulošci sadrže integrisani sistem senzora, u kome svaki senzor može nezavisno meriti vertikalnu silu što omogućava diskretnu lokalizaciju pritiska stopala. Ova tehnologija sa specijalnim softverima omogućava analizu određenih anatomskih delova stopala /63/. Veličina plantarnog pritiska varira u raznim delovima stopala i pod uticajem je promena brzine hoda /64/. Ovi senzori mere samo ukupnu silu i ne može se odrediti kolika je vertikalna a kolika horizontalna komponenta sile reakcije podloge.

Sistem sa uloškom nožnog prekidača

Ovaj merni sistem funkcioniše tako što senzori koji se nalaze u ulošku cipele ili na donu, prilikom pritiska aktiviraju električni signal koji se procesira i omogućava vremensku analizu ciklusa hoda u fazi oslonca /65/.

Merne staze- merne trake

Merenje parametara hoda vrši se sistemom koji sačinjavaju merna traka za merenje parametara hoda (GAITRite® walkway system, CIR Systems, Havertown, PA) i GaitMat (E.Q.,Inc; Chalfont,PA) i softver koji prikazuje temporalne i prostorne parametre hoda /66/. Sistem se sastoji od aktivne površine koja sadrži senzore osetljive na pritisak, inkorporirane u elastičnu stazu prekrivenu gumenom površinom preko koje ispitanici hodaju. Prednost ovih metoda je što je hod nezavistan i nisu potrebni specijalni senzori niti kablovi koje bi ispitanik nosio.

Prediktivni značaj evaluacije hoda kod bolesnika sa PB sa posebnim osvrtom na frizing i opasnost od pada

Instrumenti i metode koje otkrivaju u obrazcu parkinsonog hoda mogućnost pada, pružaju informacije od najvećeg značaja za kliničara/67,68/. Upotrebom žiroskopa i akcelerometra sa bočne strane potkolenice, kao i senzora u ulošcima obuće sa detekciju informacija koje se dalje obrađuju uz korišćenje posebnog algoritma i Pearson-ove korelacije, se dobijaju ne samo informacije o frizingu već i o drugim aspektima oštećenja obrasca hoda koji integralno obrađeni pružaju bližu i specifičniju sliku o hodu i opasnostima od pada /68/.

Imidžing tehnike u evaluaciji hoda

Imidžing tehnike imaju važnu ulogu u dijagnostikovanju uzroka poremećenog hoda. Atrofija delova moždane mase, dilatacija moždanih komora, multiple ishemijske promene, multiple lezije bele mase, oštećenja malih krvnih sudova sa sekundarnim ishemijskim promenama, cerebelarna degeneracija mogu biti uzrok različitih bolesti u sklopu kojih se ispoljava oštećenje funkcije hoda. Nuklearna magnetna rezonanca (NMR) i kompjuterizovana tomografija (CT) se koriste u dijagnostici, naročito u odnosu na anatomsku klasifikaciju poremećaja hoda najvišeg nivoa /69,70/.

Funkcionalni NMR, pozitronska emisiona tomografija (PET) i jedno fotonska emisiona kompjuterizovana tomografija (single photon emission computed tomography-SPECT) mogu

dati uvid u aktivnosti određenih delova neuronske mreže aktivnih u različitim zahtevima hoda i balansa. Fukuyama i saradnici su među prvima koristili SPECT za identifikaciju aktivnih struktura mozga tokom hodanja /27/.

Merenje energetske potrošnje u hodu

Merenje metaboličke potrošnje i energetske zahteva kod poremećaja hoda pruža još sadržajnu informaciju o celini poremećaja hoda. Efikasnost hoda se izračunava formulom /14/:

$$\text{Efikasnost hoda} = 100 \times O_2 \text{ potrošnja (fiziološka)} / O_2 \text{ potrošnja bolesnika, u hodu}$$

Zatvorena i otvorena spirometrija, korišćenje portabilnog spirometra na specijalizovanom tredmilu, primena tehnike sa tzv Douglas vrećom u kojoj se skuplja gas iz ekspirijuma su najčešće merne tehnike/71/.

1.1.5. Anatomsko- fiziološka klasifikacija hoda

Poremećaji hoda često su kompleksni, a u vezi sa tim i klasifikacija poremećaja hoda predstavlja izazov. Nut i saradnici su /69/ predložili, a zatim unapredili /72/ klasifikaciju poremećaja hoda zasnovanu na anatomsko fiziološkim karakteristikama.

Klasifikacija poremećaja hoda zasnovana na kliničkim karakteristikama uključuje sledeće kategorije: paretični hod, ukrućen hod, bradikinetički-hipokinetički hod, ataksični hod, diskenitički hod, epizodične poremećaje hoda /73/.

Najniži nivo poremećaja hoda

U osnovi su poremećaji hoda čiji se patofiziološki mehanizam odnosi na mišiće, zglobove, periferne nerve i nervne korenove. Na ovom stepenu su uključena i stanja sa senzornim deficitom kao što su periferne neuropatije, vestibularni i vizuelni poremećaji.

Slabost mišića karličnog prstena i proksimalne muskulature se ispoljava gegajućim- patksatim hodom. Ovi mišići u ciklusu hoda održavaju karlicu u horizontalnom položaju. Kod slabosti glutealne muskulature u pokušaju kompenzovanja tokom odizanja noge, kuk i trup se ljuljaju od jedne do druge strane, a naizmenično propadanje kuka odaje utisak geganja u hodu.

Veoma čest poremećaj distalne muskulature, dovodi do takozvanog “pada stopala” uzrokovan je slabošću anterolateralne (peronealne) mišićne grupe. U težnji da se stopalo odvoji od tla prilikom

hoda osoba mora da ekstremno flektira kuk i odigne koleno “petlov hod”. U slučaju slabosti zadnje grupe kruralnih mišića oslabljena je ili onemogućena plantarna fleksija, problem je u rolanju stopala po podu i u odrazu vrhom tabana prilikom normalnog hoda, čime je otežana propulzija.

Kod bolesnika sa dijabetičkom neuropatijom dolazi do dislociranja centra mase u obrascu hoda. Dodirivanjem objekata prstima bolesnik pomaže u kompenzaciji balansa, a tipičan hod je na široj osnovi, skraćenih koraka, sa flektiranim vratom zbog potrebe vizuelnog monitoringa putanje hoda /74/.

Srednji nivo poremećaja hoda, odnosi se na hemiplegični hod, cerebelarni hod i ekstrapiramidne sindrome.

Hemiparetički hod, najčešće je posledica unilateralne lezije kortikospinalnog puta kod moždanog udara, lezije gornjeg motoneurona, nivoa iznad foramina magna. Pareza se ispoljava na suprotnoj strani od strane moždane lezije. Karakteristika hoda je ukrućena eskstendirana noga u kuku i kolenu sa parezom fleksora, prisutnom plantarnom fleksijom, sa cirkumdukcijom tokom faze zamaha sa struganjem po podu. Moguća je i pojava slabosti u piramidalnoj distribuciji sa pojačanim refleksima. Najraniji znak može biti redukovana fleksija kolena u fazi zamaha. U paretičkom hoda prisutnom kod lezije gornjeg motoneurona vremenom se razvija spastična komponenta i razvija se takozvani “ukrućeni hod”. Pri hodu ukrućena noga pravi cirkumdukciju zajedno sa kontralateralnom fleksijom trupa. Hemiparetički spastički hod je usporen sa smanjenom dužinom koraka i produženom fazom oslanjanja. Bolesnik se lakše okreće ka pralizovanoj strani, nego prema neoštećenoj strani.

Paraparetički hod, se može okarakterisati kao bilateralni hemiparetički hod sa ukočenošću obe noge. Ispoljava se kod povreda kičmene moždine, hereditarne spastičke parapareze i primarne lateralne skleroze. Karakteristična je spastičnost aduktora kuka sa sakadnim pokretima butine, tokom kojih jedna noga prolazi ispred druge tokom faze zamaha u hodu. Često je prisutan ekvinoarus i oslanjanje na lateralnu ivicu stopala. Noge su obično u ekstenziji ili blagoj fleksiji u kukovima i kolenima. Prisutna je cirkumdukcija u kukovima, a stopala stružu po podu. Hod je rezultat kombinovanih efekata spastičnosti i slabosti nogu, izvodi se sa naporom sitnim, ukrućenim pokretima u kukovima i kolenima.

Ukrućeni hod- ovaj termin podrazumeva različite spastičke sindrome kod hemiparetičkih i paraparetičkih poremećaja uključujući i “stiffperson” sindrom. Kod ovog poremećaja autoimune prirode prisutan je spazam sa hiperlordozom lumbalne kičme, pacijent hoda kao da su trup i ekstremiteti u monolitnom bloku.

Ataksični hod- glavne karakteristike su nestabilnost i nesigurnost. Zbog prisutne nesigurnosti bolesnik hoda na široj osnovi, ovaj manevar unosi sigurnost kod bolesnika i smanjuje rizik od pada.

Ataksija je glavni simptom neocerebelarnog sindroma u lezijama cerebralnih hemisfera i njihovih konekcija /75/. U slučaju unilateralnog oštećenja ataksija se ispoljava ipsilateralno. Hod se karakteriše širokom bazom, iregularnošću koraka po pitanju pravca, distance i vremenskog obrasca. Nepredvidivo je vreme i mesto gde će stati stopalo u toku hoda. Prisutna je loša koordinacija i disinergija mišića ekstremiteta i trupa, disimetrija sa prebacivanjem pokreta ekstremiteta, loš balans. Ispoljava se i poremećaj u izvođenju brzih naizmeničnih pokreta. Moguće je teturanje u različitim smerovima. Vertikalna stabilnost je loša i bolesnik ima veliki rizik od pada. Hod bolesnika je sa redukovanom dužinom koraka, sa trendom redukovane kadence- brojem koraka u minuti. Multiartikularna koordinacija je oštećena i postoji zakašnjenje u sprovođenju plantarne fleksije u poređenju sa fleksijom kolena, kao što je i fleksija kolena relativno kasna u odnosu na fleksiju kuka u jednoj fazi zamaha tokom ciklusa hoda. Bolesnik ne može da hoda pravo napred. U lakšem slučaju problem se ispoljava pri specijalnim zahtevima za povećanom motornom kontrolom hoda kao na primer ustajanje sa stolice, okretanje oko svoje ose, silazak niz stepenice. Rezultati studija impliciraju da je ataksični hod posledica poremećene kontrole balansa ali i kontrole ekstremiteta, unutrašnje koordinacije ekstremiteta. Nestabilnost se povećava kako se smanjuje širina baze oslanjanja pri hodu /76,77/. Bolesnici obično doživljavaju pad na suprotnoj strani od one na kojoj je poremećaj /29/.

Distonički hod- bilo da je fokalna ili generalizovana distonija može uzrokovati veoma neobične obrasce hoda. Dva osnovna modaliteta hoda, hodanje i trčanje mogu biti različito pogođeni. Kod jednog broja bolesnika distonija nestaje pri hodu unazad, a trčanje je pošteđeno. Moguća je torzija trupa i uvijanje posture donjeg dela tela što hod čini teško izvodljivim. Najčešće dolazi do udruženog obrtanja (inverzije) u skočnom zglobu i ekstenzije palca noge. Sa progresijom bolesti posturalnost i hod su sve više oštećeni. Distonična fleksija torakolumbalne kičme

(kamptokormia) prisutna je kod bolesnika sa PB. Aktivira se u hodu bolesnika, a prestaje u ležećem položaju. Ovo je diferencijalno dijagnostički važno u eliminisanju mogućih kontraktura u odnosu na distonički poremećaj. Nekada je distoničan hod toliko poremećen da podseća na plesanje. Horeički hod je superpozicija simptoma bolesti na osnovni lokomotorni obrazac. U obzir se diferencijalno dijagnostički moraju uzeti u obzir i psihogeni poremećaji hoda.

Najviši nivo poremećaja hoda obuhvata oprezni hod, subkortikalni disekvilibrjum, izolovani poremećaj u započinjanju hoda i frontalni hod.

Najviši nivo poremećaja hoda proizilazi iz poremećene funkcije cerebralnih hemisfera, a uključuje i poremećaje koji imaju psihijatrijsko izvoriste. Ove poremećaje hoda je teško međusobno kompletno razdvojiti, bolesnici mogu imati karakteristike više od jednog poremećaja, a isto tako progresija jednog poremećaja može voditi u drugi /70,76/.

Oprezni hod

Nut i saradnici su uveli koncept “opreznog hoda”/69/. ”Oprezni hod” se opisuje kao hod čoveka koji hoda po ledu. U upotrebi je i termin “prostorna fobija” ili fobični hod. Karakteristike su široka baza hoda, sa sporim, kratkim koračanjem, ali u osnovi očuvanom ritmikom koraka i okretima u bloku. Hod je često praćen anksioznošću i strahom od pada, a ne retko su bolesnici već doživeli pad iz nekog razloga /79,80/. Kod ovih bolesnika se ne ispoljava “freezing” niti vuku noge po podu. Ovaj poremećaj hoda se ispoljava kao najraniji znak frontalnog disekvilibrjuma, ali i kao rezultat generalizovanog anksioznog stanja, vizuelnih ili vestibularnih poremećaja ili čak kao sekundarni poremećaj poremećene propriocepcije, neuropatija i bolnih stanja. Nut navodi da u ranoj fazi ispoljavanja neurološkog poremećaja oprezni hod može biti dominantan znak i da se sa progresijom ispoljava karakteristični poremećaj hoda određene bolesti. Ovakav hod je naročito indikovano za rehabilitacioni tretman.

Subkortikalni disekvilibrjum

Bolesnici imaju problem sa održavanjem uspravne posture i generalno sa održavanjem balansa. Neki pacijenti imaju ekstendiran trup i vrat, a zbog poremećaja posture i balansa su u velikom riziku od pada. Često su prisutni i znaci parkinsonovog sindroma, rigiditet, akinezija, tremor. U

patogenezi poremećaja smatra se da učestvuju srednji mozak, bazalne ganglije, talamus te se naziva i talamička astazia.

Frontalni poremećaj hoda- frontalni hod

Mada se koristi termin frontalni hod, nije potpuno jasan patoanatomski supstrat poremećaja. Utvrđeno je da oštećenja bele mase mogu imati za posledicu poremećen hod kada su lezije dominantno u frontalnom lobusu /81/.

Hod ovih bolesnika podseća na parkinsoni hod, sa kratkim koracima, lošim balansom, oštećenom inicijacijom hoda, oklevanjima pri okretima. Razlike su u uspravnijem držanju, odsustvu tremora, prisustvu frontalnih znakova i involviranju obično samo donje polovine tela, pa se nekad naziva i parkinsonizam donje polovine tela /82/.

Glavni uzrok ovog poremećaja je poremećaj malih krvnih sudova bazalnih ganglija i periventrikularne bele mase. U upotrebi je i termin apraksija hoda. Ispoljava se kod multinfarktne demencije i vaskularnog parkinsonizma /81/. Oštećenje hoda ovog tipa se viđa i kod hidrocefalusa.

U Carbonciniijevoj SPECT studiji pokazano je da je kod bolesnika sa subkortikalnom hroničnom vaskularnom encefalopatijom sa oštećenim hodom smanjena aktivnost medijalne frontalne vijuge bilateralno, ali i prednjeg režnja malog mozga /84/. Neuroanatomska baza ovog poremećaja je poremećena veza kortikalnih motornih area sa bazalnim ganglijama i motoričkim centrima moždanog stabla zbog lezija bele mase, subkortikalnih arteriosklerotičnih promena unutar ovih neuronskih mreža /85/. Bolesnici hodaju na široj osnovi sa kratkim koracima tako da se noge često vuku po podu. Prisutan je stalni strah, sve do panike od pada. U nalazu može biti prisutna i kognitivna deterioracija, frontalni dezinhibicioni znaci, urgencija ili inkontinencija mokrenja.

1.2. PARKINSONOVA BOLEST

1.2.1. Definicija i patofiziološka osnova PB

Parkinsonizam je klinički sindrom koji se karakteriše akinezijom/bradikinezijom, tremorom, rigiditetom i posturalnom nestabilnošću, sa tim što je za postavljanje dijagnoze ovog sindroma potrebno bar dva od četiri znaka. Patomorfološka osnova ovog sindroma je poremećaj nigrostrijatnih dopaminergičkih mehanizama, bez obzira da li je u pitanju pražnjenje sinapsi (rezerpin, tetrabenazin), blokada dopaminskih receptora strijatuma (neuroleptici), metabolička oštećenja, strukturne promene (hidrocefalus, tumori) ili degenerativni procesi koji zahvataju presinaptičke nigrostrijatne dopaminergičke projekcije ili sam strijatum. Shodno tome, parkinsonizam se klasifikuje kao primarni- idiopatska Parkinsonova bolest, kao sekundarni ili simptomatski, kao tzv “parkinsonizam-plus” sindromi, kao parkinsonizam u okviru neurodegenerativnih bolesti i kao psihogeni parkinsonizam /86/.

Klinički se motorni simptomi PB ispoljavaju kada se između 60-80 % strijatumskih dopaminergičkih završetaka i 40-50 % neurona u substantia nigra pars compacta izgubi. Observacija da se događa masivna dopaminergička denervacija pre ranih simptoma PB, objašnjena je kompenzatornim presinaptičkim i postsinaptičkim mehanizmima u nigrostrijatnom dopaminergičkom sistemu /87,88/.

U etiopatogenezi PB promene se dešavaju i u drugim delovima mozga i neurotransmisterskim sistemima kao što su noradrenalin, serotonin, acetilholin i nekoliko neuropeptida /89/.

Neurodegeneracija sa Lewy- jevim telašcima opisana je kod noradrenergičkih neurona Locusa Coeruleusa (LC), 5HT neurona nuclei rafe, acetilholinskih neurona (ACh) bazalnog Meynertovog jedra kao i dorzalnog motornog jedra vagusa, pedunkuloponsnog jedra, olfaktornog regiona, cerebralnih hemisfera (posebno hipokampusa), kičmene moždine i perifernog autonomnog nervnog sistema. Smatra se da je degeneracija LC rani događaj koji prethodi degeneraciji dopaminergičkih neurona u u substantia nigra pars compacta /86/.

1.2.2. Osnovni znaci i simptomi bolesti

Kardinalni znaci PB su bradikinezija, rigiditet, tremor u miru i posturalna nestabilnost. Ovi motorički znaci se dovode u vezu sa propadanjem dopaminergičkog sistema u bazalnim ganglijama.

1.2.2.1. Distinkcija dopa-reaktivni vs. dopa-nereaktivni

L- dopa je glavno uporište simptomatske terapije za PB, čiji efekti se dovode u vezu sa poboljšanim kvalitetom života, poboljšanim mogućnostima obavljanja svakodnevnih aktivnosti života, smanjenim mortalitetom /90,91/.

U prvu grupu "reaktivnih simptoma spadaju bradikinezija, rigiditet i tremor, a nazivaju se dopaminergičkim simptomima sa obzirom da reguju na levodopu. Tretman L-dopom dobro deluje na bradikineziju i rigiditet. U uznapredovaloj PB, dolazi do poboljšanja bradikinezije i rigiditeta nakon jedne oralne doze L-dopa u odnosu na očuvanost striatalnog dopaminergičkog sistema, ali ne i tremoru u miru i aksijalnim simptomima koji se po svoj prilici ispoljavaju ekstrastriatalnim mehanizmima. Tremor u miru reaguje do izvesne mere na preparate L-dope, ali tretman tremora L-dopom daje raznolike rezultate, često lošije u odnosu na efekte terapije na bradikineziju i rigiditet /92/.

L- dopa tretman ima vrlo malo efekta ili je bez efekata na motoričke funkcije, na hod i poremećaj posturalnosti i balansa, a isto tako i na nemotorne simptome autonomnu disfunkciju, bolne sindrome, poremećaje spavanja, demenciju, depresivna ispoljavanja. Multicentrična Sidnejska studija je pokazala da je nakon 15 godina tretmana, dizabilitet primarno u vezi sa L-dopa ne reaktivnim simptomima /93/. Poremećaj posturalnosti se poboljšava pod dejstvom L-dope naročito u ranoj fazi PB u onoj meri u kojoj se bradikinezija i rigiditet smanjuju pod dejstvom L-dope, inače sa progresijom farmkoterapija nema dejstva na posturalnost.

U globalu svi bolesnici imaju neka poboljšanja sa L-dopa tretmanom. U istraživanjima nakon dugogodišnjeg lečenja levodopom utvrđeno je da izvesni simptomi još uvek dobro reaguju na primenjene preparate levodope, dok su drugi simptomi koji se javljaju uglavnom kasnije u toku bolesti, rezistentni /94/.

1.2.2.2. Distinkcija motorni vs. nemotorni simptomi

Motorni simptomi Parkinsonove bolesti

Akinezija/ bradikinezija/ hipokinezija

Pod akinezijom se podrazumevaju problemi u započinjanju, inicijaciji pokreta. Hipokinezija se odnosi na smanjenu amplitudu pokreta, dok bradikinezija podrazumeva sporost pokreta, gubitak ritma i siromaštvo spontane motorike. Upravo je bradikinezija (akinezija) ključni problem bolesnika od PB koji u najvećoj meri doprinosi njihovom funkcionalnom oštećenju /86/.

Rigiditet

Rigiditet označava hipertoniju mišića u okviru PB sa proksimalnom i distalnom propagacijom mišića, a zahvata ravnomerno agonističke i antagonističke mišiće celim tokom pokreta.

Ovakvom neselektivnom ekspresijom rigiditeta se objašnjava tipičan položaj bolesnika sa PB: semiflektirani trup sa nogama savijenim u kolenima i laktovima. Rigiditet se ispoljava nezavisno od brzine i snage pasivnog pokreta prilikom testiranja. Otpor pri pasivnom pokretu je stalan te se opisuje kao fenomen “olovne šipke” savijanje olovne šipke ili zbog naizmeničnog pojačanja i opadanja otpora “fenomen zupčastog točka” ili Negroov fenomen. Rigiditet može početi jednostrano, sa manjim fluktuacijama pod uticajem stresa, napora ili lekova nego tremor.

Rigiditet se povećava sa kontralateralnim pokretima/86/.

Tremor

Tremor u PB se klasično definiše kao 4-6 Hz tremor u miru sa ili bez posturalnim/kinetičkim tremorom. Nije svaki tremor Parkinsonova bolest, niti je svaka Parkinsonova bolest praćena tremorom /86/. Tremor se kao inicijalna manifestacija PB pojavljuje u oko 50% bolesnika, a 15% bolesnika nikada u toku PB ne ispoljava tremor /95/.

Posturalni poremećaji

Kao što je već rečeno u poglavlju o bipedalnom hodu, preduslov za ljudski obrazac hoda je stabilna, uspravna postura koja se ostvaruje funkcionalnim balansom između poravnanja linije tela i mišićne aktivnosti na svaki zglob. Dve su komponente kontrole posture: orijentacija i balans. U automatskom posturalnom odgovoru na iznenadni poremećaj, učestvuju centralne nervne strukture uz procesuiranje informacija kroz vestibularni, optički, cerebelarni i proprioceptivni sistem.

Kontrola posture je esencijalna za funkciju hoda. Bolesnici sa Parkinsonovom bolešću imaju poteškoće u okolnostima brze promene zahteva u hodu koje zahtevaju brzo prilagođavanje. Bolesnici sa PB imaju problem sa posturalnim tonusom i silom koja je potrebna da se generiše u održavanju posturalnog tonusa. Bradikinezija između ostalog utiče na spori razvoj sile u posturalnom odgovoru. Mada se poremećena posturalnost javlja ponekad i kao rani znak PB, srednji vremenski interval od početnih tegoba do stadijuma u kome se ispoljava oštećenje posturalnih refleksa je 5.5 godina /96/.

Poremećaji hoda

Poremećaj hoda je integralni deo kliničkog ispoljavanja PB sa suštinskim uticajem na kvalitet života osobe obolele od PB. Ova tema biće razmatrana dalje u tekstu.

Nemotorni simptomi Parkinsonove bolesti

U sveobuhvatnom sagledavanju simptoma PB uočeno je da motornim znacima u PB, često prethodi ili su sa njima udruženi nemotorni simptomi i da u tom smislu postoji značajna varijabilnost među pacijentima. Ova nemotorna manifestacija PB ispoljava se kroz zamor, hiposmiju, bolni sindrom, autonomne disfunkcije, poremećaje spavanja, psihičke poremećaje (apatija, depresija, anksioznost) i kognitivne poremećaje, uz komentar da zbog gore navedene varijabilnosti neke relacije sa PB nisu do kraja generalno prihvaćene. PET i SPECT studije potvrđuju tezu da ne dolazi samo do gubitka u dopaminergičkom sistemu, već i u serotonergičkom, noradrenergičkom i holinergičkom sistemu neurotransmisije što je u korelaciji sa ispoljavanjem nemotornih simptoma PB /97,98,99/.

Zamor

Zamor se pojavljuje u gotovo 50% svih slučajeva PB, karakteristika mu je da ne popušta i ima tendenciju pogoršavanja sa progresijom bolesti /100/.

Olfaktorna disfunkcija

Prevalenca poremećene olfaktorne funkcije je visoka između 80-90% /101/. Idiopatska hiposmija kod starijih individua predstavlja rizik od najmanje 10% za razvoj PB /102/.

Bolni sindrom

Bol, bilo nociceptivnog ili neuropatskog porekla, je jedan glavnih simptoma kod obolelih od PB /103/. Preko 25% bolesnika ima spontani bol koji prethodi motornim simptomima PB /104/. Bol se pojavljuje i tokom fluktuacije levodope u on i off periodu. Interesantno je istraživanje kojim je iznet podatak da levodopa podiže prag na bolni nadražaj /105/.

Autonomna disfunkcija

Još je davne 1817. James Parkinson prepoznao poremećaje autonomnog sistema u okviru celokupne manifestacije PB. Mogu biti zahvaćeni i centralni i periferni autonomni nervni sistem. Pre ili kasnije u toku progresije bolesti autonomni poremećaji se ispoljavaju i utiču na smanjenje kvaliteta života, nekada i u premotornoj fazi PB /106/.

Autonomna disfunkcija je uobičajena kod svih neurodegenerativnih oboljenja sa alfa-sinukleinopatskim agregacijama. Disautonomija se ispoljava na kardiovaskularnom sistemu - oštećena kardiovaskularna regulacija usled simpatičke denervacije. Najveći broj bolesnika pati od ortostatske hipotenzije sa poremećajem barorefleksa /107/. Gastrointestinalni problemi se ispoljavaju kao disfagija, sa produženim gastičkim pražnjenjem /108/. Urinarne smetnje su posledica poremećaja sfinktera mokraćne bešike koji vode u nokturiju, urgenciju mokrenja /109/. Seksualne disfunkcije su moguće i kod žena (manjak seksualnog uzbuđenja) i kod muškaraca (erektilna disfunkcija, prevremena ejakulacija) što vodi smanjenju seksualnog zadovoljstva /110/. Poremećaj termoregulacije je verovatno posledica simpatičke disregulacije na hipotalamičkom nivou.

Poremećaj spavanja u PB je jedan od glavnih nemotornih simptoma bolesti, a kao u svakom poremećaju zdravlja kada god se ispolji značajno narušava kvalitet života. Insomnija i fragmentisano spavanje, ekscesivno spavanje kao i poremećaji REM spavanja mogu ispoljiti tokom bolesti ali i u premotornoj fazi PB /111/. Poremećaji spavanja naročito REM, u

kombinaciji sa hiposmijom i/ili kognitivnim smetnjama uzimaju se u obzir kao mogući znak premotorne manifestacije PB/112/.

Psihički poremećaji apatija, anksioznost, napadi panike i depresija u PB mogu se ispoljiti kako uz motoričke manifestacije bolesti, tako i u premotornoj fazi bolesti. Prevalenca mentalnih poremećaja u PB je dva do tri puta veća nego u prosečna prevalenca istih poremećaja u starijih osoba bez PB/113/. U manjem procentu ovi poremećaji mogu biti indukovani dopaminskim agonistima kao i dubokom moždanom stimulacijom (DBS- deep brain stimulation), čiji intenzitet tegoba opada sa redukovanjem terapije.

Kognitivne smetnje se mogu ispoljiti još u inicijalnoj fazi PB. Neuropsihološka istraživanja ukazuju na poremećaj ekzekutivnosti, uključujući i bihevioralnu regulaciju u sortiranju i planiranju zadataka, mnemoničke poremećaje, probleme sa pamćenjem, oštećenje interne reprezentacije vizuelno prostornih stimulusa /114,115/.

Sa progresijom bolesti kod aproksimativno 20-40% bolesnika mogući je razvoj demencije. Demencija u PB se karakteriše progresivnim disekzekutivnim sindromom sa mogućim psihotičnim simptomima. Demencija sa Lewijem telašcima kao poseban entitet se ispoljava u jednom broju bolesnika u premotornoj fazi ili ranoj motornoj fazi, stanjem koje se klinički ne razlikuje od demencije u PB sem u odsustvu ili blažem ispoljavanju motoričkih znakova PB. Demencija u PB se ispoljava u kasnijoj fazi bolesti /116/.

1.2.3. Hod u Parkinsonovoj bolesti

1.2.3.1. Osnovne kliničke karakteristike

Poremećaji hoda (smanjena brzina, skraćena dužina koraka, oklevanje pre početka iskoraka, duži period oslanjanja na oba stopala) su integralni deo kliničkih manifestacija Parkinsonove bolesti i značajno onesposobljavaju bolesnike i određuju loš kvalitet života.

Pored toga, ispoljava se poremećaj ritmičnosti hoda, inkonzistentnost lokomotornog obrasca, sa izraženom varijabilnošću dužine i vremena trajanje koraka (“stride-to-stride variability”), za koju se smatra da predstavlja parametar povišenog rizika od padova. Problemi su posebno izraženi

prilikom okretanja bolesnika, izazvani aksijalnom rigidnošću i nedostatkom intersegmentalne fleksibilnosti ,okretanja u bloku koji često dovode do pada /117/.

Parkinsoni hod je usporen, redukovane dužine koraka tokom ciklusa hoda, smanjene kadence- broja koraka u minutu, a sa druge strane produženim periodom dvostrukog oslonca u fazi oslanjanja /118/.Obimi pokreta u kukovima, kolenima i skočnim zglobovima su smanjeni uglavnom zbog rigiditeta i redukovane ekstenzije u zglobu. Zamahivanje rukama je značajno smanjeno ili ga uopšte nema, rotiranje trupa odvija se u bloku sa karlicom. Bolesnici stoje sa naglašenom fleksijom kičme i vrata, umerenom fleksijom u laktovima i blago flektiranim nogama. Položaj generalizovane fleksije često je još naglašeniji prilikom hoda.

Veliki problem u hodu su epizode blokiranja “zamrzavanja (freezing)” u hodu, naročito prilikom okretanja i nailaženja na prepreke, prolaze i ulaze /119, 120/.

Inicijacija hoda sadrži period pripreme za pokret i fazu izvršenja pokreta. Kod bolesnika PB vreme pripreme je značajno produženo, sa tendencijom daljeg produžavanja sa progresijom bolesti. Vreme izvršenja pokreta je takođe produženo, ali u manjoj meri /121/. Tokom inicijacije hoda postura se podešava pomeranjem centra gravitacije, što se prilikom pomeranja centra gravitacije ka napred ostvaruje savijanjem trupa i skočnog zgloba. Kod bolesnika PB, naročito u uznapređovaloj fazi pomeranje centra mase-gravitacije se odvija usporeno /122/. Osim usporavanja u prednjem podešavanju centra mase, evidentirano je smanjenje lateralne mase tela ka nozi koja je oslonac, smanjujući propulzivnu silu i prolongirajući anticipatorno posturalno podešavanje /123,124/. Dužina koraka može postati normalna prilikom korišćenja vizelnih vodiča i auditivnih ritmova, isto tako se performanse hoda pogoršavaju prilikom zadatka u toku hoda koji odvlači pažnju /125/.

Festinacija je poremećaj u obrascu hoda tipičan za PB, a manje učestalo se viđa u parkinsonizmu. Glavna karakteristika su brzi mali koraci u pokušaju da se održi centar gravitacije između stopala dok se trup nevoljno naginje napred, pri čemu se centar gravitacije pomera napred /126/. U cilju kompenzovanja nestabilnosti i prevencije pada bolesnik povećava brzinu koraćanja i dalje skraćuje dužinu koraka /127/.

Poremećaji hoda, sem u početnim fazama bolesti, ne reaguju na antiparkinsonu terapiju. Inicijacija pokreta, započinjanje hoda i održavanje njegovog ritma, otežano je u kasnijim fazama

PB i pored optimalne dopaminergičke terapije. U ranim fazama PB, započinjanje i održavanje repetitivnih pokreta postiže se uz povećanu aktivaciju dorzolateralne premotore kore (dlPMC), što odgovara povećanom oslanjanju bolesnika na spoljne stimulse u održanju motorike /128,129/. Istovremeno je snižena aktivacija suplemenatarnе motorne areje (SMA)/129/, što predstavlja korelat otežanog internog, spontanog „pacing“-a pokreta /130/. Levodopa u ranim fazama bolesti popravlja ove poremećaje, ali sa napredovanjem bolesti ova levodopom uzrokovana kompenzacija je sve slabija, a otežano je započinjanje i održavanje ritma pokreta, sve do ispoljavanja motornih blokova, odnosno „freezinga“ u hodu.

Istraživački tim laboratorije za hod Klinike za Neurologiju Kliničkog Centra Srbije na čelu sa Profesorom Kostićem u studiji hoda kod bolesnika sa inicijalnom fazom PB, objavio je rezultat u kome je i u ranoj fazi hod bolesnika sa PB oštećen, naročito dužina koraka, ali da je bez obzira na oštećenja i daje prisutna simetrija u obrascu hoda između obe noge /131/.

1.2.3.2. Padovi kod bolesnika sa PB

Svake godine između 38% i 68% bolesnika sa PB doživi pad. Gotovo 50% bolesnika od PB pada tokom hodanja, posebno pri njegovom započinjanju ili završetku /132,133/. Barem jedan pad se desio kod 87%, bolesnika koji su preživeli 20 godina od dijagnostikovanja PB, a 35% su imali pad sa frakturom (najčešće glave femura) /91/. Bolesnici sa PB su u povećanom riziku od pada sa posledičnom frakturom u odnosu na osobe istih karakteristika bez PB, žene 2.8 puta, a muškarci 5.3 puta /134/. Bolesnici sa frakturom kuka su suočeni sa velikim morbiditetnim i mortalitetnim rizikom /135/. Ipak, pad se retko dešava tokom prve dve godine idiopatske PB /136/. Najveći broj bolesnika rekurentne padove ima između 5 i 10 godina od pojave inicijalnih simptoma PB /93/.

Bolesnici sa ispoljenom hroničnom depresijom imaju manji rizik od frakture kuka za razliku od bolesnika sa demencijom kod kojih je rizik naročito visok, što se objašnjava njihovom smanjenom aktivnošću /137/. Koegzistirajuća osteoporoza čiju pojavu favorizuje imobilnost i levodopom indukovana hiperhomocisteinemia, uvećava mogućnost da prilikom pada dođe do frakture /138,139/.

Veliki neposredni problem prilikom doživljenog pada bolesnika sa PB je što teško ustaju i time razvijaju sekundarne komplikacije (hipotermia, dekubiti, pneumonija, rabdomioliza). Razvija se veliki strah od pada koji brzo vodi i u depresiju /140/.

Veoma je zabrinjavajući podatak da je prosečno preživljavanje bolesnika sa PB od trenutka kada se počnu dešavati rekurentni padovi oko šest godina /136/. Kod bolesnika sa PB koji padaju veća je prevalenca poremećenog balansa, diskinezije, freezinga, mišićne slabosti, ortostatske hipotenzije, frontalne disfunkcije, nego kod bolesnika sa PB koji nisu imali pad /132,141/.

Faktori rizika za padove kod obolelih od PB su multifaktorijalni: veća starost bolesnika, duže trajanje i težinu bolesti, poremećaj hoda i balansa, autonomne disfunkcije, FOG, diskinezije, poremećen vid, propriocepcija, slabost miškulature, mentalni status, vestibularna disfunkcija, poremećaj kontrole finih motornih radnji i motornog planiranja, te strah od padanja. Padovi se javljaju uprkos optimalnoj antiparkinsonoj terapiji /93,132,142/.

1.2.3.3. Fenomen „freezinga“

Charcot je u 19. veku prvi opisao fenomen “freezing” kod Parkinsonove bolesti /143/. Fenomen *freezinga* u hodu (FOG) se obično ispoljava u uznapredovalim fazama PB i karakteriše se iznenadnim i tranzitornim epizodama “zaleđenosti”, motornog bloka (trajanja obično ≤ 10 sec, mada opseg može biti od nekoliko sekundi do nekoliko minuta), kada bolesnik nije sposoban da inicira ili nastavi kretanje, što opisuje kao da su mu se “stopala zalepila za podlogu. FOG je važan faktor rizika za pad bolesnika. Patofiziologija ovog poremećaja nije rasvetljena.

Novije teorije freezing posmatraju u svetlu smanjene mogućnosti obavljanja različitih zadataka istovremeno (motoričkih, kognitivnih, limbičkih), pa dolazi do blokade mehanizama sekvencioniranja i koordiniranja sekvenci pokreta /144/. Elektromiografska aktivnost tokom freezinga se registruje inicijalnom aktivnošću mišića gastrocnemiusa i soleusa, a 7 milisekundi kasnije registruje se simultana aktivnost u m. tibialis posterior /145/.

Fenomenološki se razlikuju tri vrste pokreta tokom freezinga: sitni koraci napred, podrhtavanje i kompletna imobilnost (akinezija) /116,146/. Mada je dominantno ispoljavanje poremećaja u nogama, moguća je pojava freezinga ruku i očnih kapaka. Nastaje najčešće u situacijama kada

bolesnik započinje ili zaustavlja hod, naročito tokom okretanja kada menja pravac hoda, priprelaženju ulice, kada se tokom hoda suočava sa ulazima i prolazima, uskim prostorima, ćoškovima, ali može se desiti i na otvorenom prostoru. Učestalost se povećava sa vremenskom dužinom PB, težinom motoričkih simptoma, dužinom lečenja L-dopom, odsustvom tremora, problema sa govorom i balansom /146/. Freezing se relativno često ispoljava, tokom prve 4 godine kod 25 % bolesnika /147/. Istraživanje bazirano na odgovoru 6620 bolesnika sa PB, pokazalo je da 47% bolesnika doživljava freezing, da se češće ispoljava kod muškog pola, a manje frekventno kod bolesnika sa tremorom /148/. Može se javiti i u “On- periodu” u kome se ispoljava sa većom frekvencom i donekle reaguje na farmakoterapiju i u Off-periodu” koji je mnogo teže tretirati lekovima, za koji najbolje efekte daju rehabilitacioni tretmani. Kognitivni zadaci tokom hoda pogoršavaju FOG, sa druge strane različitim “trikovima”, auditivnim i vizuelnim vodičima bolesnik može da uspešno savlada blok i nastavi kretanje /149,150/.

1.2.4. Patofiziološka osnova hoda u Parkinsonovoj bolesti (značaj pedunkuloponsnog jedra)

Hod zahteva brzu i efikasnu sinhronizaciju kretanja, balansa i posturalne tranzicije, koordinaciju kompleksnih sekvenci pokreta i sigurnost prilikom izvršenja multiplih motornih i kognitivnih zadataka. Vremenom se izdvojilo mišljenje da je lokomotorni centar u moždanom stablu pedunkuloponsno jedro (“pedunculopontine nucleus- PPN”) /18/.

PPN se nalazi na mestu konvergencije važnih motornih puteva. PPN se delom sastoji od holinergičkih neurona (pars compacta) koji primaju signale iz prefrontalnog motornog korteksa i subtalamičke regije. Guste aferentne projekcije u PPN dolaze iz bazalnih ganglija (unutrašnji segment globus pallidusa, substantia nigra pars reticulata) i motornog korteksa. Aksoni PPN se projektuju u pontomedularna motorna retikularna jedra i kičmenu moždinu. Glutamatergički neuroni PPN (pars dissipatus) daju glavne projekcije PPN do kičmene moždine.

Kod mačaka stimulacija PPN izaziva koračanje, a inhibicija usporava hod /19/. Dorzalni deo srednjeg mozga (mesta u kome se nalazi PPN) se aktivira tokom hoda što je prikazano u humanim imidžing studijama (SPECT) /20/.

Selektivne lezije neurona PPN izazvane u eksperimentima dovele su do kontralateralne akinezije i bradikinezije sa poremećajima nalik parkinsonizmu. /151,152/.

1.3. RESTORACIJA HODA U PARKINSONOVOJ BOLESTI

1.3.1. Rehabilitacioni postupci u Parkinsonovoj bolesti

Parkinsonova bolest je progresivna, funkcionalnost bolesnika i kliničke manifestacije variraju između individua, često puta sa nepredvidivom promenom stanja, od prilično dobro kontrolisanog funkcionisanja do kompletne zavisnosti. Tokom progresije Parkinsonove bolesti, mobilnost je sve manja usled rigiditeta, bradikinezije, frizinga, oštećene senzorne integracije, oštećenog izbora motoričkog programa i kognicije. Prisutno je oštećenje modulacije parametara hoda u reakciji na nove i promenjene zadatke.

Mada je farmakološki pristup i dalje esencijalan, više sistematizovanih pregleda i meta analiza podržava hipotezu o pozitivnim efektima fizioterapije i intenzivne kineziterapije na stanje bolesnika sa PB /153,154/. U svojoj suštini ove studije fokusiraju kao glavnu ideju neurorestauraciju, neuroprotekciju i usporavanje progresije bolesti /155/.

Kroz sled istraživanja u protekloj deceniji izdvojio se zaključak da se vežbanjem u strukturisanoj medicinskoj formi mogu usporiti, zaustaviti ili čak dovesti do reverzije neurodegenerativni procesi i podstaknuti neurorestauracija kompromitovanih nervnih puteva. Ukazuje se na mogućnost da se terapijskim vežbanjem može indukovati stvaranje glijalnog neurotrofnog faktora (GDNF) u substantia nigra gde se nalaze dopaminergičke ćelije, što se dovodi u vezu sa neuroregenerativnim i neuroprotektivnim mehanizmima koji su indukovani treningom /156,157/

Sa druge strane, neaktivnost vodi u mogući prodegenerativni efekat, te se fizička neaktivnost čak navodi kao mogući činilac, pa i katalizator u patogenezi Parkinsonove bolesti /158/. U istraživanjima na životinjskim parkinsonim modelima potvrđeni su povoljni efekti vežbanja na neuroplasticitet, čak sa neuroprotektivnim efektom, usporavanjem progresije bolesti. Kod Parkinsonih pacova koji trče na tredmilu pokazano je da su sačuvani dopaminergički neuroni i nervni završeci, što je u korelaciji sa povećanom distancom i brzinom na tredmil traci /159,160/.

Glavna metoda u rehabilitaciji bolesnika od PB je kineziterapija u svojim različitim formama u odnosu na pojedinačni terapijski cilj koji je zasnovan na funkcionalnim limitima.

Rehabilitacioni programi sadrže kineziterapijske procedure za balans, posturu, obim pokreta, naročito onih rotatornih pokreta u trupu, vežbe snage, kao i za funkcionalno redukovane obrazce pokreta, vodeći računa o stepenu i progresiji bolesti.

U novije vreme sa kao deo rehabilitacionog koncepta sve više preporučuje aerobni trening, naročito terapijski trening na "treadmill" (tredmil) traci, što je u više tredmil studija kod bolesnika sa PB rezultiralo poboljšanjem parametara hoda /161/. Svim ovim elementima se pridružuju u novije vreme ispitani koncepti sa različitim vidovima "vodiča" - tehnika koje pomažu u održavanju pravog ritma i pravca hoda, što je od fundamentalne važnosti u rehabilitaciji hoda. Kao poseban entitet i mogućnost koja se sa sve većim interesovanjem ispituje je primena fizikalnih agenasa i neurofizioloških tehnika u rehabilitaciji PB, pre svega repetitivne transkranijalne magnetne stimulacije (rTMS) /162/. i transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom /163/.

Savremeni neurorehabilitacioni pristup ističe koncept visoko individualizovanog strukturisanog rehabilitacionog programa koji uključuje i dijagnostiku hoda i rehabilitaciju hoda sa integrisanim kineziterapijskim programom koji uključuje različite vrste vežbi i treninga čije terapijske ciljeve određuju funkcionalni limiti, svakog bolesnika posebno. Za svakog bolesnika se određuje specifično doziranje i progresija treninga kako u kvantitetu tako i u težini savlađivanja izazova u kretanju u okruženju /164/.

1.3.1.1. Restoracija hoda u Parkinsonovoj bolesti

Hod je fundamentalna humana funkcija, esencijalna za funkcionalnost i kvalitet života, samim tim je i rehabilitacija bolesnika od PB fokusirana na hod kao središte generalne rehabilitacione strategije.

Glavni rehabilitacioni cilj u rehabilitaciji bolesnika sa PB je unaprediti, očuvati ili usporiti propadanje funkcije hoda, pri čemu se u tome podrazumeva i mogućnost za brzo menjanje motoričke aktivnosti odnosno motoričkog zadatka (programa) kada se menjaju uslovi u okruženju u spoljnoj sredini, kao i mogućnost za bezbedan hod za vreme različitih motornih i

kognitivnih zadataka. Naime, zavisno od faze u kojoj se bolesnik od PB nalazi, koncipiranje rehabilitacije hoda mora da uzme u obzir činjenicu vremenski različitog obrasca napredovanja niza motornih i nemotornih simptoma bolesti koji utiču na kvalitet hoda /165/. Mobilnost zahteva dinamičku neuralnu kontrolu i mogućnost efikasne adaptacije kretanja, kontrole balansa i posturalne tranzicije prilikom promene u okruženju i specifičnom zadatku. Klinički značaj poremećenog hoda i balansa u PB je esencijalan i ključan faktor koji dovodi do pada, povreda i fraktura, imobilnosti, značajno narušenog kvaliteta života, ubrzanju progresije bolesti i smanjenom preživljavanju.

Prilikom koncipiranja rehabilitacije hoda kod bolesnika sa PB moraju se uzeti u obzir svi funkcionalni elementi koji utiču na mobilnost. U treningu hoda koriste se tehnike sa auditivnim ili vizuelnim vodičima za koje istraživanja pokazuju da doprinose facilitaciji hoda /166/, a zatim ukoliko su rezultati obrasca hoda zadovoljavajući postepeno isključivanje vodiča, sa daljim akcentovanjem proprioceptivnog treninga koji potencira senzomotornu integraciju u bolesnika sa PB. Oni se uče da povećaju brzinu i amplitudu koračanja, u protektivnom obrascu hoda, slika 1.



Slika 1. Trening hoda uz korišćenje vizuelnih vodiča

Kako bi se što bolje simulirali uslovi prilikom hoda u realnom životu bolesniku se može uz pomoć specijalizovanog osoblja sprovoditi obuka hoda na različitim podnim površinama, uz različite ciljano osmišljene prepreke, uz naizmenično zaustavljanje i započinjanje hoda, kao i menjanje pravaca tokom hoda. Poseban deo strategije uveštavanja hoda su situacije i okruženje koje za bolesnika predstavlja najveću prepreku i izaziva najveći strah.

Frizing hoda ("freezing of gait"-FOG) se manifestuje oklevanjem pokreta što vodi kašnjenju ili potpunom odsustvu inicijacije, zamrzavanju- bloku pokreta. FOG ne uzrokuje samo usporavanje hoda, već i najviše doprinosi padu bolesnika sa PB. Vežbanje za redukovanje FOGa sprovodi u okruženju gde se FOG tipično dešava, sa visokim koračanjem, preskakanjem, iskoračivanjem dugim koracima koristeći ulaze i različite prepreke. Sa uspešnim izvršavanjem zadataka bolesnik se uključuje na teži nivo sa složenijim kognitivnim i motoričkim zadacima sa ciljem da zadrži istu brzinu i formu hoda. Nema dovoljno kvalitetnih publikacija o specifičnom uticaju rehabilitacije na FOG.

Kognitivno kineziološka strategija je integrisani neurorehabilitacioni pristup o kome se malo zna, ali je veoma atraktivan u svojoj suštini, jer aktivira i motoričke ali i nemotoričke kreativne delove CNS, sa ciljem da bolesnik misaonim obrascima, treninzima osmisli idealnu putanju i način kako će rešiti zadatke u toku hodanja, ali ne samo hodanja, već i bilo koje druge vrste transfera koji koristi u kretanju u realnom životu. To su vežbe i treninzi orijentisani ka rešavanju kognitivno motoričkih zadataka.

Vežbe istezanja i vežbe snage za bolesnike sa PB deo su konvencionalne kineziterapije, ali bez kojih bi bila smanjena mogućnost da sofisticirani deo treninga popravi obrasce hoda, te su i danas kao deo rehabilitacije hoda od velike važnosti. Istezanje fleksorne muskulature i jačanje ekstenzorne muskulature, poboljšava i ojačava uspravnu posturu. Povećanje mobilnosti kičmenog stuba, a ciljano aksijalne mobilnosti je jedan od pojedinačnih terapijskih ciljeva.

Aerobni trening u rehabilitaciji hoda znači pojačani kardiovaskularni fitnes bolesnika sa PB, povećanu izdržljivost i smanjen zamor, a kada je u pitanju tredmil traka, uz ove elemente vežba se i sam obrazac hoda, bilo uz specijalizovane hvataljke, bilo bez njih. Većina tredmil studija ističe povoljno dejstvo tredmil treninga na parametre hoda kod bolesnika sa PB /46,167/. Za procenu efikasnosti hipotetičke terapije hoda u PB neophodna je precizna analiza brojnih

parametara hoda i definisanje njegovih karakteristika, te mogućnost retestiranja. U tu svrhu koriste se različiti merni instrumenti i analizatori hoda opisani prethodno u tekstu.

1.3.1.2. Transkranijalna Magnetna stimulacija

Transkranijalna magnetna stimulacija (TMS) je neinvazivna neurostimulaciona i neuromodulatorna tehnika, bazirana na principu elektromagnetne indukcije električnog polja u mozgu /168/.

U upotrebi je od 1985. godine i od tada progresivno raste interesovanje za TMS /169/.

Kratkotrajno jako magnetno polje emitovano iznad poglavine prolazi kroz strukture poglavine i indukuje male promenljive struje u ciljanim zonama velikog mozga. Ovo lokalno električno polje može biti dovoljnog intenziteta i gustine da depolarizuje neurone. Kada se TMS pulsevi repetitivno primene (repetitivna TMS – rTMS) oni mogu da modulišu kortikalnu ekscitabilnost, snižavajući ili povišujući je, zavisno od parametara stimulacije, čak duže od trajanja same stimulacije.

Tri faktora utiču na efekte rTMS: frekvencija, intenzitet i trajanje stimulacije. Korteks se stimuliše ponavljanim magnetnim impulsima frekvencije između 1 Hz i 50 Hz- repetitivna TMS, nasuprot pojedinačnim impulsima frekvencije manje od 1Hz.

rTMS frekvencije ≥ 5 Hz dovodi do povišenja ekscitabilnosti i metaboličke aktivacije stimulisane regije velikog mozga koja se može detektovati i više od 30min posle završetka stimulacije. Višom rTMS frekvencom podrazumeva se opseg od 5Hz i više, niskom rTMS frekvencom od 1Hz i niže.

Takođe je pokazano je da su ekscitatorni efekti rTMS izraženiji sa povišenjem frekvencije stimulacije /170,171/. Čini se rTMS niske frekvencije 1Hz i niže izazivaju smanjenje kortikalne ekscitabilnosti, mada kod nekih osoba niska frekvencija rTMS ima suprotne efekte, izaziva pojačanu ekscitabilnost korteksa/172/. Za opsege frekvencije rTMS između 1 i 5 Hz efekti su još nedovoljno proučeni.

Uloga TMS u neuror rehabilitaciji

Nekoliko godina unazad značajno je povećano interesovanje za praktičnu primenu TMS u dijagnostikovanju, terapiji i rehabilitaciji neuroloških i psihijatrijskih oboljenja /173/. Modulacija kortikalne aktivnosti putem repetitivne TMS nije ograničena samo na motorne kortikalne regije, već dugotrajniji efekti rTMS mogu da se indukuju i u vizualnoj, prefrontalnoj i parietalnoj kori kao i u cerebelumu /174/.

Ovi nalazi otvaraju potencijalnu mogućnost terapijske aplikacije rTMS u raznim stanjima patološko povećane ili smanjene kortikalne ekscitabilnosti.

Kroz rezultate dosadašnjih studija nameće se ideja o TMS kao mogućoj rehabilitacionoj proceduri kod različitih neuroloških oboljenja poput cerebrovaskularnog insulta, traumatske povrede mozga i kičmene moždine, hronično progresivnih oboljenja poput Parkinsonove bolesti, distonije i multiple skleroze /173,175/. Kao potencijalno korisni ističu se i kliničkim efekti rTMS kod hroničnog bola, gde je kao reper ispitan efekat rTMS tretmana na bol kod fibromijalgije /176/.

Smatra se da u okviru ovih neuroloških stanja TMS ima pozitivan efekat na neuroplasticitet, te da je moguća dodatna terapijska alatka kod neuroloških oboljenja, naročito u ranoj neuror rehabilitaciji, ali i generalno u funkcionalnom oporavku i adaptaciji na neurološke deficite. Još uvek nisu u potpunosti poznati patofiziološki mehanizmi mnogih neuroloških oboljenja što upotrebu rTMS čini kompleksnim, te se ne može sa sigurnošću reći kod kojih je neuroloških oboljenja indikovana rTMS /177/. Mehanizmi modulacije kortikalne ekscitabilnosti nakon rTMS seanse su i dalje nepoznati. Animalne studije sugerišu i na mogućnost da modulacija neurotransmitera i genska indukcija doprinose produženom modulatornom efektu rTMS /178,179,180/.

TMS i Parkinsonova Bolest

Pascal Leone i saradnici su prvi objavili da je kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću visoko frekventna rTMS motornog korteksa dovela do poboljšanja funkcije kontralateralne ruke /181/. Benefiti stimulisanjem visokofrekventnom rTMS kod bolesnika sa PB, potvrđeni su meta-

analizom u kojoj se zaključuje da tretman nižom frekvencom rTMS ima slabije efekte na motorne simptome kod bolesnika sa PB /182/.

Smatra se da rTMS kod pacijenata sa PB deluje na dva načina: povećavajući kortikalnu ekscitabilnost talamokortikalnih puteva za koju se smatra da je kod ovih bolesnika smanjena i modifikujući kateholaminski metabolizam subkortikalno putem kortikalne stimulacije /174,175/.

Pored uticaja na poboljšanje motorne funkcije dokazano je da rTMS ima dobar terapijski efekat na depresiju koja je prisutna kod oko 50% pacijenata sa parkinsonovom bolešću /183, 184,185/.

Jedan od glavnih problema u definisanju terapijskih efekata rTMS je i varijabilnost rTMS parametara, kao što su broj isporučenih impulsa, intenzitet stimulacije, broj sesija i dinamika sesija, ali i karakteristike pacijenata kao što su stadijum bolesti i upotreba različitih lekova .

2. CILJEVI RADA

RADNA HIPOTEZA

Strukturisani rehabilitacioni postupak, usmeren na različite patofiziološke mehanizme u osnovi poremećaja hoda obolelih od Parkinsonove bolesti, nezavisno poboljšava parametre hoda i pozitivno deluje na kliničke korelate njegovog poremećaja u ovoj bolesti (padovi, fenomen motornih blokova ili tzv. “freezing” hoda, kontrola posturalnosti, aktivnosti svakodnevnog života i kvalitet života).

CILJEVI ISTRAŽIVANJA:

1. Da ispita da li strukturisani rehabilitacioni postupak, usmeren na različite patofiziološke mehanizme u osnovi poremećaja hoda obolelih od Parkinsonove bolesti, nezavisno poboljšava parametre hoda u poređenju sa optimalizovanom antiparkinsonom terapijom.
2. Da ispita da li transkranijalna magnetna stimulacija suplementarne motorne areje moždane kore utiče na parametre hoda obolelih od Parkinsonove bolesti.
3. Da utvrdi na koje specifične parametre hoda i na koji način deluje strukturisani rehabilitacioni postupak.

3. MATERIJAL I METODE:

Istraživanje, u formi otvorene prospektivne kliničke studije sprovedeno je na Klinici za neurologiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu.

Istraživanjem su obuhvaćeni bolesnici sa Parkinsonovom bolešću (PB) koji su se ambulantno ili hospitalno lečili u periodu od 2010 do 2012 godine.

3.1. Bolesnici, materijal i metode

Dijagnoza PB postavljena na osnovu kriterijuma Britanske Banke mozгова /186/ i od strane neurologa specijalizovanog za bolesti nevoljnih pokreta. Bolesnici su dali pristanak da učestvuju u istraživanju nakon dobijanja informacije o njegovoj svrsi.

3.1.1. Kriterijumi uključenja i isključenja bolesnika

Kriterijumi uključenja bolesnika u studiju bili su: a) starost > 40 godina; b) obostrano ispoljeni simptomi PB, sa ili bez poremećaja posturalnosti (stadijum bolesti II i III po skali Hoehnove i Yahra za procenu stadijuma PB /187/; c) stabilna antiparkinsona dopaminergička terapija \geq 4 nedelje pre započinjanja studije.

Studijom nisu obuhvaćeni bolesnici sa: a) unilateralnom distribucijm simptoma PB (stadijum I po skali Hoehnove i Yahra); b) teškim funkcionalnim deficitom, vezani za pokretna kolica ili krevet (stadijumi IV i V po Hoehn i Yahr skali); c) kognitivnim oštećenjem i postignućem na Mini Mental State Examination (MMSE) skali \leq 24 /188/; d) epilepsijom; e) drugom neurološkom bolešću koja zahvata centralni ili periferni nervni sistem; f) reumatoidnim artritism ili nekom drugom dijagnozom bolesti koštano-zglobnog sistema; g) traumom ili drugim strukturnim oštećenjem mozga; h) traumom ekstremiteta i) vestibularnim oštećenjem; j) oštećenjem vida; k) kardiovaskularnim oštećenjem klasa C i D bolesnika po AHA (American Heart Association) i ACSM (American College of Sports Medicine) kriterijumima za kardiovaskularni rizik prilikom vežbanja /189/.

Svi podaci koje su bolesnici i negovatelji dali su provereni u dostupnoj medicinskoj dokumentaciji (istorije bolesti i ambulantni izveštaji), obzirom da se uključeni bolesnici leče na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije od momenta postavljanje dijagnoze.

3.2 Prikupljanje podataka o karakteristikama bolesnika

Nakon prvobitne selekcije definisane kriterijumima za uključivanje u studiju, bolesnici su ispitani po sledećem protokolu:

3.2.1 Demografski podaci i kliničke karakteristike

- a) Demografski podaci i kliničke karakteristike bolesti su prikupljene pomoću prethodno definisanog semistrukturisanog upitnika koji je dat u prilogu A.
Prikupljeni su podaci o trenutnoj terapiji, lekovima i dnevnim terapijskim dozama. Pored antiparkinsone, ordinirana je i terapija antidepresivima, antipsihoticima i anksioliticima. Za sve pacijente je izračunata ekvivalentna doza levodope.
- b) Obavljen je kompletan neurološki pregled
- c) Težina PB procenjena na osnovu Unificirane skale za ocenjivanje PB (UPDRS) /190/. Ova skala se sastoji iz četiri podskale, od kojih prva procenjuje mišljenje, raspoloženje i ponašanje, druga se odnosi na svakodnevne aktivnosti, treća predstavlja motorni pregled simptoma parkinsonizma, dok četvrta procenjuje komplikacije antiparkinsone terapije, pri čemu viši zbrojevi odgovaraju težoj kliničkoj slici bolesti.
- d) Stadijum bolesti je određen na osnovu skale Hoehnove i Yahra /187/ koja razlikuje 5 stadijuma PB, označenih brojkama od 1 do 5, pri čemu 1 označava unilateralnu bolest bez aksijalne zahvaćenosti, a 5 potpunu zavisnost od drugog lica i gubitak kontrole sfinktera.
- e) Kognitivni status pacijenata procenjen je pored osnovne Mini-Mental skale (MMS) /188/ i revidiranom Adenbrukovom skalom za procenu kognitivnih funkcija /191,192,/.
- f) Specifično testiranje egzekutivnih funkcija vršeno je pomoću intervjua za procenu egzekutivnih funkcija (Executive interview – EXIT 25) /193/ i baterije za testiranje funkcija frontalnog režnja (Frontal Assessment Battery at bedside – FAB) /194/.

- g) Psihički status je procenjivan na osnovu Hamiltonove skale depresivnosti (HDRS) /195/, verzije sa 21 pitanjem, skale apatije /196/ i Hamiltonove skale anksioznosti (HARS) /197/.

3.2.2 Evaluacija rehabilitacionog progres-a- parametri kliničke funkcionalnosti bolesnika

- a) Merenje stepena mišićnog tonusa vršeno je pomoću modifikovane Ashwortove skale za procenu stepena mišićnog tonusa na gornjim i donjim ekstremitetima /198/.
- b) Mereni su obimi pokreta kičmenog stuba: vratna fleksija, ekstenzija, rotacija i laterofleksija, zatim torakalna i lumbalna fleksija, ekstenzija, laterofleksija i rotacija. Za merenje obima pokreta kičmenog stuba korišćeni su inklinometri i goniometar.
- c) Procenjivan je balans i hod uz pomoć Tinettijske (Tinetti) skale za procenu balansa i hoda, kojom se procenjuje 16 parametara balansa u sedećem i stojećem položaju, uključujući i provokacione testove sa zatvaranjem očiju i pokušajem izvođenja bolesnika iz balansa primenom blage sile ispitivača na predeo sternuma /56/.
- d) Mobilnost i transfer bolesnika iz sedećeg položaja u hod, procenjivan je „Timed Up and Go“ testom (TUG) /199/. Merilo se vreme tokom kog ispitanik obavlja zadatak, sedi na stolici, oslonjen rukama na držače i na znak ispitivača ustaje, hoda 3 metra okreće se oko označene linije, prolazi istu putanju do stolice i seda na stolicu sa rukama oslonjenim na držače stolice.
- e) Učestalost padova tokom uobičajenih dnevnih aktivnosti procenjivana je pomoću Modifikovane skale za učestalost padova „Modified Falls Efficacy Scale“ /200, 201/.
- f) Motorni blok, frizing ispitivan je upitnikom za procenu frizinga tokom hoda „Freezing of Gait Questionnaire“ /202/.
- g) Za ispitivanje motornog oštećenja i evaluaciju rehabilitacionog programa kod bolesnika od PB korišćen je test „Global Mobility Task“ /203/. U testu bolesnik dobija 5 motornih zadataka koji se ocenjuju ocenama od 0 do 4, a maksimalno vreme za svaki zadatak je 60 sekundi. Skoruju se i zadaci i vreme, finalno procenjuje stepen globalnog motoričkog oštećenja, kao i efekti rehabilitacije.

3.3 Analiza parametara hoda

Merenje i analiza parametara hoda 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 /66/. Sistem se sastoji aktivne površine koja sadrži > 16.000 senzora osetljivih na pritisak, inkorporiranih u elastičnu stazu prekrivenu gumenom površinom preko koje ispitanici hodaju.

Dužina aktivnog dela staze je 5,5 m. Kvantifikacija parametara hoda posredovana je sensorima koji odašilju podatke o sili, koji se potom procesiraju. Odgovarajući softver je omogućio proračunavanje prostorno-vremenskih parametara hoda, kao što su ciklus hoda, dužina koraka, oslonac na jednoj ili obe noge tokom hoda, kao i odgovarajući uglovi oslonca stopala /20/. Podaci su sačuvani u računaru i korišćeni za analizu i obradu.

Analizirani parametri bili su trajanje ciklusa hoda (CT), dužina koraka (SL), vreme trajanja oslonca na obe noge (DST), vreme trajanja zamaha jednom nogom (ST), kao i koeficijenti varijacije ova četiri parametara (CV).

Parametri hoda, kao i uporedni kognitivni i motorni efekti na hod ispitivani su uz pomoć metodologije dvostrukog zadatka ("dual task"). Hod je prvo registrovan u uslovima prirodnog, normalnog hoda za svakog ispitanika, bez dodatnih instrukcija, čime je procenjivan „bazičan“ hod. Potom su ispitanici hodali uz izvršenje dodatnog zadatka:

- a.) motornog (nošenje čaše pune vode, do vrha, sa instrukcijom da im se voda ne prospe);
- b.) kognitivnog zadatka (repetitivni test "oduzimanja sedmice", $100-7=?$, a potom dalje oduzimanje broja 7 od dobijenog broja, itd.);
- c.) kombinovanog kompleksnog zadatka, gde su ispitanici hodali i izvršavali instrukcije o obavljanju i motornog i kognitivnog zadatka istovremeno

Ispitanici su hodali 6 puta duž staze za merenje, po 3 puta sukcesivno niz i uz stazu, uz svoju odgovarajuću uobičajenu brzinu hoda. Distanca koju su bolesnici prilikom testiranja prolazili je bila oko 50 metara u svakom zadatku, čime je ukupno pređeno 200 m (4 zadatka x 50 m). Potom su ovi parametri usrednjeni za svaki zadatak i za svakog ispitanika.

3.4 Grupisanje bolesnika i uslovi testiranja

U studiju su bila uključena 43 bolesnika PB, koji su bili randomizovani u dve studijske grupe metodom slučajnih brojeva:

- (a) Grupa I, koja je bila podvrgnuta strukturisanom rehabilitacionom protokolu u trajanju od 21 dana, u režimu 6 terapijskih seansi nedeljno, ukupno 16 sati efektivnog vežbanja; i
- (b) Grupa II, koja je bila podvrgnuta tretmanu repetitivne transkranijalne magnetne stimulacije (rTMS) frekvencom od 10 Hz iznad suplementarne motorne areje (SMA) u trajanju od 10 dana (5 + 5, pauza tokom vikenda), tokom 20 min/dnevno.

Na ispitanicima obe grupe su sprovedena identična testiranja. Sva testiranja kliničkih parametara bolesti, kao i testiranje hoda, sprovedena su tokom „ON“ perioda , u najvećem broju slučajeva 2 sata nakon uzimanja prve jutarnje doze L-dope. Bolesnici grupe I su testirani prvog dana, pre započinjanja strukturisanog rehabilitacionog protokola, i nakon završetka rehabilitacionog protokola koji je trajao 21. dan. Bolesnici grupe II (rTMS stimulacija) testirani su 1. dana, pre započinjanja protokola, nakon završetka protokola stimulacije koji je trajao 10 dana (vikendom je bila pauza u stimulisanju) i 21. dana od početnog testiranja. Interval od prvog do završnog testiranja za obe grupe ispitanika bio je jednak -21 dan.

3.5 Terapijski protokoli

3.5.1 Strukturisani rehabilitacioni tretman (grupa I)

Integrirani rehabilitacioni program (Protokol I) trajao je 21 dan i sastojao se od kombinacije kineziterapijskih procedura, uvežbavanja transfera, aerobnog treninga i specifičnog treninga hoda. Kineziterapijski program obuhvatio je vežbe snage, vežbe za povećanje obimapokreta, vežbe za balans i propriocepciju, vežbe za koordinaciju i posturalnost, vežbe transfera. Korišćena je standardna oprema za kineziterapiju uz dodatnu primenu terapijskih elastičnih traka i terapijskih lopti. Vežbe istezanja i relaksacije sprovodile su se na početku i na kraju treninga kao obavezan deo programa. Vežbe transfera obuhvatile su najvažnije početne

položaje koji su esencijalni za dnevno funkcionisanje i kvalitet života. Za izvođenje vežbi snage za gornje i donje ekstremitete korišćene se elastične trake. Doziranje elastičnim trakama vršeno je povećavanjem otpora jednom nedeljno ukoliko bolesnik zadanu vežbu izvodi bez većeg napora tokom 10 ponavljanja. Za vežbe balansa korišćene su terapijske lopte (Swiss ball™) u tri različite veličine u zavisnosti od same vežbe i visine ispitanika. Vremenska dinamika vežbanja je bila takva da se vodilo računa o elementima mogućeg preopterećenja i zamora određenih mišićnih grupa i bolesnika u celini. Neparnim radnim danima aplikovane su vežbe za snagu i balans uz uvežbavanje transfera, a parnim vežbe istezanja i trening hoda pre podne, a po podne aerobni trening na stacionarnom terapijskom ergobiciklu (Kettler RX 7), ergonomski prilagođenom bolesnicima sa PB. Subotom su ispitanici na stazi od 10 metara uvežbavali hod uz višestruke kognitivne i motorne zadatke u celokupnom trajanju od 20 minuta. Trenizi hoda i treninzi posturalnosti sprovodili su se u simuliranim i objektivnim okolnostima, koje su rizične za pad prilikom svakodnevnog funkcionisanja obolelog. Vršena je klinička dijagnostika hoda i „GAITRite® walkway“ sistemom dijagnostika hoda, čime su se identifikovali pogrešni obrasci i skvence hoda, te je njihova korekcija postala deo terapijskog cilja u rehabilitaciji hoda. Doziranje se vršilo obeležavanjem vizuelnim markerima, povećavanjem vrednosti prosečne dužine koraka koje su izmerene na dijagnostičkoj traci. U skladu sa takvom metodologijom markeri su postavljeni prve nedelje sprovođenja kineziterapijskog programa na 110% od prosečne dužine koraka, odnosno 115% druge i 120% treće nedelje kineziterapijskog programa. Vizuelnim markerima se označavala individualno zadata dužina koraka, a sa druge strane služili su bolesniku kao vizuelni vodiči i korektori asimetrije koraka, slika 1.

Protokol aerobnog treninga ordiniran je na stacionarnom terapijskom ergobiciklu (Kettler RX 7), ergonomski prilagođenom bolesnicima sa PB. Aerobni trening se u svim fazama odvijao u skladu sa preporukama i kriterijumima AHA (American Heart Association) i ACSM (American College of Sports Medicine) za kardiovaskularni rizik prilikom vežbanja /189/. Trajanje aerobnog treninga se prve nedelje sa početnih 5 minuta progresivno produžavalo na 10 minuta, druge nedelje na 15 minuta, a treće nedelje na maksimalnih 20 minuta u zadatom režimu. Opterećenje je bilo konstantnog intenziteta 25 W, a brzina okretanja pedala ≥ 20 km/h. Pre početka, neposredno po završetku i nakon 5 minuta odmora, merene su vrednosti arterijskog krvnog pritiska i srčane frekvence. Intenzitet aerobnog treninga procenjivao se putem Borgove Skale /204,205/, subjektivnom procenom ispitanika, na svakih 2 minuta sa graničnom vrednošću

za prekid aerobnog treninga od ocene ≥ 14 . Protokol aerobnog treninga sprovodio se sa najmanje jednim satom pauze između kineziterapijskog dela protokola za terapijske dane u kojima nije bilo treninga snage, vodeći računa o ukupnoj energetskej potrošnji za taj dan sa obzirom na aerobni trening. Intenzitet treninga je svakodnevno i individualno procenjivan u svim elementima opterećenja treninga strukturisanog rehabilitacionog programa. Detaljna struktura postupka je prikazana u prilogu B.

3.5.2 Protokol repetitivne transkranijalne magnetne stimulacije (rTMS)

Bolesnicima iz Grupe II, podvrgnutim rTMS, lokacija SMA je određivana u odnosu na optimalne pozicije za stimulaciju prednjeg tibijalnog mišića (TA, distalni mišić noge), ipsilateralno sa stranom koja je bila dominantno zahvaćena bolešću. Mišićna aktivnost registrovala se pomoću EMG pojačivača i Ag-AgCl elektroda postavljenih na površinu kože iznad ispitivanih mišića. Posle određivanja optimalnih pozicija za stimulaciju TA mišića, određivao se prag za stimulaciju ovog mišića u miru. Prag za stimulaciju mišića u miru se definiše kao intenzitet TMS stimulacije koji izaziva trzaje ciljnog mišića (motorni evocirani potencijali – MEP) od najmanje 50 μ V u najmanje pet od deset sukcesivnih pokušaja sa pojedinačnom TMS stimulacijom /206/. Za stimulaciju SMA, kalem se postavljao 5 cm anteriorno po srednjoj sagitalnoj liniji od optimalne pozicije za TA mišić /207,208/. Detaljna metodologija i uputstvo rTMS primenjene u studiji nalazi se u prilogu C.

Magnetna stimulacija je sprovedena korišćenjem transkranijalnog magnetnog stimulatora “Rapid Transcranial Magnetic Stimulator (rapid TMS – Magstim Co, Velika Britanija)”. Korišćen je izlazni kalem oblika osmice, kao i standardni kružni kalem prečnika 90 mm, te kalem za duboku stimulaciju moždanih struktura. Ispitanici su smešteni u komfornu stolicu koja je prilagođena tako da se bolesniku nesmetano može kalemom nameštenom i prislonjenim na poglavinu, na zadovoljavajući način aplikovati serija stimulusa od strane eksperimentatora, sa podesivim naslonima za glavu i ruke, radi maksimalne relaksacije tela i udova ispitanika tokom samog protokola stimulacije.

Intenzitet rTMS stimulacije je iznosio 110% od motornog praga za TA.

Protokol stimulacije je podrazumevao primenu rTMS, sa frekvencijom od 10 Hz, intenziteta od 110% unapred određenog motornog praga, nad levostranom motornom korom.

Jedna rTMS sesija se sastojala od 20 serija TMS pulseva frekvencije 10Hz u trajanju od 2 sekunde sa 58 sekundi razmaka između serija – ukupno 400 TMS pulseva tokom 20 minuta dnevno. Ispitanicima je ukupno tokom protokola isporučeno 4000 pulseva.

Pomenuti parametri rTMS stimulacije su u skladu sa preporučenim međunarodnim sigurnosnim standardima /209/.

Stimulacija je ukupno trajala 10 dnevnih sesija, u toku dve nedelje (svakim radnim danom, uz pauzu za vikend). Pre početka stimulacije svakom ispitaniku je određivan prag aktivacije (motorni prag), procenjivan po protokolu uz pomoć EMG odgovora na postepeno pojačanje magnetne stimulacije, kao minimalni intenzitet stimulacije koji proizvodi odgovor mišića u 6 od 10 pokušaja.

3.6 Statistička obrada

U obradi podataka su se koristile metode deskriptivne statistike koristiti: mere centralne tendencije-aritmetička sredina(\bar{x}) i medijana (med); mere varijabiliteta: interval varijacije i standardna devijacija (sd); relativni brojevi. Od metoda analitičke statistike upotrebljen je, Studentov T test, Mann-Whitney test, Wilkokson-ov test, Hi kvadrat test, Fišerov test i jednofaktorska analiza varijanse, Kruskal-Wallis analiza varijanse. U okviru generalnog linearnog modela primenjena je analiza varijanse za ponovljena merenja.

4. REZULTATI ISPITIVANJA

4.1. Strukturisani rehabilitacioni tretman

U naše istraživanje je grupi sa protokolom strukturisane rehabilitacije (**StReh**) koji je trajao 21 dan bilo je uključeno 23 bolesnika sa PB. Prosečna starost obolelih od PB u momentu ispitivanja iznosila je 59.3 ± 8.9 godina (45- 79. godine). Kliničko demografske karakteristike bolesnika sa PB, uključenih u ovo ispitivanje, prikazane su na tabeli 1.

Tabela 1. Kliničko demografske karakteristike obolelih od PB

Broj bolesnika	23
Uzrast (godine)	59.3 ± 8.9
Uzrast početka PB (godine)	52.1 ± 8.6
Dužina trajanja bolesti (godine)	7.8 ± 3.8
Pol muški/ženski	18/5
Godine školovanja (godine)	12.43 ± 2.74 (8-16)
LEED	855 ± 233 (460-1550)
MMSE	28.3 ± 2.3

Kod bolesnika u grupi sa strukturisanom rehabilitacijom PB je počinjala u uzrastu u 52.1 ± 8.6 godina pri čemu je najmlađi bolesnik imao 37, a najstariji 72 godine. Bolest je prosečno trajala 7.8 ± 3.8 godine, maksimalno 16 godina.

Svim bolesnicima je bila ordinirana L-dopa 616.3 ± 256.5 (mg) uz konstataciju da je nekima i dodat lek iz grupe dopaminskih agonista i u tri slučaja COMT inhibitora. Kako pokazuje tabela 1 ekvivalentna doza L-dope, koja se dobija prevođenjem doze L-dope, COMT inhibitora, inhibitora MAO-B i dopa agonista, kod bolesnika uključenih u naše ispitivanje, prosečno je iznosila 855.6 ± 233.6 (mg).

Kako pokazuje tabela 1 bolesnici sa PB nisu imali značajan kognitivni pad. Prosečne vrednosti MMSE su 28.3 ± 2.3 .

U momentu ispitivanja oboleli od PB imali su 2.4 ± 0.5 stadijum bolesti po Hoehn i Yahru u on fazi, odnosno obostrano izraženu bolest uz kod jednog broja bolesnika sa stadijumom 3 i prisustvo poremećaja balansa. Na kraju tronedelnog protokola strukturisane rehabilitacije nije došlo do značajne promene stadijuma bolesti 2.4 ± 0.3 , tabela 2.

Kvantifikovanje simptoma PB vršeno je pomoću UPDRS skale. Pre početka tretmana strukturisanom rehabilitacijom ukupni UPDRS skor iznosio je 56.9 ± 15.4 , a nakon završetka 21dnevnog tretmana 55.8 ± 15.8 . Smanjenje totalnog skora UDPRS ide u prilog pomeranju ka funkcionalnom poboljšanju mada nema statističke značajnosti. Taj utisak se pojačava skorovanjem motorne funkcije, UPDRS III je iznosio 34.6 ± 9.8 na početku, a 33.9 ± 9.7 na kraju mada ni ovde nema statističke značajnosti, tabela 2.

Tabela 2. Težina simptoma obolelih od PB pre i posle strukturisane rehabilitacije (StReh)

	Pre tretmana StReh	Posle tretmana StReh	p
H&Y	2.4 ± 0.5	2.4 ± 0.3	0,328
UPDRS total	56.9 ± 15.4	55.8 ± 15.8	0,308
UPDRS III	34.6 ± 9.8	33.9 ± 9.7	0.134

Kognitivni status bolesnika procenjen je pored osnovne Mini-Mental skale (MMS) i revidiranom Adenbrukovom skalom za procenu kognitivnih funkcija (ACE) . Prosečno ukupni skor ACE na početku je iznosio 89.5 ± 7.9 , a po završetku strukturisanog rehabilitacionog protokola 91.0 ± 7.6 , što ukazuje na statistički značajno kognitivno poboljšanje $p = 0.001$, tabela 3.

Specifičnim testiranjem egzekutivnih funkcija FAB testom (Frontal Assessment Battery at bedside) dobijen je ukupni skor 15.3 ± 2.5 na početku i 16.0 ± 2.4 po završetku tretmana strukturisanom rehabilitacijom, što je statistički značajna razlika, $p = 0.008$, tabela 3.

Testiranjem pomoću intervjua za procenu egzekutivnih funkcija (Executive interview – EXIT 25) nije dobijena statistički značajna razlika, na početku je vrednost bila 4.6 ± 2.7 , a po završetku rehabilitacije 4.2 ± 2.4 , $p = 0.110$, tabela 3.

Rezultati merenja anksioznosti bolesnika sa PB Hamiltonovom skalom za procenu anksioznosti (HARS) kada su započinjali strukturisanu rehabilitaciju ukazuju na blago ispoljenu anksioznost

10.5±6.9, koja je po završetku rehabilitacionog protokola bila statistički značajno smanjena 9.3±6.0, P= 0.039, tabela 3.

Afektivni status je procenjen na Osnovu Hamiltonove skale depresivnosti (HDRS), tom prilikom je merenje pre početka rehabilitacionog tretmana ukazalo na graničnu vrednost i zmeđu blage i umerene depresivnosti 13.2±6.7. Nakon završetka rehabilitacionog tretmana vrednost HDRS-a se statistički značajno pomerila ka lakšoj depresiji, odnosno evidentirano je visoko statistički značajno poboljšanje indikatora depresivnosti, p=0.000, tabela 3.

Skorovanjem u skali apatije dobila se statistički značajna razlika u vrednostima pre 11.8±6.6 i posle 10.8±6.3, u smeru smanjenja kliničke prisutnosti znakova apatije, p= 0.044, tabela 3.

Tabela 3. Kognitivni, egzekutivni i psihički status obolelih od PB pre i posle tretmana StReh

	Pre tretmana StReh	Posle tretmana StReh	p
FAB total	15.3±2.5	16.0±2.4	0.008
EXIT 25	4.6±2.7	4.2±2.4	0.110
ACE	89.5±7.9	91.0±7.6	0.001
HARS	10.5±6.9	9.3±6.0	0.039
HDRS	13.2±6.7	11.2±6.2	0.000
Apathy scale	11.8±6.6	10.8±6.3	0.044

U okviru evaluacije rehabilitacionog progressa mereni su obimi pokreta kičmenog stuba. Fleksija vratne kičme je 53.7±12.1 stepena na početku, a 54.2±12.6 na kraju tretmana rehabilitacijom, evidentira se povećanje obima pokreta, ali koje nije statistički značajno p= 0.800. Sličan rezultat je dobijen i ispitivanjem ekstenzije vratne kičme, evidentirano je povećanje obima pokreta 41.5±9.5 stepena na početku, 42.6±9.9 na kraju rehabilitacije, ali koje nema statističku značajnost p= 0.521. Lateralna fleksija vrata desno je iznosila na početku rehabilitacije 31.0±10.7, a po završetku 30.1±9.2 stepena, što predstavlja smanjenje obima pokreta koje nema statističku značajnost p= 0.617, ali je izmereno statistički značajno povećanje obima pokreta u lateralnoj fleksiji vrata levo 28.7±8.1 na početku, a 31.6±9.5 stepena po završetku rehabilitacije p= 0.016. Merenjem obima rotacije vratne kičme ustanovljeno je da je došlo do statistički značajnog povećanja obima pokreta vratne rotacije levo. Obim pokreta vratne rotacije levo je na

početku rehabilitacije iznosio 54.2 ± 20.3 stepena, a po završetku 61.6 ± 14.7 stepena, što je statistički značajno povećanje obima pokreta $P = 0.023$, tabela 4.

Obim pokreta vratne rotacije desno je na početku rehabilitacije iznosio 58.7 ± 17.0 stepena, a po završetku 62.0 ± 12.5 stepena, što ukazuje na vidljivo povećanje obima pokreta, ali bez statističke značajnosti $p = 0.155$

Tabela 4. Obim pokretljivosti vratne kičme obolelih od PB pre i posle tretmana StReh

Obim pokreta	Pre tretmana StReh	Posle tretmana StReh	p
Fleksija	53.7 ± 12.1	54.2 ± 12.6	0.800
Ekstenzija	41.5 ± 9.5	42.6 ± 9.9	0.521
Lateralna fleksija desno	31.0 ± 10.7	30.1 ± 9.2	0.617
Lateralna fleksija levo	28.7 ± 8.1	31.6 ± 9.5	0.016
Rotacija u desno	58.7 ± 17.0	62.0 ± 12.5	0.155
Rotacija u levo	54.2 ± 20.3	61.6 ± 14.7	0.023

Obimi pokreta torakalne kičme su u svim aspektima statistički značajno povećani, tabela 5.

Obim pokreta torakalne fleksije je pre rehabilitacije izmeren 14.4 ± 6.4 , a posle 11.8 ± 5.5 stepeni, što je visoko statistički značajno povećanje obima pokreta torakalne fleksije $p = 0.004$.

Obim pokreta torakalne ekstenzije je pre rehabilitacije izmeren 4.5 ± 4.2 , a posle 6.0 ± 4.8 stepeni, što je statistički značajno povećanje obima pokreta torakalne ekstenzije $p = 0.041$.

Obim pokreta lateralne torakalne fleksije desno je pre rehabilitacije bio 6.9 ± 5.1 , a posle 11.0 ± 7.7 stepeni, što je statistički značajno povećanje obima pokreta lateralne torakalne fleksije desno $p = 0.020$.

Obim pokreta lateralne torakalne fleksije levo je pre rehabilitacije bio 7.6 ± 4.2 , a posle 10.8 ± 7.1 stepeni, što je statistički značajno povećanje obima pokreta lateralne torakalne fleksije levo $p = 0.028$.

Tabela 5. Obim pokretljivosti torakalne kičme obolelih od PB pre i posle tretmana StReh

Obim pokreta	Pre tretmana StReh	Posle tretmana StReh	p
Fleksija	11.8 ± 5.5	14.4 ± 6.4	0.004
Ekstenzija	4.5 ± 4.2	6.0 ± 4.8	0.041
Lateralna fleksija desno	6.9 ± 5.1	11.0 ± 7.7	0.020
Lateralna fleksija levo	7.6 ± 4.2	10.8 ± 7.1	0.028

Evidentirano je do visoko statistički značajnog povećanja obima pokreta u fleksiji lumbalne kičme, pre rehabilitacije 23.2 ± 13.6 , a posle 29.7 ± 13.2 stepeni, $p = 0.000$, tabela 6.

Izmereno je povećanje obima pokreta ekstenzije lumbalne kičme, ali sa nedovoljnom statističkom značajnošću $p = 0.075$. Tendencija povećanja obima pokreta u lumbalnoj bočnoj fleksiji i levo i desno je evidentirana, ali bez statističke značajnosti. Obim pokreta lateralne lumbalne fleksije desno je pre rehabilitacije bio 12.0 ± 5.6 , a posle 12.7 ± 4.7 stepeni, što nije statistički značajno povećanje obima pokreta lateralne lumbalne fleksije desno, $p = 0.449$. Obim pokreta lateralne lumbalne fleksije levo je pre rehabilitacije bio 12.9 ± 7.3 , a posle 14.4 ± 6.0 , što nije statistički značajno povećanje obima pokreta lateralne lumbalne fleksije levo $p = 0.205$.

Došlo je do visoko statistički značajnog povećanja obima pokreta u torako lumbalnoj rotaciji kičme u levo, pre rehabilitacije obim pokreta bio je 34.9 ± 13.6 , a posle 42.1 ± 10.9 stepeni, što je statistički značajno povećanje obima pokreta torakolumbalne rotacije kičme u levo, $p = 0.005$, nakon rehabilitacije od 21. dana, tabela 6.

Mada je primećeno povećanje obima pokreta torakolumbalne rotacije u desno, u proseku je iznosio 39.8 ± 14.3 stepeni pre početka rehabilitacije, a 45.6 ± 13.3 stepeni nakon 21. dana rehabilitacije, mada blizu, ipak nije evidentorana statistička značajnost povećanja obima pokreta torakolumbalne rotacije u desno, $p = 0.075$, tabela 6.

Tabela 6. Obim pokretljivosti lumbalne kičme obolelih od PB pre i posle tretmana StReh

Obim pokreta	Pre tretmana StReh	Posle tretmana StReh	p
Fleksija	23.2 ± 13.6	29.7 ± 13.2	0.000
Ekstenzija	6.1 ± 3.8	8.3 ± 4.9	0.075
Lateralna fleksija desno	12.0 ± 5.6	12.7 ± 4.7	0.449
Lateralna fleksija levo	12.9 ± 7.3	14.4 ± 6.0	0.205
TL Rotacija u desno	39.8 ± 14.3	45.6 ± 13.3	0.075
TL Rotacija u levo	34.9 ± 13.6	42.1 ± 10.9	0.005

Merenjem mišićnog tonusa modifikovanom Ashworth skalom pokazuje da je došlo do smanjenja mišićnog tonusa na obe strane, i gornjih i donjih ekstremiteta i to na nivou visoko statistički značajne razlike, tabela 7.

Na desnim gornjim ekstremitetima izmereni tonus je iznosio 1.1 ± 0.7 pre početka rehabilitacije, a nakon rehabilitacije 0.5 ± 0.5 , sa visoko statistički značajnom razlikom $p = 0.001$.

Na levim gornjim ekstremitetima izmereni tonus je iznosio 1.0 ± 0.8 pre početka rehabilitacije, a nakon rehabilitacije 0.3 ± 0.5 , sa visoko statistički značajnom razlikom $p = 0.000$.

Na desnim donjim ekstremitetima izmereni tonus je iznosio 1.3 ± 1.0 pre početka rehabilitacije, a nakon rehabilitacije 0.6 ± 0.8 , sa visoko statistički značajnom razlikom $p = 0.000$.

Na levim donjim ekstremitetima izmereni tonus je iznosio 1.2 ± 1.2 pre početka rehabilitacije, a nakon rehabilitacije 0.5 ± 0.7 , sa visoko statistički značajnom razlikom $p = 0.001$, tabela 7.

Tabela 7. Evaluacija mišićnog tonusa obolelih od PB pre i posle tretmana StReh

	Pre tretmana StReh	Posle tretmana StReh	p
Ashw gornji Ext D	1.1 ± 0.7	0.5 ± 0.5	0.001
Ashw gornji Ext L	1.0 ± 0.8	0.3 ± 0.5	0.000
Ashw donji Ext D	1.3 ± 1.0	0.6 ± 0.8	0.000
Ashw donji Ext L	1.2 ± 1.2	0.5 ± 0.7	0.001

Rezultati ocenjivanja balansa uz pomoć Tinettijske (Tinneti) skale za procenu balansa i hoda pre početka strukturisane rehabilitacije bolesnika od PB 12.7 ± 2.7 , i nakon završetka 14.5 ± 1.2 , pokazuju da je došlo do visoko statistički značajnog poboljšanja balansa nakon tretmana $p = 0.001$, tabela 8.

Rezultati ocenjivanja hoda uz pomoć Tinettijske (Tinneti) skale za procenu balansa i hoda pre početka strukturisane rehabilitacije bolesnika od PB, 9.3 ± 2.5 , i nakon završetka 11.8 ± 1.7 , pokazuju da je došlo do visoko statistički značajnog poboljšanja kvaliteta hoda nakon tretmana $p = 0.000$, tabela 8.

Procenom ukupnih rezultata Tinettijske skale za procenu balansa i hoda zajedno, konstatujemo visoko statistički značajno poboljšanje iskazano kroz ocenjivanje balansa i hoda, pre početka rehabilitacije 22.1 ± 4.7 , a nakon završetka rehabilitacije 25.5 ± 2.6 , od maksimalnog ukupnog skora 28, $p = 0.000$, tabela 8.

Mobilnost i transfer bolesnika iz sedećeg položaja u hod, a zatim ponovo u sedeći položaj ocenjen je „Timed Up and Go“ testom (TUG) i izražen je u sekundama. Izmerena prosečna vrednost vrednosti TUG pre početka rehabilitacije bila je 14.8 ± 6.2 sekundi, a zatim 11.1 ± 4.5 sekundi nakon rehabilitacije, što je visoko statistički značajno poboljšanje funkcije mobilnosti i transfera, $p = 0.001$, tabela 8.

Prisustvo straha od pada kao faktora koji ometa uobičajene dnevne aktivnosti procenjivano je pomoću Modifikovane skale za učestalost padova “Modified Falls Efficacy Scale”. Rezultati ukazuju na poboljšanje u tom smislu, odnosno na smanjenje straha od pada, pre početka rehabilitacije prosečna ocena je bila $6.3 \pm 2.$, a nakon rehabilitacije 7.3 ± 2.7 , ali iako se prosečna vrednost ocene vrednost približila statističkoj značajnosti, kao i prelomnoj oceni kojom se evidentira odsustvo straha, ipak je nismo dobili $p = 0.063$, tabela 9.

Tabela 8. Mobilnost, transfer i balans obolelih od PB pre i posle tretmana StReh

	Pre tretmana StReh	Posle tretmana StReh	p
TiBE	12.7 ± 2.7	14.5 ± 1.2	0.001
TiGE	9.3 ± 2.5	11.8 ± 1.7	0.000
TiBaGE	22.1 ± 4.7	25.5 ± 2.6	0.000
TUG	14.8 ± 6.2	11.1 ± 4.5	0.001
MFES total	6.3 ± 2.1	7.3 ± 2.7	0.063

Za ispitivanje motornog oštećenja i evaluaciju rehabilitacionog programa kod bolesnika od PB korišćen je test „Global Mobility Task“ (GMT), kojim je odvojeno skorovano vreme izvršenja motornih zadataka i ocena kvaliteta izvršenja zadatka. Rezultat ukupnog GMT skora ocene izvršenja motornog zadatka ukazuje na određeno poboljšanje i pomeranje ka funkcionalnoj nezavisnosti, pre početka rehabilitacije ukupni GMT skor je iznosio 1.3 ± 2.4 , a nakon završetka rehabilitacije 0.6 ± 1.7 , ipak nedovoljno za statističku značajnost $p = 0.074$, tabela 9.

Međutim unutar ispitivanja grupe motornih zadataka, u odeljku broj 2, došlo je do statistički značajnog poboljšanja izvršenja ovog motornog zadatka, GMT score 2 je pre početka rehabilitacije iznosio 0.2 ± 0.4 , a nakon završetka 0.04 ± 0.2 , što je statistički značajna promena $p = 0.043$. Radi se o motornom zadatku odizanja iz ležećeg položaja na stomaku u takozvani četvoronožni položaj, osnovni položaj koji prethodi uspravljanju u vertikalnu poziciju, tabela 9.

Mada ukupna ocena kvaliteta izvođenja motornih zadataka nije prešla statistički značajnu promenu, brzina kojom su se zadaci obavljali se promenila smeru statistički visoko značajnog ubrzanja ili smanjenja vremena koje je potrebno za izvršenje tih istih zadataka. Ukupni vremenski GMT je iznosio pre početka rehabilitacije 26.2 ± 19.2 sekundi u proseku po zadatku, a nakon završetka 17.0 ± 12.5 sekundi po zadatku, što predstavlja visoko statistički značajnu promenu $p = 0.009$, tabela 9.

Posmatrano pojedinačno motorne zadatke, odnosno pripadajuće delove testa, poboljšanje, odnosno smanjenje vremena potrebnog za obavljanje motornog zadatka je evidentirano u svih 5 delova, ali je statistička značajnost utvrđena u odeljku 2 i odeljku 4. U odeljku 2 GMT vremena je iznosio pre početka rehabilitacije 6.2 ± 4.9 , a nakon 3.8 ± 2.9 , $p = 0.003$. U odeljku 4 GMT vremena je iznosio pre početka rehabilitacije 3.5 ± 3.1 , a nakon 2.2 ± 3.0 , $p = 0.002$. U motornom zadatku broj 4 bolesnik iz pozicije u kojoj je uspravan na kolenima, zauzima poziciju gde nogu kojom će se osloniti pre konačnog ustajanja istura napred i namešta za oslonac. Može se reći da su sve pripremne motorne radnje za ustajanje i zauzimanje vertikalnog stava više ili manje bile ubrzane nakon završetka protokola strukturisane rehabilitacije.

Tabela 9. Opšta mobilnost i motorika obolelih od PB pre i posle tretmana StReh

	Pre tretmana StReh	Posle tretmana StReh	p
GMT score total	1.3 ± 2.4	0.6 ± 1.7	0.074
GMT score 1	0.3 ± 0.5	0.1 ± 0.3	0.162
GMT score 2	0.2 ± 0.4	0.04 ± 0.2	0.043
GMT score 3	0.2 ± 0.6	0.1 ± 0.3	0.426
GMT score 4	0.3 ± 0.7	0.2 ± 0.6	0.103
GMT score 5	0.3 ± 0.7	0.2 ± 0.7	0.803
GMT time total	26.2 ± 19.2	17.0 ± 12.5	0.009
GMT time 1	10.3 ± 11.3	6.3 ± 4.5	0.084
GMT time 2	6.2 ± 4.9	3.8 ± 2.9	0.003
GMT time 3	2.5 ± 1.3	1.8 ± 1.4	0.063
GMT time 4	3.5 ± 3.1	2.2 ± 3.0	0.002
GMT time 5	3.7 ± 3.0	2.9 ± 2.4	0.176

Rezultati ispitivanja motornog bloka, frizinga specifičnim upitnikom za procenu frizinga tokom hoda „Freezing of Gait Questionnaire”(FOGQ) pokazali su da se prosečna ocena ukupnog skora

popravila za skoro jednu celu jedinicu, pre rehabilitacije 9.0 ± 5.2 , a nakon 8.1 ± 4.4 , ipak to nije bilo dovoljno za statistički značajnu razliku u pobolšanju simptoma frizinga $p = 0.090$.

Rezultat ocenjivanja u Odelljku 3 upitnika FOGQ, najsenzitivnijeg dela za evidenciju pojave frizinga, je pre rehabilitacije 1.7 ± 1.3 , a nakon 1.6 ± 1.2 što predstavlja minimalno poboljšanje, bez statističke značajnosti $p = 0.186$.

Motorni blokovi su se ispoljavali kod svih pacijenata grupe koja je bila podvrgnuta protokolu sa strukturisanom rehabilitacijom i pre i nakon završetka rehabilitacije.

Tabela 10. Prisustvo motornog bloka kod obolelih od PB pre i posle tretmana StReh

	Pre tretmana StReh	Posle tretmana StReh	p
Freezing(y/n)	13/10	13/10	1.00
Freezing item 3	1.7 ± 1.3	1.6 ± 1.2	0.186
Freezing total score	9.0 ± 5.2	8.1 ± 4.4	0.090

Analiza parametara hoda

Merenje i analiza parametara hoda 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. Analizirani parametri bili su: trajanje ciklusa hoda (CT), dužina koraka (SL), vreme trajanja oslonca na obe noge (DST), vreme trajanja zamaha jednom nogom (ST), kao i koeficijenti varijacije ova četiri parametara (CVCT, CVSL, CVDST, CVST).

Bazični hod

U eksperimentalnim uslovima posmatranja prirodnog, bazičnog hoda bez dodatnih instrukcija dobijeni su sledeći rezultati:

Nije evidentirana statistički značajna promena vremena ciklusa hoda. Prosečno vreme ciklusa hoda CT (Cycle Time) je pre početka rehabilitacije iznosilo 1.09 ± 0.11 sekundi, a nakon 1.06 ± 0.12 sekundi, što je malo skraćanje trajanja ciklusa hoda, ali bez statističke značajnosti $p = 0.277$.

Evidentirano je povećanje dužine koraka ST (Stride Length), sa prosečnih 105.24±31.24 cm pre početka rehabilitacije, na 120.70±28.17 cm nakon rehabilitacije, što je visoko statistički značajna promena p= 0.000, tabela 11.

Nije došlo do značajne promena u vremenu trajanja zamaha jednom nogom ST (Swing Time), pre početka rehabilitacije vreme zamaha iznosilo je 0.40±0.05 sekundi, nakon 0.40±0.05, p= 0.713.

Analizom vremena trajanja oslonca na obe noge DST (Dual Support Time), konstatujemo skraćanje DST faze. Pre početka rehabilitacije DST faza je iznosila 0.29±0.08 sekundi, a po završetku 0.26±0.06 sekundi, što je visoko statistički značajna promena p= 0.002, tabela 11.

U posmatranim koeficijentima varijacije posmatranih parametara u bazičnom hodu CV CT, CV SL, CV ST, CV DST nije došlo do statistički značajnih promena.

Tabela 11. Parametri bazičnog hoda obolelih od PB pre i posle tretmana StReh

Parametri hoda	Pre tretmana StReh	Posle tretmana StReh	p
Cycle time	1.09±0.11	1.06±0.12	0.277
Stride length	105.24±31.24	120.70±28.17	0.000
Swing time	0.40±0.05	0.40±0.05	0.713
DS time	0.29±0.08	0.26±0.06	0.002
CV CT	4.33±3.19	3.78±2.16	0.310
CV SL	6.68±5.26	5.21±2.91	0.139
CV ST	7.02±5.87	5.76±3.41	0.110
CV DST	11.02±3.66	9.92±2.87	0.173

Hod sa motornim zadatkom

U eksperimentalnim uslovima posmatranja hoda sa dodatnim motornim zadatkom dobijeni su sledeći rezultati:

Nije evidentirana statistički značajna promena vremena ciklusa hoda u hodu sa motornim zadatkom. Prosečno vreme ciklusa hoda CT (Cycle Time) sa motornim zadatkom je pre početka rehabilitacije iznosilo 1.13±0.16sekundi, a nakon 1.10±0.11sekundi, što je malo skraćanje trajanja ciklusa hoda, ali bez statističke značajnosti p= 0.495.

Evidentirano je povećanje dužine koraka ST (Stride Length) u hodu sa motornim zadatkom, sa prosečnih 91.22±30.40 cm pre početka rehabilitacije, na 107.85±28.45 cm nakon rehabilitacije, što je visoko statistički značajna promena p= 0.000, tabela 12.

Nije došlo do značajne promena u vremenu trajanja zamaha jednom nogom ST (Swing Time) u hodu sa motornim zadatkom, pre početka rehabilitacije vreme zamaha iznosilo je 0.39 ± 0.06 sekundi, nakon završetka tretmana 0.41 ± 0.05 , $p = 0.202$.

Analizom vremena trajanja faze oslonca na obe noge DST (Dual Support Time) sa motornim zadatkom, konstatujemo skraćenje DST faze. Pre početka rehabilitacije DST faza je iznosila 0.35 ± 0.11 sekundi, a po završetku 0.29 ± 0.07 sekundi, što je visoko statistički značajna promena $p = 0.003$, tabela 12.

Karakteristika rezultata izvođenja ovog eksperimentalnog uslova je u tome da je značajna razlika nađena i u koeficijentu varijacije CV faze oslonca ST na jednoj nozi, tj faze zamaha, pri čemu je CVST pre početka rehabilitacionog tretmana iznosio 10.54 ± 9.58 , a nakon završetka 6.14 ± 3.14 , uz statističku značajnost $p = 0.026$, tabela 12.

U ostalim posmatranim koeficijentima varijacije posmatranih parametara u hodu sa motornim zadatkom CV CT, CV SL, CV DST nije došlo do statistički značajnih promena, tabela 12.

Tabela 12. Parametri hoda sa motornim zadatkom obolelih od PB pre i posle tretmana StReh

Parametri hoda	Pre tretmana StReh	Posle tretmana StReh	p
Cycle time	1.13 ± 0.16	1.10 ± 0.11	0.495
Stride length	91.22 ± 30.40	107.85 ± 28.45	0.000
Swing time	0.39 ± 0.06	0.41 ± 0.05	0.202
DS time	0.35 ± 0.11	0.29 ± 0.07	0.003
CV CT	6.76 ± 6.87	3.83 ± 2.24	0.053
CV SL	11.56 ± 17.75	5.74 ± 3.30	0.136
CV ST	10.54 ± 9.58	6.14 ± 3.14	0.026
CV DST	19.35 ± 28.60	11.50 ± 4.30	0.216

Hod sa kognitivnim zadatkom

U eksperimentalnim uslovima posmatranja hoda sa dodatnim kognitivnim zadatkom dobijeni su sledeći rezultati:

Evidentirano je značajno skraćenje trajanja ciklusa hoda. Prosečno vreme ciklusa hoda CT (Cycle Time) sa kognitivnim zadatkom je pre početka rehabilitacije iznosilo 1.20 ± 0.23 sekundi, a nakon tretmana 1.13 ± 0.14 sekundi, što je statistički značajna promena, $p = 0.032$, tabela 13.

Evidentirano je značajno povećanje dužine koraka ST (Stride Length) u hodu sa kognitivnim zadatkom, sa prosečnih 93.35 ± 28.15 cm pre početka rehabilitacije, na 113.25 ± 29.12 cm nakon rehabilitacije, što je visoko statistički značajna promena, $p = 0.000$, tabela 13.

Nije došlo do značajne promene u vremenu trajanja zamaha jednom nogom ST (Swing Time) u hodu sa kognitivnim zadatkom, pre početka rehabilitacije vreme zamaha iznosilo je 0.41 ± 0.07 sekundi, nakon završetka tretmana 0.40 ± 0.07 , $p = 0.327$.

Analizom vremena trajanja faze oslonca na obe noge DST (Dual Support Time) sa kognitivnim zadatkom, konstatujemo značajno skraćanje DST faze. Pre početka rehabilitacije DST faza je iznosila 0.34 ± 0.12 sekundi, a po završetku 0.29 ± 0.07 sekundi, što je visoko statistički značajna promena, $p = 0.003$, tabela 13.

U posmatranim koeficijentima varijacije posmatranih parametara u hodu sa kognitivnim zadatkom došlo je do statistički značajnih promena nakon završetka rehabilitacije svim koeficijentima varijacije CV SL, CV ST, CV DST, osim za koeficijent varijacije koji opisuje trajanje ciklusa hoda CV CT, tabela 13.

Evidentirano je značajno smanjenje koeficijenta varijacije dužine koraka CV SL u hodu sa kognitivnim zadatkom, sa prosečnih 9.54 ± 4.44 pre početka rehabilitacije, na 5.12 ± 3.50 nakon rehabilitacije, što je visoko statistički značajna promena, $p = 0.000$, tabela 13.

Statističkom analizom dobijeno je i značajno smanjenje koeficijenta varijacije vremena trajanja zamaha jednom nogom CV ST u hodu sa kognitivnim zadatkom, sa prosečnih 9.66 ± 6.53 pre početka rehabilitacije, na 6.32 ± 4.15 nakon rehabilitacije, što je visoko statistički značajna promena, $p = 0.000$, tabela 13.

Koeficijent varijacije za vreme trajanja faze oslonca na obe noge CV DST takođe je značajno smanjen, u intervalu posmatranja, pre rehabilitacije iznosio je 14.48 ± 5.94 , a po završetku 10.70 ± 5.10 , uz statističku značajnost, $p = 0.030$, tabela 13.

Koeficijent varijacije koji opisuje trajanje ciklusa hoda CV CT sa kognitivnim zadatkom je takođe smanjen, pre početka rehabilitacionog tretmana je iznosio 7.83 ± 6.56 , a nakon završetka 5.30 ± 5.30 , uz nedovoljnu statističku značajnost, $p = 0.165$, tabela 13.

Tabela 13. Parametri hoda sa kognitivnim zadatkom obolelih od PB pre i posle tretmana StReh

Parametri hoda	Pre tretmana StReh	Posle tretmana StReh	p
Cycle time	1.20±0.23	1.13±0.14	0.032
Stride length	93.35±28.15	113.25±29.12	0.000
Swing time	0.41±0.07	0.40±0.07	0.327
DS time	0.34±0.12	0.29±0.07	0.003
CV CT	7.83±6.56	5.30±5.30	0.165
CV SL	9.54±4.44	5.12±3.50	0.000
CV ST	9.66±6.53	6.32±4.15	0.000
CV DST	14.48±5.94	10.70±5.10	0.030

Hod sa dvostrukim kombinovanim zadatkom

U kombinovanom kompleksnom zadatku ispitanici su hodali i izvršavali instrukcije o obavljanju i motornog i kognitivnog zadatka istovremeno.

Evidentirano je značajno skraćenje trajanja ciklusa hoda. Prosečno vreme ciklusa hoda (Cycle Time) CT sa kombinovanim zadatkom (“Dual Task“) DTje pre početka rehabilitacije iznosilo 1.19±0.18 sekundi, a nakon tretmana 1.09±0.15 sekundi, što je statistički značajna promena $p= 0.004$, tabela 14.

Evidentirano je značajno povećanje dužine koraka ST u hodu sa dvostrukim zadatkom, sa prosečnih 83.30±26.30 cm pre početka rehabilitacije, na 107.20±26.40 cm nakon rehabilitacije, što je visoko statistički značajna promena, $p= 0.004$, tabela 14.

Nije došlo do značajne promene u vremenu trajanja zamaha jednom nogom ST u hodu sa dvostrukim zadatkom, pre početka rehabilitacije vreme zamaha iznosilo je 0.40±0.07 sekundi, nakon završetka tretmana 0.40±0.06, $p= 0.569$.

Analizom vremena trajanja faze oslonca na obe noge DST sa dvostrukim zadatkom, konstatujemo značajno skraćenje DST faze. Pre početka rehabilitacije DST faza je iznosila 0.38±0.12 sekundi, a po završetku 0.30±0.07 sekundi, što je visoko statistički značajna promena $p= 0.000$., tabela 14.

U posmatranim koeficijentima varijacije posmatranih parametara u hodu sa dvostrukim zadatkom došlo je do statistički značajnih promena nakon završetka rehabilitacije u svim

koeficijentima varijacije CV SL, CV ST, CV DST, osim za koeficijent varijacije koji opisuje trajanje ciklusa hoda CV CT, tabela 14.

Evidentirano je značajno smanjenje koeficijenta varijacije dužine koraka CV SL u hodu sa dvostrukim zadatkom, sa prosečnih 10.38 ± 6.18 pre početka rehabilitacije, na 6.87 ± 4.13 nakon rehabilitacije, što je visoko statistički značajna promena, $p = 0.002$, tabela 14.

Statističkom analizom dobijeno je i značajno smanjenje koeficijenta varijacije vremena trajanja zamaha jednom nogom CV ST u hodu sa kombinovanim zadatkom, sa prosečnih 10.60 ± 6.93 pre početka rehabilitacije, na 6.68 ± 4.54 nakon rehabilitacije, što je visoko statistički značajna promena, $p = 0.000$, tabela 14.

Koeficijent varijacije za vreme trajanja faze oslonca na obe noge CV DST sa dvostrukim zadatkom takođe je značajno smanjen u intervalu posmatranja, pre rehabilitacije 14.66 ± 6.04 , a po završetku 11.40 ± 3.65 , uz statističku značajnost, $p = 0.011$, tabela 14.

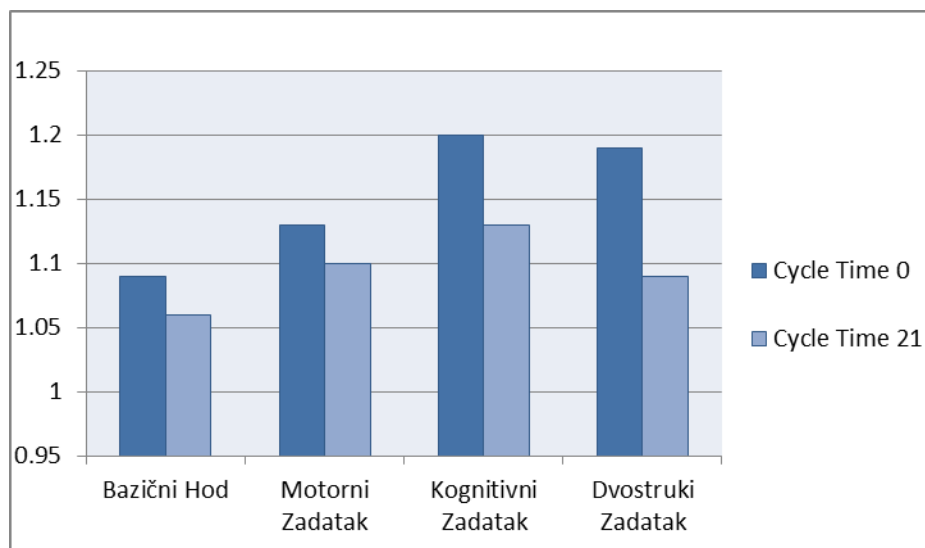
Koeficijent varijacije koji opisuje trajanje ciklusa hoda CV CT sa dvostrukim zadatkom, je takođe smanjen, pre početka rehabilitacionog tretmana je iznosio 6.95 ± 4.07 , a nakon završetka 5.35 ± 3.85 , uz nedovoljnu statističku značajnost, $p = 0.122$, tabela 14.

Tabela 14. Parametri hoda sa dvostrukim zadatkom obolelih od PB pre i posle tretmana StReh

Parametri hoda	Pre tretmana StReh	Posle tretmana StReh	p
Cycle time	1.19 ± 0.18	1.09 ± 0.15	0.004
Stride length	83.30 ± 26.30	107.20 ± 26.40	0.004
Swing time	0.40 ± 0.07	0.40 ± 0.06	0.569
DS time	0.38 ± 0.12	0.30 ± 0.07	0.000
CV CT	6.95 ± 4.07	5.35 ± 3.85	0.122
CV SL	10.38 ± 6.18	6.87 ± 4.13	0.002
CV ST	10.60 ± 6.93	6.68 ± 4.54	0.000
CV DST	14.66 ± 6.04	11.40 ± 3.65	0.011

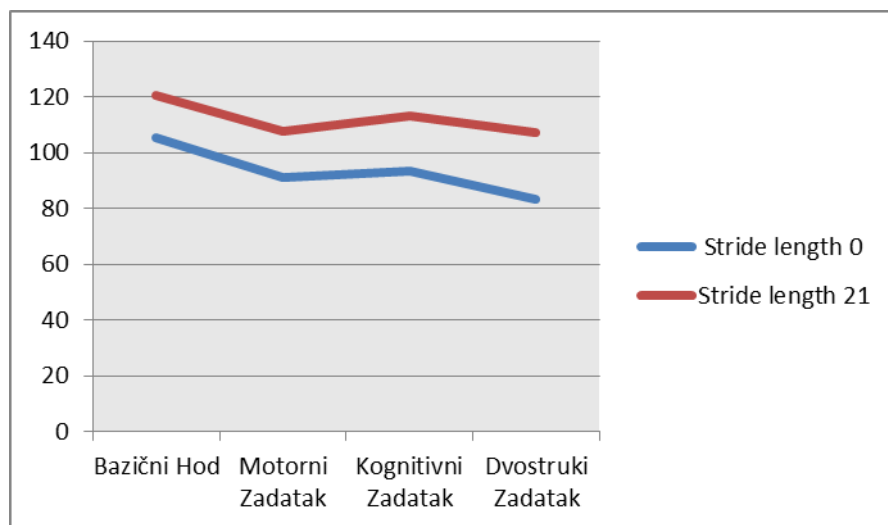
Uporednim posmatranjem izmerenih vrednosti trajanja vremena ciklusa hoda kroz sva četiri modaliteta ispitivanja hoda pre i nakon rehabilitacije može se videti ubrzanje ciklusa hoda u svim modalitetima posmatranja, grafikon 1.

Grafikon 1. Prosečno vreme ciklusa hoda pre i posle rehabilitacije u 4 ispitivana modaliteta hoda



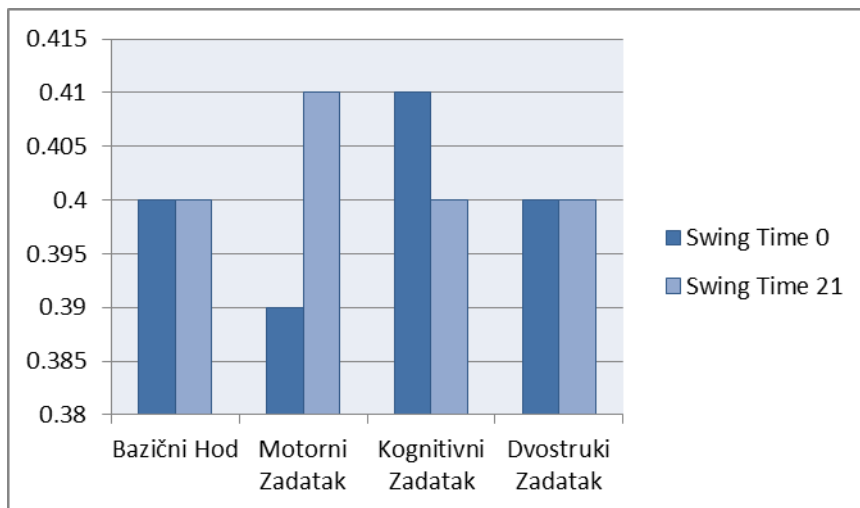
Uporednim posmatranjem izmerenih vrednosti prosečna dužine koraka kroz sva četiri modaliteta ispitivanja hoda pre i nakon rehabilitacije uočljivo generalno povećanje dužine koraka u svim izmerenim modalitetima hoda, grafikon 2.

Grafikon 2. Prosečna dužina koraka pre i posle rehabilitacije u 4 ispitivana modaliteta hoda



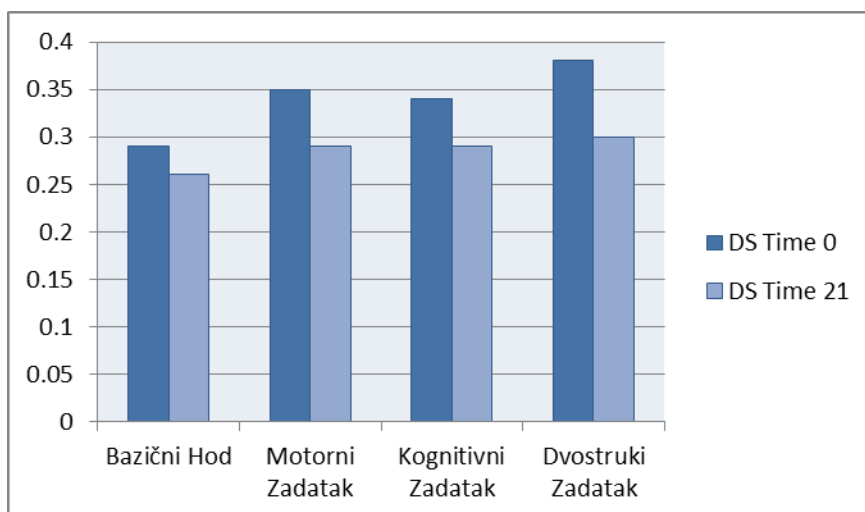
Posmatranjem faze zamaha kroz sve ispitivane modalitete uočavaju se kontradikcije merenih vrednosti u modalitetima hoda sa motornim zadatkom i kognitivnim zadatkom, a gotovo jednake vrednosti u isštitivanju pri bazičnom hodu i dvostrukom zadatku, grafikon 3.

Grafikon 3. Prosečno vreme zamaha jednom nogom pre i posle rehabilitacije u 4 ispitivana modaliteta hoda

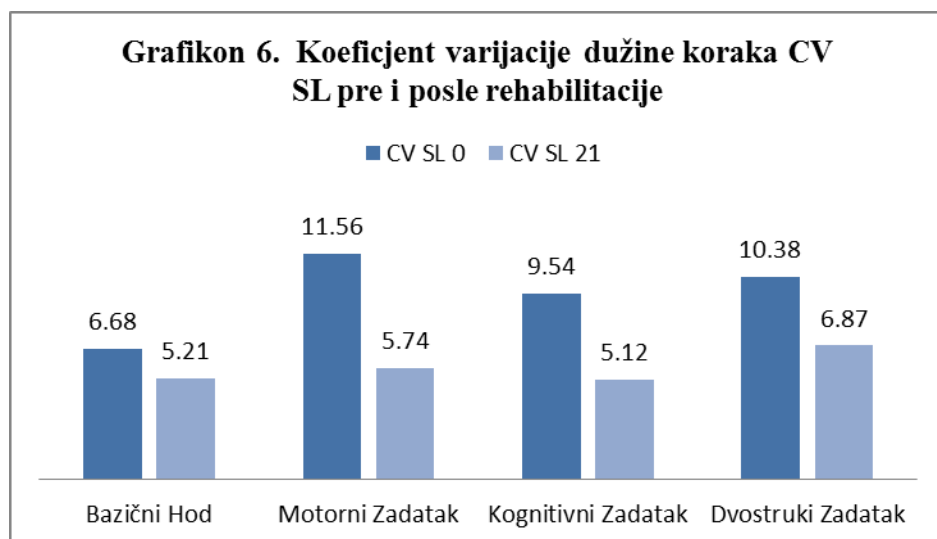
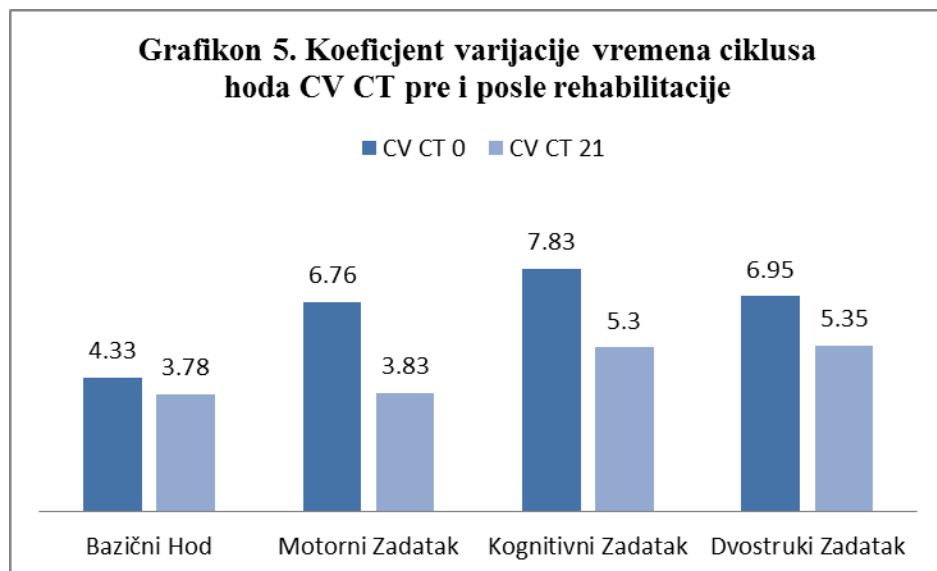


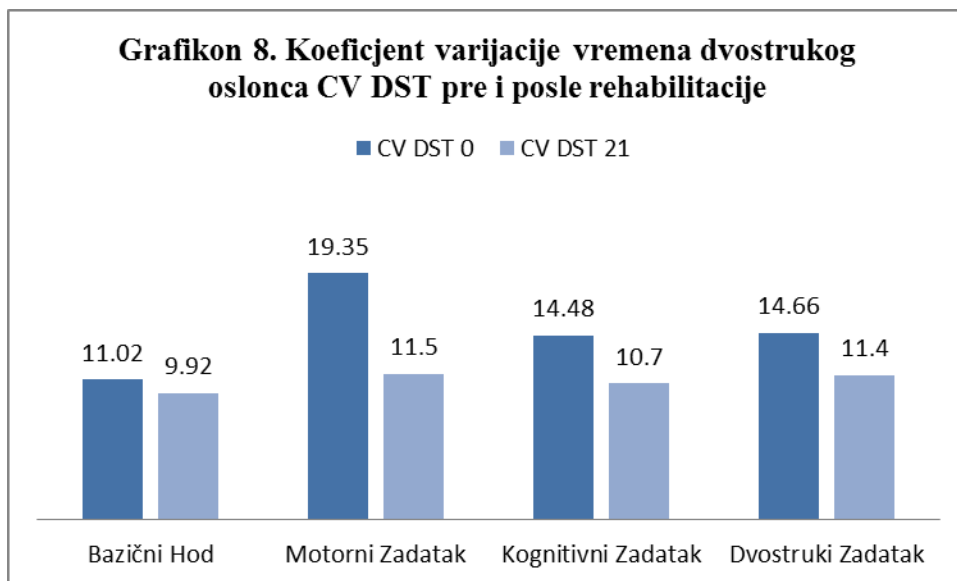
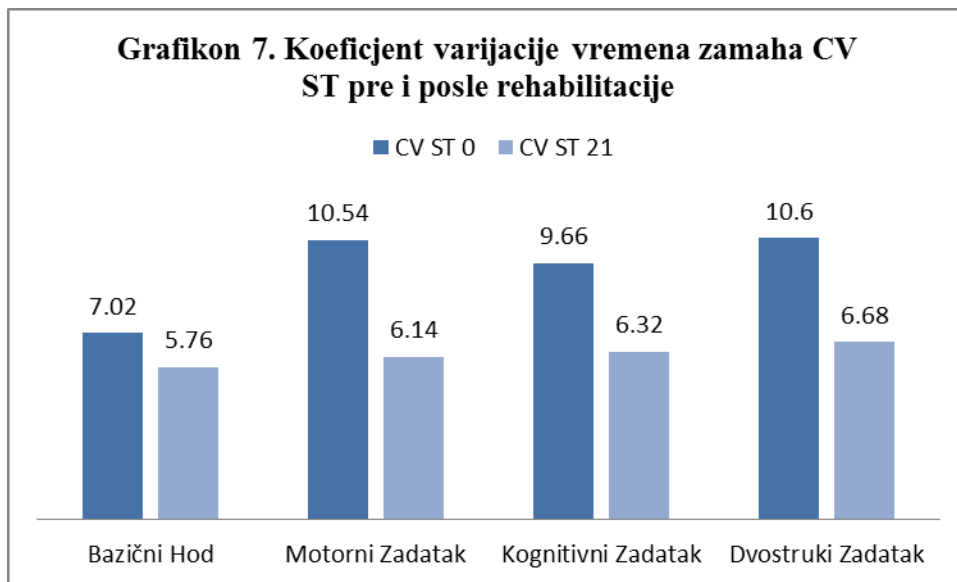
U svim modalitetima ispitivanja hoda evidentirana je pravilna matrica promene, odnosno smanjenja vrednosti vremena dvostrukog oslanjanja pre i posle rehabilitacije, grafikon 4.

Grafikon 4. Prosečno vreme dvostrukog oslonca pre i posle rehabilitacije u 4 ispitivana modaliteta hoda



Na grafikonima 5-8. Može zapaziti trend opšteg smanjenja koeficjenata varijacije po svim analiziranim modalitetima hoda.





4.2. Protokol sa repetitivnom transkranijalnom magnetnom stimulacijom

U grupi ispitanika sa repetitivnom transkranijalnom stimulacijom bilo je uključeno 20 bolesnika, 14 muškaraca (70%), 6 žena (30%). Prosečna starost obolelih od PB u momentu ispitivanja iznosila je 67.3 ± 8.0 godina (50- 83. godine). Kliničko demografske karakteristike bolesnika sa PB, uključenih u ovo ispitivanje sa rTMS, prikazane su na tabeli 1.

Tabela 15. Kliničko demografske karakteristike obolelih od PB

Broj bolesnika	20
Uzrast (godine)	67.3 ± 8.0
Uzrast početka PB (godine)	59.3 ± 9.4
Dužina trajanja bolesti (godine)	8.0 ± 4.3
Pol muški/ženski	14/6
Godine školovanja (godine)	12.1 ± 3.8 (4-17)
LEED	924 ± 373 (400- 2060)
MMSE	27.6 ± 2.2

Kod bolesnika u grupi sa rTMS PB je počinjala u uzrastu u 59.3 ± 9.4 godina pri čemu je najmlađi oboleo je imao 44, a najstariji 79 godine. Bolest je prosečno trajala 8.0 ± 4.3 godine, najkraće 3, maksimalno 20 godina.

Svim bolesnicima je bila ordinirana L-dopa, uz dopa agoniste, 2 slučaja dodatak L dope prolongiranog dejstva (Madopar HBS) i u jednom COMT inhibitora. ekvivalentna doza L-dope prosečno je iznosila 924.5 ± 373.3 mg dnevno (400- 2060 mg), tabela 15.

Kako pokazuje tabela 1 bolesnici sa PB nisu imali značajan kognitivni pad. Prosečne vrednosti MMSE su 27.6 ± 2.2 , tabela 15.

U momentu ispitivanja oboleli od PB imali su vrednost ocene 2.6 ± 0.8 stadijuma bolesti po Hoehn i Yahr u on fazi, odnosno obostrano izraženu bolest uz kod jednog broja bolesnika sa stadijumom 3 i prisustvo poremećaja balansa. Na kraju rTMS tretmana nije došlo do značajne promene stadijuma bolesti 2.4 ± 0.6 , tabela 16.

Kvantifikovanje simptoma PB vršeno je pomoću UPDRS skale. Pre početka tretmana rTMS-om ukupni UPDRS skor iznosio je 70.6 ± 26.3 , a nakon završetka 60.8 ± 19.5 , što jeste pomeranje ka funkcionalnom poboljšanju, ali nedovoljno za statističku značajnost, $p = 0.084$. Ne dobija se

statistički značajna razlika ni skorovanju motorne funkcije UDPRS III, pre početka tretmana iznosio je 40.3 ± 15.7 , a nakon završetka rTMS tretmana 36.7 ± 10.8 , $p=0.497$, tabela 16.

Tabela 16. Težina simptoma obolelih od PB pre i posle rTMS

	Pre rTMS ₀	Posle rTMS ₁₄	p
H&Y	2.6±0.8	2.4±0.6	0.520
UPDRS total	70.6± 26.3	60.8±19.5	0.084
UPDRS III	40.3±15.7	36.7±10.8	0.497

Kognitivni status bolesnika procenjen je pored osnovne Mini-Mental skale (MMS) i revidiranom Adenbrukovom skalom za procenu kognitivnih funkcija (ACE) . Prosečno ukupni skor ACE na početku je iznosio 83.4 ± 7.5 , a po završetku rTMS 85.8 ± 6.9 , što ukazuje na statistički značajno kognitivno poboljšanje $p= 0.027$, nakon završetka tretmana, tabela 17.

Tabela 17. Kognitivni, egzekutivni i psihički status obolelih od PB pre i posle rTMS

	Pre rTMS ₀	Posle rTMS ₁₄	p
FAB total	14.2±2.5	14.9±2.2	0.173
EXIT 25	11.4±5.7	9.5±3.3	0.122
ACE	83.4±7.5	85.8±6.9	0.027
HARS	13.6±8.0	8.2±5.1	0.001
HDRS	11.1±5.7	9.4±5.4	0.297
Apathy scale	14.1±6.2	15.1±6.1	0.500

Daljim posmatranjem efekta rTMS stimulacije na ACE, može se uočiti tendencija produžavanja efekta, jer je vrednost ACE veća 86.5 ± 6.9 , ali usled većeg varijabilitata testiranjem Sidakovim testom u okviru ANOVA nije se dobila statistički značajna razlika 21. dana u odnosu na početak tretmana, $p=0.081$, tabela 18.

Tabela 18. Kognitivni, egzekutivni i psihički status obolelih od PB pre i 7 dana posle rTMS

	Pre rTMS	Posle rTMS ₂₁	p
FAB total	14.2±2.5	15.6±1.9	0.003
EXIT 25	11.4±5.7	9.2±4.7	0.093
ACE	83.4±7.5	86.5±6.9	0.081
HARS	13.6±8.0	9.2±6.2	0.008
HDRS	11.1±5.7	9.4±3.8	0.275
Apathy scale	14.1±6.2	17.3±6.0	0.032

Specifičnim testiranjem egzekutivnih funkcija FAB testom (Frontal Assessment Battery at bedside) dobijen ukupni skor 14.2±2.5 na početku i 14.9±2.2 po završetku tretmana rTMS što nije statistički značajna razlika $p=0.173$, tabela 17.

Međutim ANOVA testiranjem se dobija statistički značajna razlika proverena SIDAK testom prilikom poređenja FAB nultog i 21. dana od početka tretmana, 7. dana od završetka stimulacije $p=0.003$, tabela 18.

Analizom varijanse za ponovljena merenja, i međusobnim poređenjem parametara u tri intervala pre početka, nakon završetka rTMS tretmana i 7 dana od završetka tretmana (21. dana od početka) vrednosti intervjuja za procenu egzekutivnih funkcija (Executive interview – EXIT 25) nije se dobila statistički značajna razlika, pre početka rTMS tretmana 11.4±5.7, a po završetku 9.5±3.3, $p=0.122$, tabela 17.

Od završetka tretmana 14. dana primetna je tendencija poboljšanja egzekutivnih funkcija što se ogleda u skoru EXIT 25, 21. dana, koji je u padu od 14. dana (od 11.4±5.7 do 9.5±3.3), mada bez statističke značajnosti između prvog i trećeg vremena posmatranja $p=0.093$, tabela 18.

Rezultati merenja anksioznosti bolesnika sa PB Hamiltonovom skalom za procenu anksioznosti (HARS) kada su započinjali rTMS tretman ukazuju na blago ispoljenu anksioznost. Analizom varijanse za ponovljena merenja dobijena je statistički značajna razlika za vrednosti HARS, višestrukim poređenjem Sidakovim testom dobijena je statistički značajna razlika između nultog, 13.6±8.0 i 14. dana 8.2±5.1, $p=0.001$, tabela 17.

Statistički značajna razlika dobijena je i u vrednostima HARS u merenjima pre početka rTMS, 13.6±8.0 i 21.dana 9.2±6.2, to jest 7 dana posle završetka rTMS tretmana, $p=0.008$, tabela 18.

Od završetka tretmana 14. dana pa do 21. primetan je porast HARS vrednosti u proseku za jednu jedinicu 8.2 ± 5.1 , 14. dana i 9.2 ± 6.2 i 21. dana što je blaga tendencija povratka na početne vrednosti.

Afektivni status je procenjen na Osnovu Hamiltonove skale depresivnosti (HDRS), tom prilikom je merenjem HDRS skora 11.1 ± 5.7 ,pre početka rTMS tretmana konstatovano ispoljavanje blage depresivnosti. Daljim merenjem nakon završetka rTMS tretmana, 14. dana HDRS vrednost je bila 9.4 ± 5.4 , što je poboljšanje u ispoljavanju depresivnosti, ali bez statističke značajnosti $p=0.297$, tabela 17.

Gotovo indentična vrednost HDRS skora se održava do 21. dana 9.4 ± 3.8 , ali konstatacija je da ni u jednom od intervala posmatranja nema statistički značajne promene u HDRS skoru, tabela 18.

Ispitivanjem prisutnosti apatije kod bolesnika ispitanika pre početka rTMS tretmana pomoću skale apatije (AS), konstatuje se granična klinički signifikantna vrednost od 14.1 ± 6.2 u skoru, što znači da je kod većine bolesnika prisutna početna apatija. Tokom ostala dva intervala posmatranja, nakon završetka rTMS 14. dana izmerena je povećana vrednost AS 15.1 ± 6.1 bez statističke značajnosti u odnosu na nulti dan $p=0.500$, tabela 17, a 21. dana dalje povećanje vrednosti AS, 17.3 ± 6.0 , što je Sidakovim testom u okviru ANOVA utvrđeno u odnosu na nulti dan pre početka rTMS statistički značajna promena $p= 0.032$, tabela 18.

Tokom celog intervala posmatranja povećavala se vrednost AS, što je pokazatelj povećanja prisutnosti apatije kod bolesnika sa rTMS tretmanom.

Ispitivan je i potencijalni uticaj rTMS tretmana na pokretljivost kičmenog stuba, aksijalnu pokretljivost. Uočljivo je generalno povećanje obima pokreta, ali je dobijena statistički značajna promena u odnosu na merenje pre i posle rTMS tretmana samo kod pokreta torako lumbalne rotacije desno. Torako lumbalna rotacija desno iznosila je 37.1 ± 10.2 stepeni pre i 46.8 ± 12.2 stepeni posle stimulacije rTMS, što je statistički značajna promena $p= 0.019$, tabela 19.

Torako lumbalne rotacija levo je takođe uočljivo povećana 32.4 ± 7.8 stepeni pre i 39.3 ± 14.4 posle rTMS tretmana, ali bez statističke značajnosti $p= 0.090$.

U segmentu merenja lumbalne fleksije dolazi čak do smanjenja obima pokreta 25.5 ± 12.3 stepeni pre i 23.4 ± 10.8 stepeni posle, a nakon 7 dana po završetku rTMS tretmana iz nekog razloga dolazi do povećanja lumbalne fleksije 30.1 ± 12.7 stepeni, ali u odnosu na početak ipak sa nedovoljnom značajnošću, $p=0.091$.

Tabela 19. Obim pokretljivosti kičmenog stuba obolelih od PB pre i posle tretmana rTMS

	Pre rTMS ₀	Posle rTMS ₁₄	p
Cervikalna Fleksija	48.0±16.7	52.1±13.3	0.288
Cervikalna Ekstenzija	34.3±11.1	37.1±11.5	0.614
Cervikalna Lat fleksija desno	18.5±8.6	21.2±7.6	0.155
Cervikalna Lat fleksija levo	17.9±8.9	20.0±9.0	0.446
Cervikalna Rotacija u desno	55.6±14.2	62.4±12.5	0.117
Cervikalna Rotacija u levo	52.8±15.9	58.9±14.1	0.231
Torakalna Fleksija	13.1±5.2	13.5±4.6	0.994
Torakalna Ekstenzija	6.0±3.8	7.1±3.8	0.472
Torakalna Lat fleksija desno	10.8±5.2	11.9±6.1	0.523
Torakalna Lat fleksija levo	11.5±5.4	12.2±4.3	0.888
Lumbalna Fleksija	25.5±12.3	23.4±10.8	0.629
Lumbalna Ekstenzija	6.7±3.2	7.5±4.0	0.835
Lumbalna Lat fleksija desno	7.8±5.7	10.3±5.1	0.062
Lumbalna Lat fleksija levo	7.9±5.6	9.8±5.5	0.496
Torako Lumb Rotacija desno	37.1±10.2	46.8±12.2	0.019
Torako Lumb Rotacija levo	32.4±7.8	39.3±14.4	0.090

U intervalu nakon 7 dana od završetka rTMS tretmana, izmeren je dalji trend povećanja cervikalne lateralne fleksije u desno, što je dovelo do povećanja vrednosti 21. dana od početka tretmana, 23.5 ± 9.1 stepeni, što je statistički značajna promena u odnosu na početno merenje 18.5 ± 8.6 stepeni, $p= 0.002$, tabela 20.

Tabela 20.

Obim pokreta kičmenog stuba obolelih od PB pre i posle 7 dana od završetka tretmana rTMS

	Pre rTMS₀	Posle rTMS₂₁	p
Cervikalna Fleksija	48.0±16.7	50.3±14.8	0.891
Cervikalna Ekstenzija	34.3±11.1	38.0±7.9	0.144
Cervikalna Lat fleksija desno	18.5±8.6	23.5±9.1	0.002
Cervikalna Lat fleksija levo	17.9±8.9	22.9±9.3	0.051
Cervikalna Rotacija u desno	55.6±14.2	62.8±10.6	0.105
Cervikalna Rotacija u levo	52.8±15.9	57.9±14.0	0.417
Torakalna Fleksija	13.1±5.2	12.9±6.8	0.998
Torakalna Ekstenzija	6.0±3.8	6.8±3.6	0.813
Torakalna Lat fleksija desno	10.8±5.2	11.6±6.4	0.846
Torakalna Lat fleksija levo	11.5±5.4	10.9±5.2	0.939
Lumbalna Fleksija	25.5±12.3	30.1±12.7	0.091
Lumbalna Ekstenzija	6.7±3.2	7.4±4.0	0.846
Lumbalna Lat fleksija desno	7.8±5.7	10.0±5.1	0.116
Lumbalna Lat fleksija levo	7.9±5.6	9.6±4.6	0.175
Torako Lumb Rotacija desno	37.1±10.2	41.0±14.5	0.429
Torako Lumb Rotacija levo	32.4±7.8	35.5±13.6	0.690

Rezultat merenje mišićnog tonusa modifikovanom Ashworth skalom pokazuje da je kod većine ispitanika tonus blago do umereno povišen pre početka rTMS tretmana, te da nije došlo do značajnog smanjenja mišićnog tonusa, ni po jednoj mernoj lokaciji oba ekstremiteta. Rezultati merenja tonusa su pokazali blago, ali ne i statistički značajno poboljšanje, tabela 21.

Ne ispoljava se statistička značajnost ni u jednom intervalu vremena: na gornjim ekstremitetima ocena po modifikovanoj Ashworth skali je desno 1.1±0.9 pre i 0.9±0.9 nakon završetka rTMS, p=0.592; na gornjim ekstremitetima levo je 1.0±0.7 pre, a 0.9±0.7 nakon završetka rTMS, p=0.870; na donjim ekstremitetima ocena po modifikovanoj Ashworth skali je desno 1.3±1.1 pre, a 1.0±0.9 nakon završetka rTMS, p=0.551; na donjim ekstremitetima levo je 1.2±1.1 pre, a 0.9±0.9 nakon završetka rTMS, p=0.156.

Tabela 21. Evaluacija mišićnog tonusa obolelih od PB pre i posle tretmana rTMS

	Pre rTMS ₀	Posle rTMS ₁₄	p
Ashw gornji Ext D	1.1±0.9	0.9±0.9	0.592
Ashw gornji Ext L	1.0±0.7	0.9±0.7	0.870
Ashw donji Ext D	1.3±1.1	1.0±0.9	0.551
Ashw donji Ext L	1.2±1.1	0.9±0.9	0.156

U intervalu od završetka rTMS 14. dana do 21. dana dolazi do reverzije vrednosti tonusa na nivo početne vrednosti, tabela 22.

Tabela 22. Evaluacija mišićnog tonusa obolelih od PB pre i posle 7 dana od rTMS

	Pre rTMS ₀	Posle rTMS ₂₁	p
Ashw gornji Ext D	1.1±0.9	0.9±0.7	0.699
Ashw gornji Ext L	1.0±0.7	1.1±0.7	0.949
Ashw donji Ext D	1.3±1.1	1.2±0.9	0.994
Ashw donji Ext L	1.2±1.1	1.2±1.1	0.977

Rezultati ocenjivanja balansa uz pomoć Tinettijske (Tinetti) skale za procenu balansa i hoda pre početka rTMS tretmana bolesnika od PB 11.8±2.5, i nakon završetka 13.0±2.0, pokazuju da je došlo do statistički značajnog poboljšanja balansa nakon tretmana rTMS p= 0.031, tabela 23.

Rezultati ocenjivanja hoda uz pomoć Tinettijske (Tinetti) skale za procenu balansa i hoda pre početka rTMS tretmana bolesnika od PB 8.7±2.9, i nakon završetka 10.4±1.4, pokazuju da je došlo do statistički značajnog poboljšanja hoda nakon tretmana rTMS p= 0.012, tabela 23.

Posmatranjem ukupnih rezultata Tinettijske skale za procenu balansa i hoda zajedno TiBaGE, konstatujemo visoko statistički značajno poboljšanje iskazano kroz ocenjivanje balansa i hoda, pre početka rTMS 20.5±4.7, a nakon završetka rTMS tretmana 23.4±2.9, od maksimalnog ukupnog skora 28, p=0.007, tabela 23.

Tabela 23. Mobilnost, transfer i balans obolelih od PB pre i posle tretmana rTMS

	Pre rTMS ₀	Posle rTMS ₁₄	p
TiBE	11.8±2.5	13.0±2.0	0.031
TiGE	8.7±2.9	10.4±1.4	0.012
TiBaGE	20.5±4.7	23.4±2.9	0.007
TUG	14.9±5.6	12.9±4.7	0.104
MFES total	6.1±2.3	6.8±1.9	0.192

Ako posmatramo interval od 14 do 21 dana od početka rTMS tretmana, to jest 7 dana nakon završetka tretmana možemo da uočimo da se prosečne vrednosti Tinettijske skale u odeljku za hod TiGE i balansa TiBE posebno, nisu mnogo izmenile, ali da se zbog povećanog varijabiliteta izgubila statistička značajnost u odnosu na početak tretmana, za TiGE_{0-21dan}, p=0.165, a za TiBE_{0-21dan}, p=0.103, tabela 24.

Analizom ukupnih rezultata Tinettijske skale za procenu balansa i hoda zajedno, TiBaGE može se zaključiti da, iako je vrednost TiBaGE u padu nakon završetka tretmana rTMS, TiBaGE₁₄ iznosi 23.4±2.9, a 7 dana posle završetka rTMS TiBaGE₂₁ iznosi 22.6±3.8, u odnosu na početni TiBaGE₀ 20.5±4.7, zadržana je statistička značajnost TiBaGE_{0-21 dan}, p=0.005, tabela 24.

Mobilnost i transfer bolesnika iz sedećeg položaja u hod, a zatim ponovo u sedeći položaj ocenjen je „Timed Up and Go“ testom (TUG) i izražen je u sekundama. Izmerena prosečna vrednost vrednosti TUG₀ pre početka rTMS bila je 14.9±5.6 sekundi, a posle završetka rTMS TUG₁₄ iznosio je 12.9±4.7, što je vrednost TUGa koja usmerava ka poboljšanju funkcije mobilnosti i transfera, ali ipak izmerene vrednosti nisu dovoljne za statistički značajnu promenu p= 0.104, tabela 23. Nakon 7 dana i to malo poboljšanje se anulira i vraća na početne vrednosti TUG₂₁=14.0±6.5, p=0.649, tabela 24.

Tabela 24. Mobilnost, transfer i balans obolelih od PB pre i posle 7 dana od rTMS

	Pre rTMS ₀	Posle rTMS ₂₁	p
TiBE	11.8±2.5	12.9±2.3	0.103
TiGE	8.7±2.9	10.2±2.6	0.165
TiBaGE	20.5±4.7	22.6±3.8	0.005
TUG	14.9±5.6	14.0±6.5	0.649
MFES total	6.1±2.3	6.6±2.2	0.299

Prisustvo straha od pada kao faktora koji ometa uobičajene dnevne aktivnosti procenjivano je pomoću Modifikovane skale za učestalost padova “Modified Falls Efficacy Scale” MFES. Rezultati ne ukazuju na poboljšanje u tom smislu, odnosno na smanjenje straha od pada, pre početka rTMS prosečna ocena je 6.1 ± 2.3 , a nakon rTMS tretmana je 6.8 ± 1.9 , što nije statistički značajna promena $p=0.192$, tabela 23.

Ovaj trend ostaje i 7 dana nakon završetka tretmana $MFES_{21}=6.6 \pm 2.2$, $p=0.299$, tabela 24.

Za ispitivanje motornog oštećenja i evaluaciju rehabilitacionog programa kod bolesnika od PB korišćen je test „Global Mobility Task“ (GMT), kojim se mere sekvence pokreta ivolviranih u podizanje iz ležećeg u stojeći položaj. Izvršenje ovih motornih sekvenci je ocenjeno GMT skorom, a vreme izmereno za izvršenje motornog zadatka odnosno sekvence vremenskim GMT (GMT time).

Rezultat ukupnog GMT skora ocene izvršenja motornog zadatka ukazuje na značajno funkcionalno poboljšanje.

Pre početka rTMS tretmana ukupni GMT total skor je iznosio 2.7 ± 2.5 , a nakon završetka 1.4 ± 1.8 , što je statistički značajna promena $p=0.015$.

Tabela 25. Opšta mobilnost i motorika obolelih od PB pre i posle tretmana rTMS

	Pre rTMS ₀	Posle rTMS ₁₄	p
GMT score total	2.7 ± 2.5	1.4 ± 1.8	0.015
GMT score 1	0.5 ± 0.9	0.05 ± 0.2	0.084
GMT score 2	0.1 ± 0.3	0.05 ± 0.2	0.699
GMT score 3	0.1 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.924
GMT score 4	0.6 ± 0.7	0.2 ± 0.4	0.049
GMT score 5	1.3 ± 1.5	1.0 ± 1.2	0.505
GMT time total	35.2 ± 27.4	25.4 ± 21.2	0.166
GMT time 1	10.8 ± 12.1	6.4 ± 3.1	0.302
GMT time 2	5.1 ± 1.8	4.3 ± 2.5	0.455
GMT time 3	2.4 ± 1.1	2.1 ± 1.1	0.692
GMT time 4	3.5 ± 2.6	2.9 ± 2.9	0.726
GMT time 5	13.4 ± 20.8	9.6 ± 17.4	0.485

Subanalizom GMT total skora statistički značajna promena se dobija u vremenu pre i posle rTMS samo u GMT score 4, pre 0.6 ± 0.7 , a posle 0.2 ± 0.4 , $p=0.049$.

Dobijena je značajno bolja ocena za motornom zadatku broj 4 kada bolesnik iz pozicije u kojoj je uspravan na kolenima, zauzima poziciju gde nogu kojom će se osloniti pre konačnog ustajanja istura napred i namešta za oslonac.

U celini su bolesnici bolje ocenjeni ali i je manja varijabilnost u ocenama, što je doprinelo statistiki značajnom rezultatu, tabela 25.

Za sve druge GMT skorove nije bilo statistički značajne promene. Unutar posmatranja intervala nakon 7 dana od završetka rTMS tretmana, može se konstatovati da su posmatrani parametri kod kojih se desila statistički značajna promena zadržali vrednosti koje su imali po završetku rTMS tretmana, GMT total skor₂₁ iznosio je 1.4±1.8, p=0.011 u odnosu na početak rTMS tretmana. Vrednost GMT score 4₂₁ je 0.2±0.4, p=0.045, tabela 26.

Ni po jednoj pojedinačnoj sekvenci brzine pokreta, niti ukupnoj brzini svih sekvenci zajedno GMT test, odnosno GMT time ne pokazuje statistički značajnu promenu u bilo kom intervalu posmatranja po bilo kojoj GMT sekvenci merenja vremena izvođenja pokreta. Vrednost GMT time total pre početka rTMS tretmana iznosila je 35.2±27.4, a nakon tretmana 25.4±21.2 sekundi, što jeste ubrzanje motornih sekvenci, ali bez statističke značajnosti p= 0.166. Vrednost GMT time total nakon završetka rTMS zadržala se i 7 dana nakon tretmana je 25.4±22.2, tabela 26.

Tabela 26. Opšta mobilnost i motorika obolelih od PB pre i posle 7 dana od rTMS

	Pre rTMS ₀	Posle rTMS ₂₁	p
GMT score total	2.7±2.5	1.4±1.8	0.011
GMT score 1	0.5±0.9	0.15±0.4	0.083
GMT score 2	0.1±0.3	0.05±0.2	0.699
GMT score 3	0.1±0.4	0.05±0.2	0.699
GMT score 4	0.6±0.7	0.2±0.4	0.045
GMT score 5	1.3±1.5	0.9±1.2	0.316
GMT time total	35.2±27.4	25.4±22.2	0.144
GMT time 1	10.8±12.1	7.2±5.8	0.468
GMT time 2	5.1±1.8	4.1±1.9	0.062
GMT time 3	2.4±1.1	2.0±1.3	0.423
GMT time 4	3.5±2.6	2.6±2.1	0.525
GMT time 5	13.4±20.8	9.5±17.4	0.481

Pojava motornog bloka, frizinga kod ispitanika bolesnika od PB ispitana je specifičnim upitnikom za procenu frizinga tokom hoda „Freezing of Gait Questionnaire”(FOGQ).

Primenjen je Kohrejnov Q test, neparametarska analiza varijanse za ponovljena merenja kada su podaci dihotomno kategorisani. Vrednost Kohrejnovog Q testa je 10,571 a verovatnoća $p = 0,005$ što znači da postoji visoko statistički značajna razlika u Freezingu između ponovljenih merenja u različitim intervalima. Dalje korišćenjem MekNemar testa upoređujući rezultate Freezinga između merenja, dobijen je takav rezultat koji ukazuje se pojava frizinga statistički značajno smanjila nakon završetka rTMS tretmana. Na početku je od ukupno 20 ispitanika, 18 imalo frizing, pre početka rTMS tretmana a 2 nisu imala frizing. Nakon završetka rTMS tretmana od 18 bolesnika koji su imali frizing 7 ispitanika više nije imalo frizing, plus dva koja nisu imala frizing od prvog dana, ukupno 9 bolesnika bez frizinga. MekNemar testom je dobijena statistički značajna promena $p=0.016$, pa možemo reći da je rTMS tretman za ovaj interval posmatranja uticao da se nakon aplikacije rTMS kod bolesnika sa PB pojava frizinga značajno smanji, tabela 27.

Tabela 27. Prisustvo motornog bloka kod obolelih od PB pre i posle tretmana rTMS

	Pre rTMS₀	Posle rTMS₁₄	p
Freezing(y/n)	18/2	11/9	0,016
Freezing item 3	2.2±1.3	1.5±1.5	0.036
Freezing total score	12.3±6.1	9.4±5.6	0.006

U intervalu od završetka rTMS stimulacije što je bilo 14. dana pa do 21. dana kada je ponovo merena pojava frizinga, od 9 bolesnika koji nisu imali frizing kod 4 ispitanika se ponovo ispoljio, te se statistička značajnost koja je dobijena nakon završetka rTMS tretmana izgubila, u intervalu posmatranja između nultog i 21. dana $p=0,250$, tabela 28.

Dalje su parametri FOGQ analizirani analizom varijanse za ponovljena merenja uz međugrupno poređenje Sidak testom. Rezultat ocenjivanja u Odelljku 3 upitnika FOGQ (Freezing item 3), najsenzitivnijeg dela za evidenciju pojave frizinga, je pre rTMS tretmana 2.2±1.3, a nakon 1.5±1.5 što predstavlja statistički značajno poboljšanje funkcije, odnosno smanjenje učestalosti i pojave znakova frizinga, $p=0.036$, tabela 27.

Nakon 7 dana od završetka rTMS stimulacije Freezing item 3 iznosi 2.2 ± 1.3 , čime se statistički značajno poboljšanje potpuno anulira jer je dobijena vrednost gotovo identična početnoj, $p=0.997$. Došlo je do potpune reverzije efekta rTMS stimulacije nakon 7 dana, u odeljku Freezing item 3, koji ispituje i skoruje pojavu i učestalost frizinga, tabela 28.

Poređenjem totalnog skora u okviru FOGQ (Freezing total score), pre i posle završetka rTMS tretmana, Freezing total score₀ 12.3 ± 6.1 i Freezing total score₁₄ 9.4 ± 5.6 , dobijena je statistički značajna razlika $p=0.006$, što se poklapa sa prethodnim rezultatom i govori o poboljšanju funkcije, odnosno smanjenju frizinga, tabela 27.

Nakon 7 dana od završetka rTMS stimulacije Freezing total score₂₁ iznosi 10.6 ± 5.8 , čime se gubi statistički značajno poboljšanje dobijeno nakon završetka rTMS tretmana, $p=0.189$, tabela 28

Svi dobijeni rezultati ispitivanja efekta rTMS tretmana na ispoljavanje frizinga kod ispitanika bolesnika od PB, ukazuju na zaključak da dolazi do značajne promene u pojavi frizinga izazvane rTMS tretmanom, te se neposredno nakon završetka terapijske serije evidentira statistički značajno smanjenje, ali se već nakon 7 dana svi terapijski efekti u velikoj meri smanjeni, blizu početnih ispitivanih parametara frizinga.

Tabela 28. Prisustvo motornog bloka kod obolelih od PB pre i posle 7 dana od rTMS

	Pre rTMS ₀	Posle rTMS ₂₁	p
Freezing(y/n)	18/2	15/5	0,250
Freezing item 3	2.2 ± 1.3	2.2 ± 1.3	0.997
Freezing total score	12.3 ± 6.1	10.6 ± 5.8	0.189

Analiza parametara hoda

Bazični hod

U eksperimentalnim uslovima posmatranja prirodnog, bazičnog hoda bez dodatnih instrukcija dobijeni su sledeći rezultati:

Nije evidentirana statistički značajna promena vremena ciklusa hoda. Prosečno vreme ciklusa hoda CT (Cycle Time) je pre početka rTMS tretmana iznosilo 1.09 ± 0.09 sekundi, a nakon

1.06±0.12 sekundi, što je malo skraćanje trajanja ciklusa hoda, ali bez statističke značajnosti p= 0.358, tabela 29.

Evidentirano je povećanje dužine koraka ST (Stride Length), sa prosečnih 100.35±22.53 cm pre početka rTMS, na 108.95±17.77 cm nakon rTMS tretmana, ali to nije statistički značajna promena p= 0.073, tabela 29.

Nije došlo do značajne promena u vremenu trajanja zamaha jednom nogom ST (Swing Time). Pre početka rTMS vreme zamaha iznosilo je 0.38±0.05 sekundi, nakon 0.37±0.04, p= 0.983, tabela 29.

Analizom vremena trajanja oslonca na obe noge DST (Dual Support Time), konstatujemo skraćanje DST faze. Pre početka rTMS tretmana DST faza je iznosila 0.35±0.08 sekundi, a po završetku 0.32±0.08 sekundi, što je statistički značajna promena p= 0.043, tabela 29.

Ta značajnost se izgubila 7 dana po okončanju stimulacije rTMS, p=0.407, tabela 30.

Tabela 29. Parametri bazičnog hoda obolelih od PB pre i posle rTMS

Parametri hoda	Pre rTMS ₀	Posle rTMS ₁₄	p
Cycle time	1.09±0.09	1.06±0.12	0.358
Stride length	100.35±22.53	108.95±17.77	0.073
Swing time	0.38±0.05	0.37±0.04	0.983
DS time	0.35±0.08	0.32±0.08	0.043
CV CT	5.12±2.30	4.31±1.60	0.384
CV SL	7.29±3.78	5.67±2.26	0.080
CV ST	8.38±4.48	6.07±2.14	0.044
CV DST	11.63±3.97	9.96±2.28	0.083

U posmatranim koeficijentima varijacije posmatranih parametara u bazičnom hodu CV CT, CV SL, CV DST nije došlo do statistički značajnih promena, ali je u koeficijentu varijacije za vreme trajanja zamaha jednom nogom registrovano značajno smanjenje CV ST, od vrednosti 8.38±4.48 pre početka do 6.07±2.14 nakon završetka rTMS tretmana, p=0.044, tabela 29.

Ta značajna promena smanjenja CV ST se održala i 7 dana nakon završetka terapijske serije rTMS, vrednost CV ST iznosila je 6.50±2.71, što je u poređenju sa početnom vrednošću statistički značajno smanjenje p=0.028, tabela 30. Treba napomenuti da koeficijenti varijacije za dužinu koraka CV SL, i vreme trajanja oslonca na obe noge CV DST pre i posle stimulacije

rTMS, jesu smanjeni ali ipak ne sa dovoljnom statističkom značajnošću, $p=0.080$ i $p=0.083$, tabela 29.

Merenjem 7. dana od završetka tretmana zbog daljeg trenda smanjenja koeficijenta varijacije za vreme trajanja oslonca na obe noge na vrednost 9.85 ± 3.71 efekat se održao, malo i pojačao te se pojavljuje statistički značajna promena u odnosu na početak tretmana $p=0.032$, tabela 30.

Tabela 30. Parametri bazičnog hoda obolelih od PB pre i posle 7 dana od rTMS

Parametri hoda	Pre rTMS ₀	Posle rTMS ₂₁	p
Cycle time	1.09±0.09	1.05±0.11	0.232
Stride length	100.35±22.53	105.31±18.76	0.491
Swing time	0.38±0.05	0.36±0.03	0.744
DS time	0.35±0.08	0.33±0.08	0.407
CV CT	5.12±2.30	3.82±1.56	0.073
CV SL	7.29±3.78	5.88±3.08	0.122
CV ST	8.38±4.48	6.50±2.71	0.028
CV DST	11.63±3.97	9.85±3.71	0.032

Hod sa motornim zadatkom

U eksperimentalnim uslovima posmatranja hoda sa dodatnim motornim zadatkom dobijeni su sledeći rezultati:

Nije evidentirana statistički značajna promena vremena ciklusa hoda u hodu sa motornim zadtkom. Prosečno vreme ciklusa hoda CT (Cycle Time) sa motornim zadatkom je pre početka stimulacije rTMS-om iznosilo je 1.11 ± 0.17 sekundi, a nakon 1.06 ± 0.14 , $p=0.302$, tabela 31.

Evidentirano je povećanje dužine koraka ST (Stride Length) u hodu sa motornim zadatkom, sa prosečnih 91.69 ± 21.83 cm pre početka rTMS, na 103.68 ± 16.84 cm nakon rTMS, što je statistički značajno povećanje dužine koraka $p=0.006$, tabela 31.

Taj efekat se u značajnoj meri izgubio 7 dana nakon završetka serije stimulacije rTMS-om, kada je izmereno smanjenje vrednost prosečne dužine koraka ST koja je iznosila 98.50 ± 20.91 , a izgubila se statistička značajnost u odnosu na početak tretmana, $p=0.089$, tabela 32.

Nije došlo do značajne promena u vremenu trajanja zamaha jednom nogom ST (Swing Time) u hodu sa motornim zadatkom, pre početka rTMS vreme zamaha iznosilo je 0.37 ± 0.06 sekundi, nakon završetka tretmana 0.36 ± 0.04 , $p = 0.954$, tabela 31.

Analizom vremena trajanja faze oslonca na obe noge DST (Dual Support Time) sa motornim zadatkom, konstatujemo skraćenje DST faze, od 0.38 ± 0.09 sekundi pre početka do 0.34 ± 0.09 sekundi po završetku, što je veoma blizu, ali ipak nije statistički značajno vremensko skraćenje DST faze, $p = 0.059$, tabela 31.

Tabela 31. Parametri hoda sa motornim zadatkom obolelih od PB pre i posle rTMS

Parametri hoda	Pre rTMS ₀	Posle rTMS ₁₄	p
Cycle time	1.11 ± 0.17	1.06 ± 0.14	0.302
Stride length	91.69 ± 21.83	103.68 ± 16.84	0.006
Swing time	0.37 ± 0.06	0.36 ± 0.04	0.954
DS time	0.38 ± 0.09	0.34 ± 0.09	0.059
CV CT	6.79 ± 6.48	4.19 ± 1.99	0.179
CV SL	8.09 ± 4.45	5.40 ± 2.33	0.007
CV ST	8.54 ± 4.79	6.49 ± 3.13	0.183
CV DST	13.54 ± 11.04	11.27 ± 4.39	0.681

Karakteristika rezultata izvođenja ovog eksperimentalnog uslova je u tome da je značajna razlika nađena i u koeficijentu varijacije dužine koraka CV SL, pri čemu je CV SL pre početka rTMS tretmana iznosio 8.09 ± 4.45 , a nakon završetka 5.40 ± 2.33 , uz statističku značajnost $p = 0.007$, tabela 31.

Merenjem nakon 7 dana od završetka konstatuje se održanje efekta na CV SL, merena vrednost je 5.89 ± 3.08 , a statistička značajnost u odnosu na prvo merenje je $p = 0.042$, tabela 32.

U ostalim posmatranim koeficijentima varijacije posmatranih parametara u hodu sa motornim zadatkom CV CT, CV ST, CV DST nije došlo do statistički značajnih promena, tabela 31.

Tabela 32. Parametri hoda sa motornim zadatkom obolelih od PB pre i posle 7 dana od rTMS

Parametri hoda	Pre rTMS ₀	Posle rTMS ₂₁	p
Cycle time	1.11±0.17	1.05±0.13	0.291
Stride length	91.69±21.83	98.50±20.91	0.243
Swing time	0.36±0.06	0.35±0.04	0.754
DS time	0.38±0.09	0.35±0.10	0.316
CV CT	6.79±6.48	3.73±1.62	0.155
CV SL	8.09±4.45	5.89±3.08	0.042
CV ST	8.54±4.79	7.56±4.15	0.680
CV DST	13.54±11.04	9.20±2.58	0.262

Hod sa kognitivnim zadatkom

U eksperimentalnim uslovima posmatranja hoda sa dodatnim kognitivnim zadatkom dobijeni su sledeći rezultati:

Nije evidentirano je značajno skraćenje trajanja ciklusa hoda. Prosečno vreme ciklusa hoda CT (Cycle Time) sa kognitivnim zadatkom je pre početka rTMS iznosilo 1.19±0.21 sekundi, a nakon tretmana 1.17±0.18 sekundi, što je nije značajno skraćenje, p= 0.675, tabela 33.

Evidentirano je značajno povećanje dužine koraka ST (Stride Length) u hodu sa kognitivnim zadatkom, sa prosečnih 86.09±24.47 cm pre početka rTMS, na 95.95±19.93 cm nakon rTMS tretmana, što je statistički značajno povećanje dužine koraka, p= 0.031, tabela 33.

Tabela 33. Parametri hoda sa kognitivnim zadatkom obolelih od PB pre i posle rTMS

Parametri hoda	Pre rTMS ₀	Posle rTMS ₁₄	p
Cycle time	1.19±0.21	1.17±0.18	0.675
Stride length	86.09±24.47	95.95±19.93	0.031
Swing time	0.38±0.09	0.38±0.07	1.000
DS time	0.44±0.11	0.40±0.12	0.182
CV CT	8.09±6.13	7.90±5.28	0.999
CV SL	11.82±5.80	10.03±5.35	0.493
CV ST	12.53±8.09	9.85±6.46	0.089
CV DST	15.76±7.93	15.81±10.43	1.000

Nakon 7 dana i ponovnog merenja efekti na produženje koraka su se smanjili te se vrednost ST 21 dana smanjila na 89.26 ± 24.82 , čime se izgubila statistička značajnost u odnosu na početak, $p=0.890$, tabela 34.

Nije došlo do značajne promene u vremenu trajanja zamaha jednom nogom ST (Swing Time) u hodu sa kognitivnim zadatkom. Pre početka stimulacije rTMS-om vreme zamaha iznosilo je 0.38 ± 0.09 sekundi, nakon završetka tretmana gotovo indentična vrednost 0.38 ± 0.07 , $p= 1.000$, tabela 33.

Analiza vremena trajanja faze oslonca na obe noge DST (Dual Support Time) sa kognitivnim zadatkom, ne pokazuje značajno skraćenje DST faze. Pre početka rehabilitacije rTMS, DST faza je iznosila 0.44 ± 0.11 sekundi, a po završetku 0.40 ± 0.12 sekundi, što nije statistički značajna promena $p=0.182$, tabela 33.

U posmatranim koeficijentima varijacije posmatranih parametara u hodu sa mentalnim zadatkom nije došlo je do statistički značajnih promena nakon završetka rTMS tretmana, tabela 33.

Tabela 34. Parametri hoda sa kognitivnim zadatkom obolelih od PB pre i posle 7 dana od rTMS

Parametri hoda	Pre rTMS ₀	Posle rTMS ₂₁	p
Cycle time	1.19 ± 0.21	1.11 ± 0.16	0.230
Stride length	86.09 ± 24.47	89.26 ± 24.82	0.890
Swing time	0.38 ± 0.09	0.35 ± 0.06	0.436
DS time	0.44 ± 0.11	0.40 ± 0.11	0.298
CV CT	8.09 ± 6.13	6.57 ± 3.51	0.607
CV SL	11.82 ± 5.80	11.71 ± 6.68	1.000
CV ST	12.53 ± 8.09	10.98 ± 6.55	0.560
CV DST	15.76 ± 7.93	12.75 ± 4.50	0.334

Hod sa dvostrukim kombinovanim zadatkom

U kombinovanom kompleksnom zadatku ispitanici su hodali i izvršavali instrukcije o obavljanju i motornog i kognitivnog zadatka istovremeno.

Nije evidentirano je značajno skraćenje trajanja ciklusa hoda. Prosečno vreme ciklusa hoda (Cycle Time) CT sa kombinovanim zadatkom ("Dual Task") DT je pre početka rTMS

iznosilo 1.22 ± 0.19 sekundi, a nakon tretmana 1.16 ± 0.15 sekundi, što nije značajno skraćanje ciklusa hoda $p = 0.172$, tabela 35.

Evidentirano je značajno povećanje dužine koraka ST u hodu sa kombinovanim zadatkom DT, sa prosečnih 76.11 ± 23.53 cm pre početka rTMS, na 87.02 ± 18.29 cm nakon završetka protokola rTMS, što je statistički značajna promena, $p = 0.004$, tabela 35.

Tabela 35. Parametri hoda sa dvostrukim zadatkom obolelih od PB pre i posle rTMS

Parametri hoda	Pre rTMS ₀	Posle rTMS ₁₄	p
Cycle time	1.22 ± 0.19	1.16 ± 0.15	0.172
Stride length	76.11 ± 23.53	87.02 ± 18.29	0.004
Swing time	0.37 ± 0.07	0.37 ± 0.05	0.999
DS time	0.49 ± 0.13	0.43 ± 0.12	0.016
CV CT	8.57 ± 4.77	7.65 ± 5.89	0.916
CV SL	11.61 ± 5.37	9.72 ± 5.16	0.280
CV ST	13.51 ± 8.02	10.09 ± 5.65	0.137
CV DST	15.07 ± 4.93	13.71 ± 6.79	0.661

Taj efekat nije ispoljen nakon 7 dana od završetka protokola, prosečna dužina koraka ST se smanjila na 82.27 ± 25.27 cm, statistička značajnost prvog intervala se izgubila, $p = 0.409$, tabela 36.

Nije došlo do značajne promene u vremenu trajanja zamaha jednom nogom ST (Swing Time) u hodu sa dvostrukim zadatkom. Pre početka stimulacije rTMS-om vreme zamaha iznosilo je 0.37 ± 0.07 sekundi, nakon završetka tretmana dobijena je gotovo indentična vrednost 0.37 ± 0.05 , $p = 0.999$, tabela 35.

Analizom vremena trajanja faze oslonca na obe noge DST sa kombinovanim zadatkom, konstatujemo značajno skraćanje DST faze. Pre početka rTMS DST faza je iznosila 0.49 ± 0.13 sekundi, a po završetku 0.43 ± 0.12 sekundi, što je statistički značajna promena $p = 0.016$, tabela 35.

Testiranjem nakon 7 dana od završetka rTMS protokola, evidentira se gubitak statističke značajnosti, to jest slabljenje terapijskog efekta, $p = 0.071$, tabela 36.

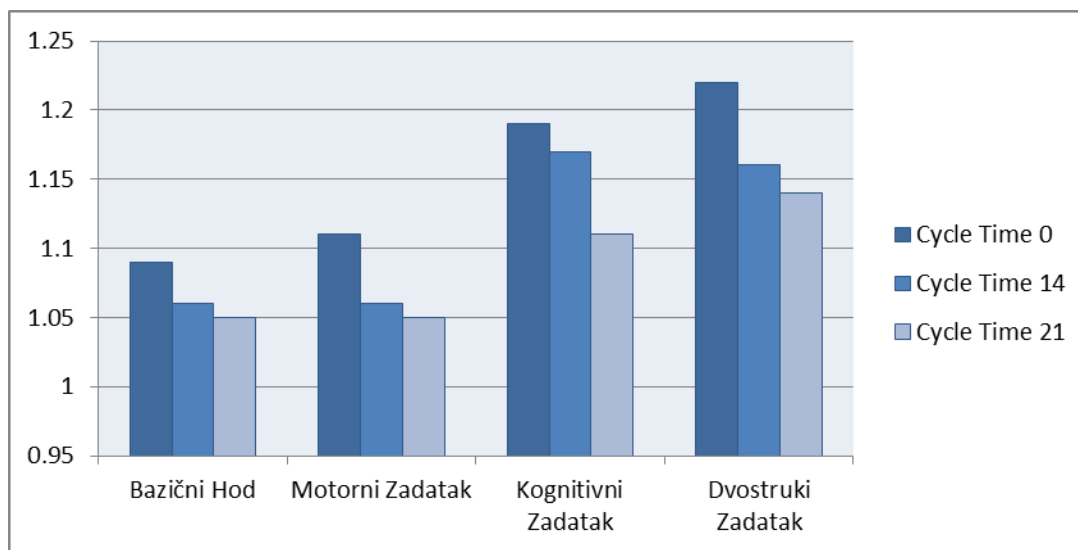
U posmatranim koeficijentima varijacije posmatranih parametara u hodu sa dvostrukim zadatkom nije došlo je do statistički značajnih promena nakon završetka rTMS tretmana, tabela 35.

Tabela 36. Parametri hoda sa dvostrukim zadatkom obolelih od PB pre i posle 7 dana od rTMS

Parametri hoda	Pre rTMS ₀	Posle rTMS ₂₁	p
Cycle time	1.22±0.19	1.14±0.17	0.140
Stride length	76.11±23.53	82.27±25.27	0.409
Swing time	0.37±0.07	0.35±0.07	0.658
DS time	0.49±0.13	0.43±0.12	0.071
CV CT	8.57±4.77	6.89±3.15	0.439
CV SL	11.61±5.37	10.50±5.46	0.820
CV ST	13.51±8.02	10.48±5.63	0.125
CV DST	15.07±4.93	14.34±7.59	0.974

Uporednim posmatranjem izmerenih vrednosti trajanja vremena ciklusa hoda kroz sva četiri modaliteta ispitivanja hoda pre i nakon rTMS može se videti trend nedovoljno statistički značajnog ubrzanja ciklusa hoda u svim modalitetima posmatranja, grafikon 9.

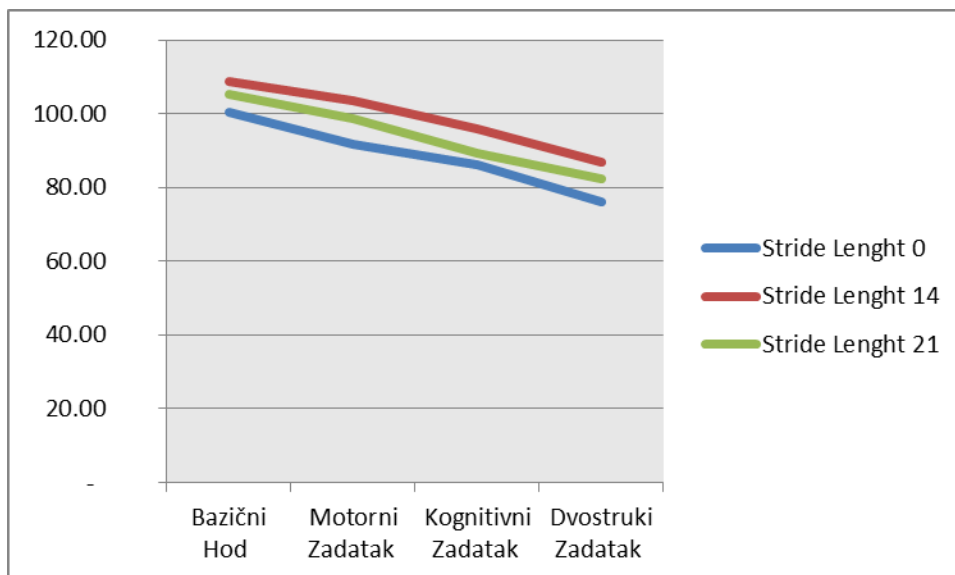
Grafikon 9. Prosečno vreme ciklusa hoda pre i nakon rTMS u 4 ispitivana modaliteta hoda



Uporednim posmatranjem izmerenih vrednosti prosečna dužine koraka kroz sva četiri modaliteta ispitivanja hoda pre i rTMS uočljivo generalno povećanje dužine koraka u svim izmerenim modalitetima hoda, sa težinom zadatka progresivno je i dužina koraka kraća. Isto tako

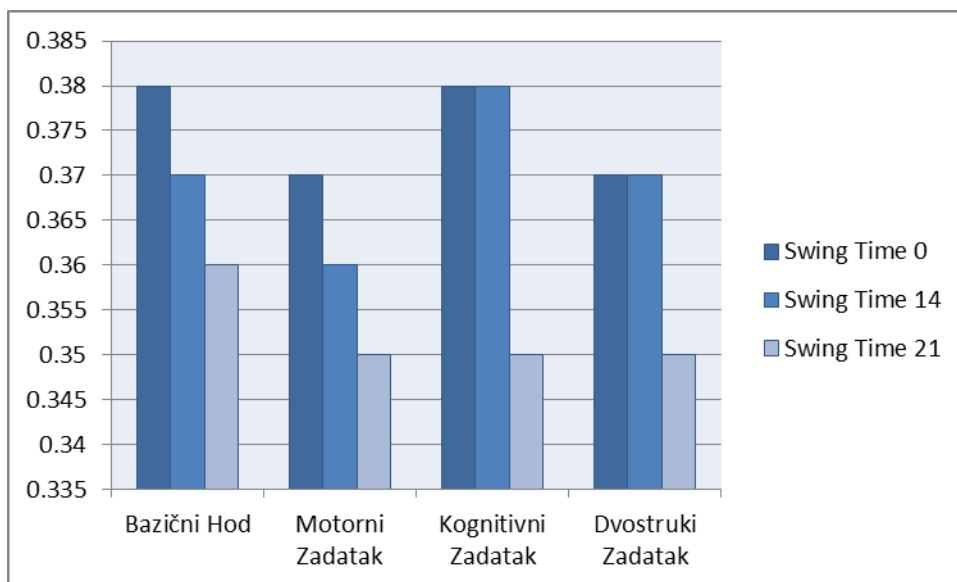
Iako je uočiti sa 21. dana to jest 7 dana od prestanka stimulacije desila reverzija efekta povećanja dužine koraka u velikoj meri, te se izgubila statistička značajnost, grafikon 10.

Grafikon 10. Prosečna dužina koraka pre i nakon rTMS u 4 ispitivana modaliteta hoda



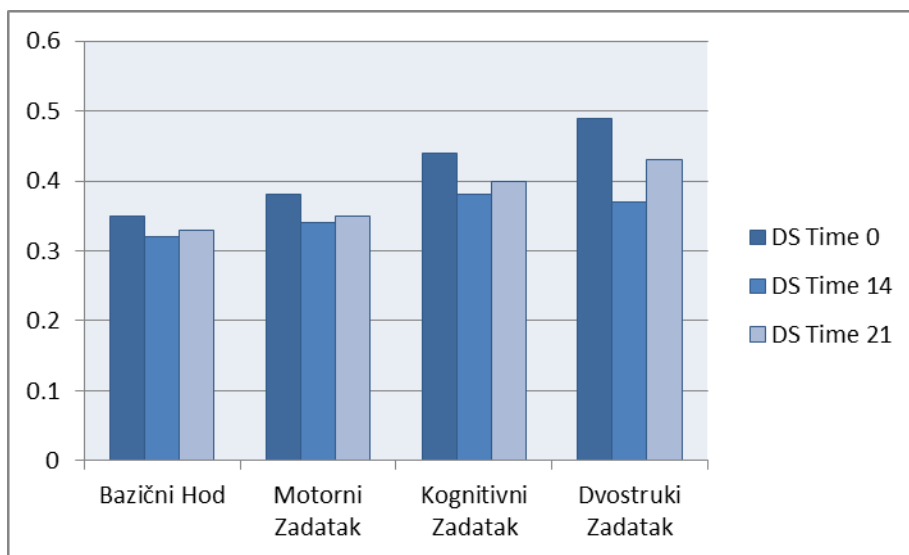
Posmatranjem faze zamaha kroz sve ispitivane modalitete hoda u grupi ispitanika sa rTMS ne evidentiraju se statistički značajne promene, mada je primetan trend smanjenja svih vrednosti 21. dana, grafikon 11.

Grafikon 11. Prosečno vreme zamaha jednom nogom pre i nakon rTMS u 4 ispitivana modaliteta hoda



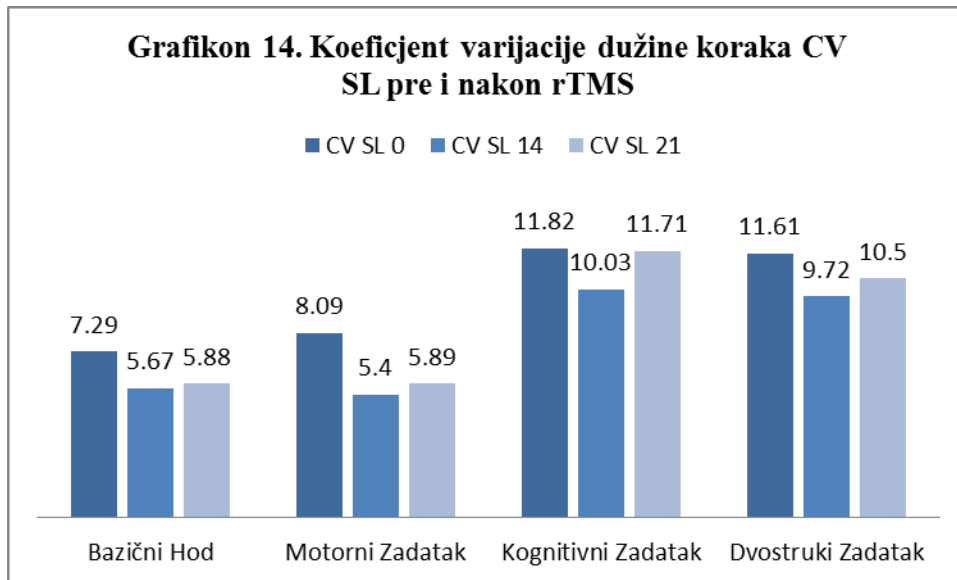
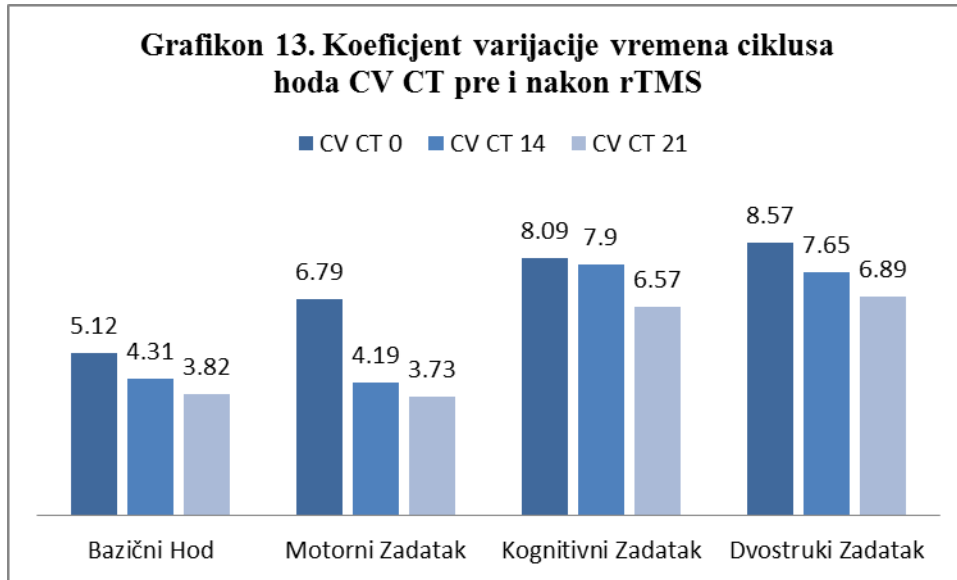
U svim modalitetima ispitivanja hoda evidentirana je pravilna matrica promene, odnosno smanjenja vrednosti vremena dvostrukog oslanjanja odmah nakon završetka rTMS 14. dana, a zatim reverzija efekta i produženje vremena dvostrukog oslonca 21. dana nakon trećeg završnog merenja, grafikon 12

Grafikon 12. Prosečno vreme dvostrukog oslonca pre i posle rTMS u 4 ispitivana modaliteta hoda

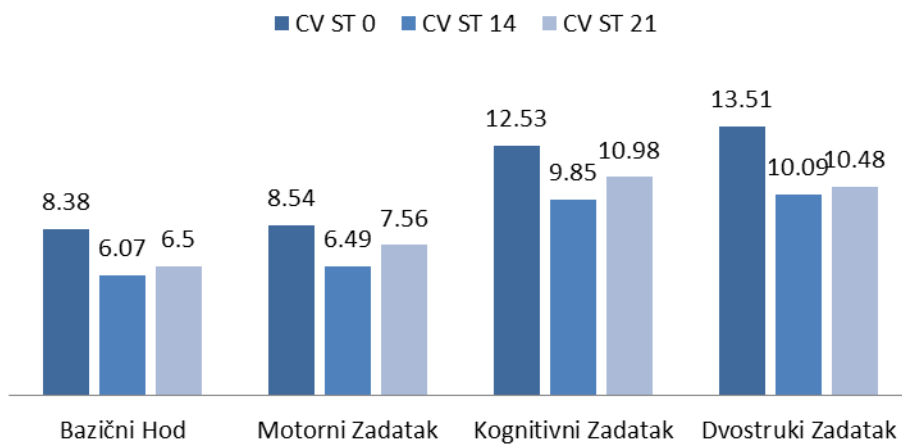


Od parametara varijabiliteta smanjeni su statistički značajno koeficijenti varijacije vremena faze zamaha u bazičnom hodu CV ST, i koeficijent varijacije dužine koraka CV SL hoda sa motornim zadatkom. RTMS je relativno slabo uticao na varijabilnost u hodu. Sve promene su

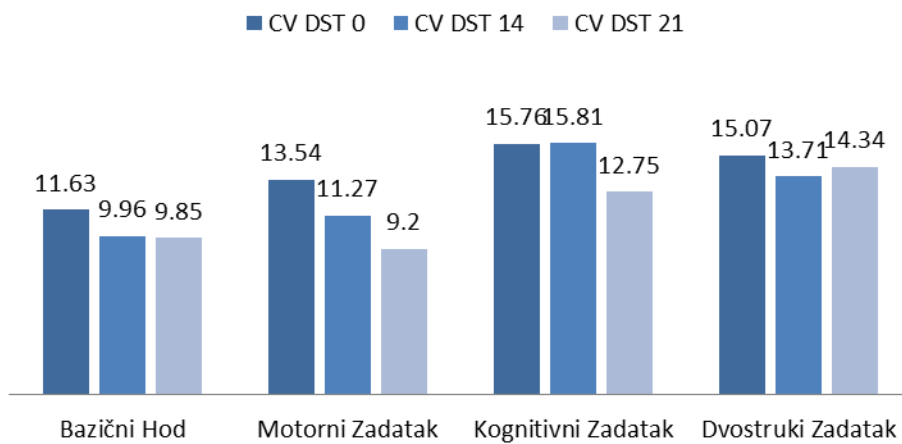
se povukle nakon 7 dana od završetka rTMS tretmana. Vrednosti trendovi promene CV su vidljivi u grafikonima 13-16.



**Grafikon 15. Koefficient varijacije vremena zamaha
CV ST pre i nakon rTMS**



**Grafikon 16. Koefficient varijacije vremena dvostrukog
oslonca CV DST pre i nakon rTMS**



5. DISKUSIJA

5.1. Prikaz istorijskih stavova o rehabilitacionim postupcima, a posebno rehabilitaciji hoda u PB

Istorijski posmatrano o rehabilitacionim metodama do pre desetak godina kada je publikovan prvi vodič za rehabilitaciju PB /210/ je bilo vrlo malo naučno fundiranih informacija.

I sama dostupnost rehabilitacije kao vida zdravstvene mere, nije bila na sistematičan i organizovan način pristupačna /211/.

Može se reći da su većina istraživanja koja su sprovedena do pojave holandskog nacionalnog vodiča iz 2004, ispitivala rehabilitacione programe sprovedene na parcijalni i konzervativan način, kroz oridiniranje klasičnih vežbi za povećanje obima pokreta i snage, uz eventualni dodatak vežbi za poboljšanje balansa, a najčešće su analizirani su bili efekti na snagu ekstremiteta, kvalitet života, globalnu mobilnost, UPDRS /212,213/.

Studije koje su ispitivale uticaj rehabilitacije na hod su bile malobrojne, a prema nama dostupnim informacijama ni jedna studija iz ovog perioda (1981- 2007) nije ispitivala detaljno parametre hoda sa varijabilitetom. Nekolicina studija je kao eksperimentalnu intervenciju koristilo trening hoda.

Ipak, u prvim studijama hoda uz korišćenje jednostavnih mernih instrumenata i testova došlo se do važnih zaključaka da se određenim rehabilitacionim tehnikama može ubrzati hod i povećati dužina koraka /214,215,216/.

Ovi prva saopštenja bila su veoma indikativna i jednostavna- “rehabilitacija bi mogla uticati pozitivno na hod kod bolesnika sa PB”.

Prvi vodič koji je na sistematičan način obuhvatio rehabilitaciju bolesnika sa PB je publikovan 2004. godine od strane Keusa i saradnika, u Nacionalnom Holandskom Vodiču za fizioterapiju PB /210/, a zatim 2007. proširen i praktično konkretizovan /217/. Izneli su na dokazima zasnovanu preporuku za fizioterapiju PB, čiji integralni pristup podrazumeva uporedno razvijanje strategija vođenja (tzv. “cueing”) u poboljšanju hoda, kognitivne strategije pokreta u popravljajući funkcija transfera, vežbe za pospešivanje ravnoteže, trening pokretljivosti zglobova i mišićne snage u globalnom poboljšanju fizičkih kapaciteta.

Proboji u saznanjima i intenzivna istraživanja prirode poremećaja u PB, u protekloj deceniji označila su neurorohabilitaciju kao jedan od fokusa i naučnoistraživačkih meta.

Sa sazrevanjem ideje da je nemoguće jednim prostim modelom opisati relaciju rehabilitacija – PB, naučnoistraživačka zajednica se našla pred mnogobrojnim dilemama. Izvršena je na neki način reevaluacija načina razmišljanja, krenulo se od ponovnog određivanja i ispitivanja koje su to u stvari determinante u funkcionalnom statusu bolesnika sa PB koje bi posebno trebalo gađati u ispitivanjima. Ranije opšte poznati funkcionalni limiti ovih bolesnika, sada se dovode u različite relacije prema novim saznanjima u oblasti neuroplasticiteta, funkcionalnih veza dopaminergičkih puteva, ali i sve više posmatranja van klasične dopaminergičke doktrine patofiziologije PB. Nemotorni znaci PB postaju jedan od ciljeva proučavanja, i za sada vrlo malo studija ima za cilj da odredi potencijalnu vezu rehabilitacije kao terapijsku mogućnost

Danas su naša saznanja značajno veća nego pre 10 godina, ali broj zagonetki nije manji. Instrumentarijum za proučavanje i tretman hoda je na višem tehnološkom nivou, u međuvremenu su konstruisane mašine namenjene specifično za evaluaciju i tretman bolesnika sa neurološkim poremećajima pokreta. To je dovelo do veoma senzitivnih ispitivanja parkinsonog hoda, a zatim i ispitivanja efekata različitih farmakoloških i fizikalnih procedura na hod bolesnika sa PB. Ne bi bilo pogrešno reći, da je ispitivanje efekata na hod, različitih modaliteta rehabilitacije, fokus savremenih studija u oblasti rehabilitacije PB. Iznova se krenulo u proučavanje pojedinačnih rehabilitacionih postupaka i njihovih uticaja na hod, ali ovoga puta sa mnogo preciznijim instrumentima i većom bazom znanja. Ideja o primeni tredmila proistekla je iz obećavajućih studija na parkinsonim pacovima.

Konstruisanje neurološkog tredmila za bolesnike sa PB dovelo je do prave male revolucije u istraživanju uticaja hoda na bolesnike sa PB. U više tredmil studija kod bolesnika sa PB evidentirana su se poboljšanja u određenim parametrima hoda /46/.

U rehabilitaciju se kao element uvode i tehnike “vodiča” – auditivne ili vizelne procedure koje pomažu u održavanju pravog ritma i pravca hoda, što je od fundamentalne važnosti u rehabilitaciji hoda. Njihov značaj u rehabilitaciji nije dovoljno jasan, meta analiza iz 2013. ističe da bi eksterni vodiči mogli imati značajnu ulogu u poboljšanju hoda /166/.

Veliko interesovanje pobudile su studije u kojima se ispituje primena fizikalnih agenasa i neurofizioloških tehnika u rehabilitaciji PB, pre svega repetitivne transkranijalne magnetne stimulacije (rTMS) /168/ i transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom /163/.

Mnoštvo kontroverznih rezultata definisalo je problem varijabilnosti rTMS parametara, kao što su broj frekvencija, isporučenih impulsa, intenzitet stimulacije, broj sesija i dinamika sesija, ali i karakteristike pacijenata kao što su stadijum bolesti i upotreba različitih lekova. Najnovija meta analiza iz 2015. godine potvrđuje da rTMS ima povoljne efekte na motoriku kod bolesnika sa PB /218/.

Mada ima svega nekoliko pokušaja, sve više se razmišlja o primeni integrativnog, multidisciplinarnog, strukturisanog pristupa u ispitivanju efekata rehabilitacije na PB /219/.

5.2. Obrazloženje dvokanalnog pristupa naše studije

Analizom ranijih istraživanja primetili smo da su se u trenutku koncipiranja istraživačkih ciljeva i metodologije, izdvojila dva terapijska koncepta koja pobuđuju naučno istraživačku pažnju, jedan je vezan upravo za ranije spomenuti integralan rehabilitacioni pristup u tretmanu hoda bolesnika sa PB, a drugi za neurofiziološku tehniku rTMS, sa brojnim istraživanjima i obećavajućim, ali i često kontroverznim rezultatima. Kao glavne izlazne parametre definisali smo prostorno vremenske parametre hoda, funkcionalni status, balans, mobilnost i transfer ispitanika, prisutnost motornih blokova, kognitivni status, afektivne parametre, rizik od padova.

Naša ideja je bila da dva vrlo aktuelna i obećavajuća terapijska pristupa strukturisanu rehabilitaciju i rTMS analiziramo odvojeno, kako bismo dobili jasnije i čistije implikacije o njihovom značaju, te smo u tom smislu sprovedli istraživanje u koje su bili uključeni bolesnici, istih karakteristika u dve odvojene grupe ispitanika, a sva merenja su se odvijala pod istim uslovima. Sprovedena su od strane specijaliste fizikalne medicine i rehabilitacije, specijaliste neurologa za poremećaj pokreta i doktora specijaliste obučenog za analizu hoda na Gait Rite traci. Rehabilitacioni tretman je sproveden preciznom stručnom metodologijom. Odvijao se pod neposrednom supervizijom specijaliste iz oblasti fizikalne medicine i rehabilitacije, sprovodio

ge je isti rehabilitacioni tim, a svi terapeuti i doktori su prethodno prošli dvonedeljnu obuku od strane glavnog istraživača.

Jedan od razloga dvokanalnog pristupa u studiji je i taj što je period u kome se ispitanici tretiraju različit. U grupi sa rehabilitacijom 21 dan sa dva merenja, pre početka nultog dana i nakon završetka tretmana 21. dana, a u grupi sa rTMS 10 radnih dana sa tri merenja, nultog, desetog i 21 dana.

Konačno, jedna od ideja zbog koje smo odvojili istraživanje u “dva kanala” je što čistija slika o terapijskim efektima kao preduslov za određena saznanja i informacije koje bi potencijalno išle u prilog kombinovanom tretmanu dva protokola za koji smo zainteresovani.

5.3. Glavni nalazi- Strukturisani Rehabilitacioni Tretman

5.3.1. Originalnost kompozitnog rehabilitacionog pristupa i njegovi razlozi

1. Ova studija je pokušala da koncipira optimalni rehabilitacioni koncept, stavivši u fokus sva klinička ispoljavanja PB, kako motorne tako i nemotorne simptomatologije, vodeći računa i o progresu funkcionalnog stanja bolesnika, podešavajući doziranje treninga individualno, a kada su elementi hoda, u pitanju je visoko specifičan individualan pristup, zasnovan na kliničkoj evaluaciji hoda koja se odvijala svakodnevno u kombinaciji sa početnom detaljnom gait rite dijagnostikom parametara hoda, nije nam poznato da je negde primenjen ovakav dinamički progresivni koncept.
2. Rehabilitacioni protokol je integrisao sve po nama dostupnoj literaturi elemente koji mogu uticati pozitivno na parametre hoda kod bolesnika sa PB, osim tredmil treninga:
- vežbe balansa, propriocepcije i posturalnosti; vežbe istezanja i snage, vežbe za povećanje obima pokreta i smanjenja aksijalne rigidnosti; aerobne vežbe na ergobiciklu, trening hoda, dual tasking trening i upotrebu vizuelnih markera prilikom treninga.
3. Protokol koji je sproveden je program visokog intenziteta treninga, 60 minuta/dnevno; 6 puta/nedeljno tokom 21 dana, ukupno 18 sati efektivnog treninga.

Prema nama raspoloživim informacijama naša studija je imala najintenzivniji protokol.

4. Ova studija se razlikuje od dosadašnjih studija jer je primenjen dual tasking kao metod treninga, koji je bio sastavni deo strukturisanog rehabilitacionog programa
5. U ovoj studiji je deo strategije i dinamički čist aeroban trening, na ergobiciklu, zasnovan na najrigoroznijim preporukama Američke Akademije za Sportsku Medicinu (ACSM), za neurodegenerativna oboljenja i AHA (American Heart Association) i kriterijumima za kardiovaskularni rizik prilikom vežbanja
6. Ovakav protokol do sada prema nama dostupnim informacijama nije primenjen u kontekstu ispitivanja uticaja rehabilitacije na parametre i varijabilitet hoda
7. Studija se razlikuje od ostalih i po tome što je ispitivala vezu egzekutivnih funkcija, anksioznosti, depresije, apatije prema varijabilitetu i parametrima hoda
8. Specifičnost studije je i relacija koju smo ispitivali između aksijalne mobilnosti, globalne mobilnosti, balansa i parametara hoda
9. Svega nekoliko studija se bavilo efektima rehabilitacije ne nemotorne simptome kod bolesnika sa PB, naša je objedinila analizu uticaja na kognitivne i psihičke funkcije

U skladu sa Keusovim vodičem za fizioterapiju PB naša 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”, naše istraživanje je fundirano upravo ka individualnom pristupu bolesniku, koji ima fleksibilnu komponentu doziranja treninga u zavisnosti od progresije funkcionalnog stanja bolesnika. Naš pristup je istovremeno i sveobuhvatan, multidisciplinaran, a ipak strukturisan i fokusiran ka konkretnim funkcionalnim motornim i nemotornim poremećajima svakog bolesnika sa PB pojedinačno i zasnovan na jasnim pravilima treninga sa visokim stepenom individualizacije i usmeren ka definisanim terapijskim ciljevima /153/.

Postojeći farmakološki tretman uglavnom ne daje zadovoljavajuće efekte na nemotorne poremećaje kod bolesnika sa PB. Iz tog razloga mi smo za jedan od ciljeva postavili i efekat strukturisanog programa na kognitivne ali i psihičke funkcije.

Druga paralela je vezana za početnu pretpostavku da poremećene kognitivne funkcije ali i ispoljavanje depresije pogoršavaju hod i povećavaju njegov varijabilitet.

U tom smislu dokazivanje bilo kakvog značajnog efekta ovog protokola na kognitivne, egzekutivne i psihičke funkcije je zaista značajna informacija.

U terapijskim i programskim okvirima za odlaganje hendikepa u mobilnosti kod bolesnika sa PB Kinga i Horaka i je na dosada najsystematičniji i najkonkretniji način u revijalnom radu 2009. preporučen budući terapijski koncept /220/, ali ga po našim saznanjima u celosti još niko nije praktično primenio. Naš strukturisani rehabilitacioni program je uzeo u obzir i ove preporuke i otišao još jedan korak dalje dodajući individualan trening hoda i dual task trening.

Sve se više kao mogući faktor uspešnosti rehabilitacionih studija hoda naglašava značaj intenziteta treninga. U tom smislu mi smo koncipirali u protokolu vrlo intenzivan režim, ali usaglašen sa preporukama Američke Akaemije za Sportsku Medicinu i AHA, vodeći računa i o kardiovaskularnim rizicima.

Mada ima svega nekoliko pokušaja, sve više se nameće ideja o primeni integrativnog, multidisciplinarnog, strukturisanog pristupa u ispitivanju efekata rehabilitacije na PB /219/, što i jeste osnova našeg protokola.

5.3.2. Glavni nalazi

Opšte mere i parametri hoda

MMSE, HY, UPDRS

U grupi kod koje je sprovedena strukturisana rehabilitacija bolesnici sa PB nisu imali značajan kognitivni pad, prosečne vrednosti MMSE su 28.3 ± 2.3 , što je bio važan element u procesu razumevanja određenih kineziterapijskih sekvenci i pravilno izvođenje vežbi.

U momentu ispitivanja oboleli od PB imali obostrano izraženu bolest uz kod jednog broja bolesnika sa stadijumom 3 i prisustvo poremećaja balansa. Na kraju tronedeljnog protokola strukturisane rehabilitacije nije došlo do značajne promene stadijuma bolesti po Hoehn i Yahr.

Nije bilo značajne promene ni u kvantifikaciji težine simptoma UPDRS skalom, mada je primećena tendencija poboljšanja i u smanjenju totalnog skora UDPRS, i skorovanjem motorne funkcije, UPDRS III ide u prilog pomeranju ka funkcionalnom poboljšanju mada bez statističke značajnosti.

Kognicija; egzekutivne funkcije

Rezultati kojima se procenjuje težinu PB su u prilog tome, da je bez obzira na određene značajne promene u parametrima hoda posle strukturisanog rehabilitacionog programa, karakter bolesti malo promenio svoju suštinu.

Testiranjem egzekutivnih funkcija FAB testom (Frontal Assessment Battery at bedside) dobijen je ukupni skor 15.3 ± 2.5 na početku koji ukazuje da je većina bolesnika imala skor graničan za egzekutivnu disfunkciju, a da je nakon završenog strukturisanog rehabilitacionog tretmana skor povećan gotovo za jednu celu ocenu 16.0 ± 2.4 , od maksimalne ocene 20, što je prema tumačenju FABa zona van egzekutivne disfunkcije /194/.

Poremećaji frontalnog režnja su povezani sa problemima motornog učenja, što je od velikog značaja za fizikalni tretman, koji podrazumeva kontinuirano motorno poboljšanje kroz praksu /221/.

U jednoj od malobrojnih studija koja ispituje vezu FAB i parametara hoda, pokazano je da je veći FAB skor u vezi sa povećanjem dužine koraka i povećanjem brzine hoda /222/.

Prethodne studije ističu da je poremećaj funkcije frontalnog režnja u tesnoj vezi sa neuropsihološkim karakteristikama bolesnika sa PB, da sa druge strane može uticati i na motorne simptome PB, hipokineziju, rigiditet i poremećaje hoda /223/.

U studiji Tanake i saradnika se izveštava da fizikalni tretman sa šestomesečnim programom vežbanja može poboljšati egzekutivnu funkciju bolesnika sa PB, kada se ocenjuju “Wisconsin card sorting” testom /224/.

Moris je postavio tezu da upravo frontalni režanj preuzima ulogu “regulatora vremenske i prostorne dimenzije pokreta kod poremećaja funkcije bazalnih ganglija /225/.

Imajući u vidu iznete činjenice o vezi FABa, poremećaja funkcije frontalnog režnja i njegovom uticaju na motorno učenje, pa i na funkciju hoda, iz ovoga se može zaključiti da značajna promena u FAB skoru, može biti korisna informacija, o uspešnosti i progresu rehabilitacionog tretmana.

U našoj studiji je značajno skočio FAB skor, što ide u prilog poboljšanju egzekutivnih funkcija, ali se prema gore navedenim studijama može dovesti u vezu i sa poboljšanjem parametara hoda, koji su iskazani u našoj studiji.

Kognitivni status bolesnika procenjen je pored osnovne Mini-Mental skale (MMS) i revidiranom Adenbrukovom skalom za procenu kognitivnih funkcija (ACE) . Prosečno, ukupni skor ACE na početku je iznosio 89.5 ± 7.9 , a po završetku strukturisanog rehabilitacionog protokola 91.0 ± 7.6 , od maksimalnih 100 poena, što je značajno kognitivno poboljšanje. Ipak treba reći da ACE u sebi sadrži i odeljak za procenu egzekutivnih funkcija, što daje veću širinu u odnosu na MMS i da je dizajniran za detekciju demencije /191/.

Još uvek je nedovoljno jasan uticaj fizičke aktivnosti i treninga na neurokognitivne performanse. Metanaliza iz 2010 godine ukazuje u zaključku da aerobni trening ima umereno povoljan uticaj na egzekutivne funkcije, memoriju, pažnju, a dokazi o uticaju na radnu memoriju su manje konzistentni /226/.

U Hoffmanovoj studiji koja je ispitivala uticaj vežbanja na neurokognitivne funkcije kod sredovečnih i starijih bolesnika sa velikom depresijom, nije dokazano da je vežbanje imalo značajan uticaj na kognitivne performanse /227/.

No, u studiji Cruise i saradnika o uticaju vežbanja na kognitivne funkcije i kvalitet života kod bolesnika od PB se kao glavni zaključak ističe, upravo povoljan efekat vežbanja na radnu memoriju, prostornu radnu memoriju i verbalnu fluentnost, što predstavlja jedan od malobrojnih izvora u veoma oskudnim referencama kada je PB u pitanju /228/.

Testiranjem pomoću intervjua za procenu egzekutivnih funkcija (Executive interview – EXIT 25) nije dobijena statistički značajna razlika, na početku je vrednost bila 4.6 ± 2.7 , a po završetku rehabilitacije 4.2 ± 2.4 , što smo i očekivali, jer jer je EXIT 25 dizajniran da otkrije demenciju, što se dovodi u vezu sa skorom 15 i više /193,229/.

Psihički status

U našoj studiji Afektivni status je procenjen na Osnovu Hamiltonove skale depresivnosti (HDRS), izmerene prosečne vrednosti ukazivale su na ispoljavanje granične umerene depresivnosti, da bi se nakon završetka strukturisanog rehabilitacionog tretmana vrednost vrednost HDRS-a se statistički značajno pomerila ka lakšoj depresiji, odnosno evidentirano je visoko statistički značajno poboljšanje indikatora depresivnosti, $p=0.000$.

To je značajan terapijski efekat jer se smatra da depresija udružena sa bradikinezijom ima sinergistički efekat na motorno propadanje ovih pacijenata /183/.

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 /228,230/.

Periodika treninga u Cruiseovom istraživanju je bila dva puta nedeljno tokom četiri nedelje, što je moguće subdoziran trening u pogledu na očekivane efekte na depresiju, u odnosu na najnovije preporuke za frekvencu treninga u psihijatrijskim poremećajima /231/.

Rezultati naše 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 /232/. Naš rehabilitacioni program je bio kraći ali intenzivniji 1 sat, 6 dana/nedeljno u trajanju 3 nedelje

Razlika naše 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, pri čemu je u našoj studiji intenzitet gotovo duplo jači i u odnosu na Parkovu, ali je kompletno trajanje našeg protokola treninga značajno kraće 3 nedelje.

Interesantan je izveštaj Tanake i saradnika koji su u studiji iz 2009. godine primenili šestomesečni protokol rehabilitacionog treninga 3 puta nedeljno, ali sa vežbama niskog intenziteta, u kome ima kognitivnih poboljšanja, ali ne i u pogledu simptoma depresije i anksioznosti /224/.

Tanakina studija je ispitivala uticaj treninga kod bolesnika sa PB na anksioznost, i u njoj nije dokazan povoljan efekat primenjenog programa na anksioznost.

Mi smo takođe ispitivali anksioznost i zaključili suprotno od Tanake /224/, da je tretman pokazao dobar efekat na anksioznost kod bolesnika sa PB, rezultati merenja anksioznosti bolesnika sa PB Hamiltonovom skalom za procenu anksioznosti ukazuju po završetku rehabilitacionog protokola na statistički značajno smanjenje anksioznosti.

Poznato je da anksioznost nepovoljno deluje na egzekutivne funkcije /233/.

Do sada nije ispitivan direktan uticaj anksioznosti na parametre hoda kod bolesnika sa PB, ali sa obzirom na vezu kognitivno egzekutivnih poremećaja i hoda, zaključujemo da indirektno na funkciju hoda može uticati i anksioznost preko uticaja na egzekutivne funkcije. Samim tim značaj našeg protokola je što se i preko poboljšanja simptoma anksioznosti manifestuje potencijalni benefit na parametre hoda.

U našoj studiji došlo je do poboljšanja kako egzekutivnih funkcija tako i simptoma anksioznosti, što se uklapa u predloženu matricu pozitivnog uticaja strukturisane rehabilitacije na hod, između ostalog i povoljnim delovanjem na anksioznost i egzekutivne funkcije.

Naša studija je takođe pokazala da je došlo značajnog smanjenja kliničke prisutnosti znakova apatije, iz nama dostupnih izvora mi nismo mogli da pronađemo studiju koja je ispitivala kliničke znakove apatije.

U malobrojnim studijama koje su proćavale 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 /234/, ali i povećanog boćnog njihanja, povijene posture, redukcije vertikalnih pokreta glave /235/.

Ako se pozovemo na studiju iz 2007 godine koja je pokazala nema povoljnog efekta antidepressivnih lekova na parametre hoda kod depresivnih bolesnika /236/, tretman koji povoljno utiče na depresiju, a nije farmakološki, dobija na znaćaju, ali istovremeno unosi i nove dileme, u svakom slućaju otvara mogućnost da se nekim drugim neurološkim mehanizmom kojim se modulira depresija utiče i na motorno ućenje i sekvencioniranje i kontrolu pokreta.

U tom smislu je naš strukturisani rehabilitacioni program je interesantan, jer je doveo do poboljšanja mnogih parametara hoda ali i smanjenja depresivnosti.

Aksijalna pokretljivost; rigidnost i tonus ekstremiteta

Merenjem i analizom smo uočili opšti trend povećanja obima pokreta u svim segmentima kičmenog stuba.

Uočljivo je da su rotatorni pokreti vratne i torako lumbalne kičme povećanog obima. Svi pokreti u segmentu torakalne kičme su značajno povećanog obima. Svi pokreti u lumbalnoj kičmi su povećanog obima, pri čemu je što je od velike važnosti značajno povećana fleksija i torakolumbalna rotacija. Od vratne, preko torakalne do lumbalne kičme je povećana ekstenzija kičmenog stuba, u torakalnoj značajno (4.5 ± 4.2 pre i 6.0 ± 4.8 posle, $p=0.041$), a u lumbalnoj blizu značajnosti (6.1 ± 3.8 pre, 8.3 ± 4.9 posle, $P= 0.075$)

Ako uzmemo u obzir da su u torakolumbalnoj kičmi rotatorni pokreti, pokreti ekstenzije i fleksije povećani sa statističkom značajnošću ili su blizu toga, možemo da konstatujemo da je strukturisani rehabilitacioni program dobro delovao na aksijalnu rigidnost bolesnika sa PB kod kojih je primenjen protokol. Mali broj studija je na ovaj način ispitao aksijalnu rigidnost, a naši rezultati su u skladu sa njima /237/.

Abnormalna postura koju zauzimaju bolesnici sa PB je uznačajnoj meri posledica rigidnosti muskulature kičmenog stuba. Kamptokormia, naglašena torakolumbalna fleksija i vratna fleksija, otežano okretanje u stranu zbog rigidnosti, su samo deo funkcionalnog problema.

Vezano za povećanje obima obim pokreta vratne kičme ako malo bolje posmatramo dinamiku menjanja obima pokreta vrata videćemo da postoji povećanje obima pokreta rotacije vrata u oba smera, pri čemu je levo statistički značajno. Međutim krajnje vrednosti leve i desne rotacije se približavaju te dobijamo uravnoteženu rotaciju vrata, početne vrednosti desne rotacije su bile veće nego leve samim tim je i moguće povećanje sa desne strane bilo manje, a i sa desne strane povećan je obim pokreta. Rotacija vrata je važna i za hod jer omogućava zbog pokreta rotacije bolju orijentaciju i balans.

Obimi pokreta i funkcionalnost i usaglašenost funkcije mišića određenih segmenata kičmenog stuba su vrlo značajni za normalan hod, mada se tome u prošlosti malo pridavalo važnosti. U

održanju balansa tokom hoda doprinose rotatorni pokreti i trupa i karlice. Crosbie i saradnici su dokazali da raste opseg lumbalne aksijalne rotacije sa povećanjem brzine hoda /238/.

Takođe je evidentirana usaglašenost, torakalne i pelvične rotacije, rotacije u istom smeru kako raste brzina hoda /239/.

Evidentna je međuzavisnost pokreta karlice, lumbalne kičme i torakalne kičme. Kumulativni torzioni momenti između torakalnih, lumbalnih segmenata i karlice važan su element hoda /240/.

Nameće se hipoteza da aksijalna rigidnost kod bolesnika sa PB i sama po sebi zbog svega navedenog može uticati nepovoljno na balans i hod. Jasno je da skraćenje obima pokreta i fleksibilnosti u kičmenom stubu može da remeti biomehaniku hoda. Sila se prilikom hoda translira od stopala ka karlici, zatim ka kičmenom stubu gde započnuju i torzioni pokreti, koji zahtevaju sa jedne strane dobru koordinaciju, sa druge strane mogućnost punog obima pokreta.

U tom svetlu posmatrano, mišljenja smo da je povećanje aksijalne rotacije u kičmenom stubu i bočne fleksije povoljno za varijabilnost hoda, kod bolesnika sa PB.

Nakon sprovedene strukturisane rehabilitacije merenjem mišićnog tonusa modifikovanom Ashworth skalom zaključeno je da je značajno smanjenje mišićni tonus svih ekstremiteta ($p < 0.001$), da se pokret lakše izvodi, jer je rigidnost i otpor prilikom izvođenja većeg dela obima pokreta značajno smanjen.

Iz nama dostupne literature nismo mogli da nađemo studiju koja je na ovaj način ispitala ispitala tonus i rigidnost u studiji hoda sa bolesnicima sa PB. Olakšano izvođenje pokreta zbog smanjenja rigidnosti uklapa se u generalnu sliku povećane mobilnosti i poboljšanja određenih parametara hoda u našoj studiji.

Balans; Posturalnost

Posturalna nestabilnost povezana sa poremećajima hoda je poslednji od četiri glavna znaka PB, koji se ispoljava tokom razvoja bolesti, ali je često upravo to dimenzija PB koja najviše doprinosi funkcionalnoj onesposobljenosti bolesnika i najslabije reaguje na terapiju /86/.

Bolesnici sa Parkinsonovom bolešću (PB) mogu uz praktično vežbanje, postepeno modifikovati i poboljšati svoj posturalni odgovor, ali imaju poteškoće u okolnostima koje se brzo

menjaju i zahtevaju brzo prilagođavanje, na primer kada iz stojećeg položaja treba da brzo zauzme sedeći stav.

U rafiniranom testiranju balansa u odeljku za balans, Tinneti Balance and Gait Evaluation funkcionalne skale, kojom se procenjuje 16 parametara balansa u sedećem i stojećem položaju, uključujući i provokacione testove sa zatvaranjem očiju i pokušajem izvođenja bolesnika iz balansa primenom blage sile, utvrđeno je da se nakon rehabilitacionog tretmana balans ispitanika sa PB značajno popravio, $p=0.001$.

Kliničkim ocenjivanjem kvaliteta određenih sekvenci hoda u okviru Tinneti Balance and Gait Evaluation funkcionalne skale, takođe smo dobili značajno poboljšanje ocene hoda. Tako smo zaključili da su poboljšanje balansa i klinička ocena kvaliteta hoda u pozitivnoj korelaciji.

Naša analiza balansa i kvaliteta hoda uz pomoć Tinneti Balance and Gait Evaluation funkcionalne skale /56/, pokazala je da su se bolesnici pre tretmana nalazili u zoni umerenog rizika od pada sa 22.1 ± 4.7 poena (19-24 poena, umeren rizik od pada), a da su nakon tretmana izašli iz zone rizika od pada sa prosečnih 25.5 ± 2.6 poena, naravno po interpretaciji funkcionalne skale što je uvek moguća simplifikacija složene problematike pada.

Upoređivanjem našeg rezultata u kome smo dobili značajno poboljšan balans sa drugim studijama u kojim je ispitivan uticaj fizioterapije na balans kod bolesnika sa PB, pokazala je da je naš rezultat u skladu sa rezultatima metodološki dobro fundiranih studija koje su uzete u obzir za meta analizu. Po ovim podacima u 5 studija (vežbanje, tredmil, ples), je učestvovalo 385 ispitanika, a balans je značajno poboljšan $p=0,00001$ /153/.

Globalna Mobilnost i Transferi

Dobili smo značajno poboljšanje funkcije mobilnosti i transfera, mereno „Timed Up and Go“ testom (TUG) standardnim testom koji se koristi za ispitivanje mobilnosti kod bolesnika sa PB. Ubrzanje rešavanja motoričkog zadatka u proseku za više od 3 sekunde u proseku ($p=0.001$).

Naši ispitanici su po prosečnom vremenu izmerenog TUGa i dalje u kategoriji onih koji nemaju normalnu mobilnost, ali se ta ocena značajno pomerila ka graničnoj vrednosti od 10. Naš rezultat je u skladu Cochrane meta analizom iz 2013 godine /153/.

Ako uporedimo podatke iz do sada objavljenih 9 studija koje su analizirale uticaj fizioterapije na TUG, možemo zaključiti da je naša studija potvrđuje rezultate metanalize iz 2013 godine koja je zaključila da fizioterapija povoljno deluje na TUG (639 bolesnika u 9 studija, $p=0.003$) /153/, u našoj studiji $p=0.001$.

Za ispitivanje motornog oštećenja i funkcionalne nezavisnosti bolesnika od PB prilikom zauzimanja posturalnih položaja, korišćen je test „Global Mobility Task“ (GMT), kojim je ispitivana motorna mogućnost bolesnika da bez pomoći iz ležećeg položaja zauzme stojeći stav i brzina obavljanja te radnje sa podsekvencama.

Veza poremećenih stransfera i rizika od pada je poznata, te nam je svako poboljšanje u tom smislu značajna informacija u kompletiranju strategije za procenu rizika od pada /133/.

Mada ukupna ocena kvaliteta izvođenja motornih zadataka GMT skor, nije prešla statistički značajnu promenu $p= 0.074$, brzina kojom su se zadaci obavljali GMT time, se promenila smeru značajnog ubrzanja ili smanjenja vremena koje je potrebno za izvršenje tih istih zadataka to za više od 9 sekundi u proseku, $p=0.009$.

To je u skladu sa podacima iz literature, GMT skor je u korelaciji sa motornim UDPRS III, što se i u našem slučaju potvrdilo gde imamo statistički nedovoljno značajno poboljšanje GMT skora i UDPRS III /203/.

Može se konstatovati da su sve pripremne motorne radnje za ustajanje i zauzimanje vertikalnog stava više ili manje bile ubrzane nakon završetka protokola strukturisane rehabilitacije, ali da je suštinska funkcionalna zavisnost bolesnika prilikom obavljanja istih relativno malo poboljšana.

Frizing

Prosečni skor FOGQ poboljšao se za skoro jednu celu jedinicu, sa 9.0 ± 5.2 pre rehabilitacije, na 8.1 ± 4.4 posle, ali to nije bilo dovoljno za statistički značajnu razliku u poboljšanju simptoma frizinga $p= 0.090$. Analizom odeljka 3 upitnika FOGQ, najsenzitivnijeg dela za evidenciju pojave frizinga i kliničkim ispitivanjem frizinga posle rehabilitacije zaključeno je da strukturisni

protokol nije imao značajan efekat na frizing i da je učestalost pojave motornog bloka kod bolesnika vrlo slična kao pre početka tretmana /202/.

U metodološki vrlo rigoroznoj Cohrane metanalizi iz 2013 godine 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 /153,241,242,243,244/. Mi smo dobili poboljšanje od 0.9 poena i $p=0.090$.

Rizik od pada

U našoj studiji procenjivali smo strah od pada kao jedan od rizika za pad i dobili poboljšanje prosečne ocene sa 6.3 ± 2 per i 7.3 ± 2.7 nakon rehabilitacije, blizu ali nedovoljno značajno $p=0.063$, za prelomnu ocenu 8 i više, kojom se evidentira odsustvo straha od pada.

Naš rezultat meren MFES skalom je u skladu sa je u skladu sa podacima iz metanalize iz 2013. U 4 studije na ukupno je 153 ispitanika ispitivan je uticaj vežbanja na strah od pada i uticaj vežbanja sa vodičima. Nije data prednost ni jednom od tretmana u ovom pogledu, a MFES nije statistički značajno promenjen ni u jednom istraživanju, $p=0.19$. Naš rezultat bliži graničnoj vrednosti za značajno poboljšanje, ali ipak nije izašao iz kategorije pomenute metaanalize /153/.

Mada nema statističku značajnost i ovaj rezultat sa obzirom na poboljšanje skora se uklapa u povoljne trendove koje smo uočili a u vezi su sa poboljšanjem balansa i sigurnijim i kvalitetnijim hodom.

Ovi podaci idu u prilog mišljenju da poboljšani balans, kao i poboljšana mobilnost ne znače automatski i značajno smanjen strah od pada. Ovu hipotezu pojačava i podatak iz naše studije da se frekvencija frizinga nije značajno smanjila kod naših ispitanika, a pojava frizinga je nešto što bolesnik ne kontroliše i što unosi veliki strah u njegovo kretanje.

Osim u par nedovoljno dobro metodološki koncipiranih studija, gde se uticaj fizioterapije dovodi u kontekst smanjenja broja padova, nema dovoljno informacija o odnosu broja padova i straha od pada kod bolesnika sa PB /153/.

I najnovija Cochrane metanaliza iz 2014 godine koja je ispitivala strah od pada kod starijih ljudi (30 studija, 2878 ispitanika) nije mogla da iznese precizan stav o tome koja procedura smanjuje strah od pada, osim da vežbanje verovatno smanjuje strah od pada ali da nema dovoljno naučnih dokaza za to /245/.

Važno je napomenuti da ni jedan od postojećih testova za ispitivanje balansa i rizika od pada ne može da adekvatno predvidi padove. Najbolji prediktori rekurentnih padova su težina bolesti i podatak da se pad ranije već desio /133/.

Parametri hoda

Istraživanja sprovedena u cilju diskriminacije dopa-senzitivnih i dopa rezistentnih kinematičkih parametara pre i posle administracije L-dope pokazala su da se povećava dužina koraka u ciklusu hoda i povećava brzina u fazi zamaha.

Sa druge strane temporalni parametri dužina trajanja ciklusa hoda, faze zamaha i koračanja, varijabilitet u koračanju i ciklusu hoda, parametri koji u suštini imaju veze sa ritmom hoda su dopa rezistentni /120/.

U našoj studiji analizom uticaja rehabilitacije na bazični hod evidentirano je povećanje dužine koraka (Stride Length), $p= 0.000$ i skraćanje trajanja faze oslonca na obe noge DST, $p= 0.002$.

Nije došlo do značajne promene varijabilnosti, ali važno je napomenuti da je u bazičnom hodu varijabilnost i inicijalno najmanje ispoljena u odnosu na sve druge modalitete hoda.

U hodu sa motornim zadatkom evidentirano je povećanje dužine koraka ST (Stride Length) $p= 0.000$, i skraćanje DST faze. $p= 0.003$. Smanjen je značajno varijabilitet u fazi zamaha, CVST, $p= 0.026$.

U eksperimentalnim uslovima ispitivanja hoda sa kognitivnim zadatkom evidentirano je značajno skraćanje trajanja ciklusa hoda CT, $p= 0.032$; značajno povećanje dužine koraka ST, $p= 0.000$ i značajno skraćanje DST faze, $p= 0.003$.

Analizom varijabilnosti hoda sa kognitivnim zadatkom u posmatranim koeficijentima varijacije konstatujemo smanjenje varijabilnosti dužine koraka CV SL, $p= 0.000$; smanjenje

varijabilnosti vremena trajanja zamaha jednom nogom CV ST, $p= 0.000$ i smanjenje varijabilnosti vremena trajanja faze oslonca na obe noge CV DST, $p= 0.030$.

U Hodu sa dvostrukim kombinovanim zadatkom evidentirano je značajno skraćenje trajanja ciklusa hoda CT (Cycle Time), $p= 0.004$; povećanje dužine koraka ST, $p= 0.004$ i skraćenje DST faze $p= 0.000$.

Analizom varijabilnosti hoda sa dvostrukim kombinovanim zadatkom konstatujemo smanjenje varijabilnosti u pogledu varijacije dužine koraka CV SL, $p= 0.002$; varijacije vremena trajanja zamaha jednom nogom CV ST, $p= 0.000$; varijacije vremena trajanja faze oslonca na obe noge CV DST $p= 0.011$.

Ako uporedimo početne parametre hoda kroz različite ispitivane modalitete uočićemo da se u odnosu na bazičan hod svi parametri hoda lošiji i varijabilitet hoda veći u skladu sa povećanjem motoričkog i konitivnog zahteva, tako da su kod dvostrukog zadatka kada svi parametri hoda najlošiji i varijabilitet hoda je najveći. Taj trend je sličan i u merenjima pre i u mrenjima posle strukturisane rehabilitacije.

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.

Mi smo u svim modovima hoda dobili povećanje dužine koraka SL i skraćenje 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

Značajno ubrzanje ciklusa hoda smo dobili u hodu sa kognitivnim i dvostrukim zadatkom, a nismo što je vrlo interesantno u bazičnom i hodu sa motornim zadatkom, znači poboljšanje je nastupilo u delu gde su participirali kognitivni zahtevi.

Takođe je izuzetno interesantno da se varijabilitet nije promenio u bazičnom hodu, u hodu sa motornim zadtkom samo po pitanju vremena koraka ST, a da je u kognitivnom i dvostrukom zadatku hod značajno smanjio varijabilitet u SL,ST,DST.

Možemo da kažemo da je utisak da je strukturisani rehabilitacioni program delovao najizrazitije na hod sa povećanim kognitivnim zahtevima.

Bolesnici sa PB se odlikuju povećanom varijabilnošću u hodu, dužim ciklusom hoda, produženim oslanjanjem sa obe noge na zemlji DST i smanjenjem faze zamaha tj oslanjanja na jednu nogu. DST i brzina hoda su najbolji prediktori za PB. Brzina hoda je značajno manja kod bolesnika sa PB. Smanjenje brzine hoda i bradikinezija doprinose povećanju varijabiliteta hoda /246,247/.

Toledo je dokazao da parkinsoni hod karakteriše pored skraćanja dužine koraka i povećanje dužine zamaha (ST- Swing Time) /248/.

Moris i saradnici su zaključili da bolesnici sa PB hodaju brzinom između 0.67-1.0 m/s, a zdrava kontrola 1.25-1,5 m/s. Ovo je u direktnoj vezi sa skraćanjem dužine koraka kod PB /249/.

Dužina koraka se smatra ključnim parametrom hoda kojim se meri progresija PB, i u značajnoj je korelaciji sa motornim UPDRS skorom, što je veća redukcija dužine koraka SL teži je stepen oštećenja /250/.

Polazeći od toga da je za ritmiku i sinhronicitet, koordinaciju hoda potrebna očuvana funkcija bazalnih ganglija, nameće se asocijacija da je povećana varijabilnost u dužini koraka SL u vezi sa oštećenjem kontrole bazalnih ganglija /251/.

DST, faza dvostrukog oslonca je parametar koji je u vezi sa posturalnom nestabilnošću. Ova faza generalno se poboljšava do neke mere sa dopaminergičkim tretmanom /252/.

DST je obično u opsegu između 20% do 30% u ciklusa hoda, ali se u PB može produžiti na preko 35% /253/.

Povećana DST varijabilnost je u vezi sa poremećenom dinamičkom kontrolom balansa, tj balansa koji se održava u aktivnoj fazi hoda, tako je produžavanje DST vremena, kompenzacija za loš balans /254/.

Varijabilnost koračanja je snažan indikator posturalne nestabilnosti, najčešće se meri koeficijentima varijacije dužine koraka CV SL i vremenom potrebnom za korak, CVST. Observirana je i dokazana značajna korelacija između varijabilnosti hoda, učestalosti pada i UPDRS skora /247/.

Varijabilnost u DST fazi i dužini koraka SL povećavaju rizik za pad /255/.

Takođe povećana varijabilnost ST (Stride Time) vodi u povećan rizik za pad /256/.

Maki navodi da je brzina hoda značajno redukovana kod starijih osoba kod kojih je prisutan strah od pada, a da sa druge strane varijabilnost u hodu nije u vezi sa strahom od pada /257/.

U našoj studiji mi nismo dobili značajno smanjenje straha od pada, ali jesmo dobili smanjenje varijabilnosti u hodu, što donekle ide u prilog Makijevom navodu.

U studiji Wassoma i saradnika ispitivan je uticaj Qigong vežbanja na bazičan hod i kvalitet spavanja kod ispitanika sa PB. Dobijeni su rezultati koji su saglasni sa našim rezultatima, 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. Mi smo dobili takođe smanjenje varijabilnosti ST u bazičnom hodu ali nesignifikantno.

Limit gore navedene studije je i mali uzorak od 7 bolesnika /258/.

Pepe i saradnici su nakon rehabilitacije gde je bilo uključeno 17 bolesnika sa PB i 13 zdravih kontrolnih ispitanika dobili, povećanje brzine hoda, povećanje dužine koraka, ali ne i skraćenje DST faze /259/.

Poboljšanje hoda u dvostrukom zadatku je značajna informacija jer je Dual Tasking povezan sa većim rizikom od pada i pojavom frizinga, situacijama koje se dešavaju u realnom dnevnom funkcionisanju bolesnika sa PB /260,261/.

Treba napomenuti da bolesnici sa frizingom imaju veću varijabilnost u hodu, teže regulišu varijacije prilikom hoda u poređenju sa bolesnicima koji nemaju frizing. Takođe je utvrđeno da bolesnici da poremećenim ritmom hoda imaju veće šanse za ispoljavanje frizinga /262/.

U našoj studiji nije bilo statistički značajne promene po pitanju frizinga, ali ipak je snažno demonstrirano smanjenje varijabiliteta u hodu sa zadacima. Ovo ostavlja prostora za razmišljanje o uticaju rehabilitacije na parametre hoda nezavisno od frizinga. Ipak treba reći da je u našem istraživanju FOGQ poboljšan za 0.9, skoro jednu celu jedinicu, i da nije isključeno da bi u većem uzorku bio još bolji rezultat.

Thaut i saradnici su otkrili da upotreba eksternih vodiča može delovati povoljno na varijabilnost hoda kod bolesnika sa PB, na brzinu, kadencu i dužinu koraka /263/.

U tom smislu u delu našeg protokola i mi smo koristili vizelne vodiče u vidu fluorescentnih traka i žutih i narandžastih čunjeva koji su postavljeni kao markeri duž trening staze. Uzimajući u obzir Thautove preporuke, ne može se isključiti doprinos eksternih vodiča u poboljšanim parametrima hoda u našoj studiji.

Cohrane meta analiza iz 2013. godine je po pitanju hoda iznela zaključak da je sa graničnom značajnošću 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 po nama dostupnim informacijama malog broja studija, odnosno malog broja ispitanika u dosadašnjim ispitivanjima i mogućih metodološki neispunjenih kriterijuma za Cochrane meta analizu /153/.

5.4. Dužina trajanja efekta

Jedan od limita naše studije je što u grupi ispitanika nad kojim je sproveden strukturisani rehabilitacioni program nije ispitano koliko je trajao postignuti efekat primenjenog tretmana

5.5. Neželjeni događaji

Ukupno 5 ispitanika nije završilo ispitivanje sa strukturisanim rehabilitacionim program

- 1 ispitanica nije uzeta u razmatranje, jer je ispunjila 20% kinezitarpijskog i 50% aerobnog treninga, po našim zabeleškama protokol je bio suviše naporan za nju
- 1 ispitanik nakon tahikardije koja je suledila nakon 1/3 programa odustao, mada je kardiolog dozvolio nastavak
- 1 ispitanik nakon 1/3 programa prekinuo protokol bez obrazloženja
- 1 ispitanik nakon 2/3 programa prekinuo iz ličnih razloga (obnova porušene kuće u zemljotresu)
- 1 ispitanik je dan pred uvođenje u program doživeo pad, povrede šaka bez frakture upućen ortopedu

5.6. Odnos kognicije i hoda

Obeležje sigurnog hoda je mogućnost adaptacije obrasca hoda u odnosu na zahteve okruženja. Patla je ukazao da adaptacija hoda nije prosta varijacija bazičnog obrasca hoda, već kompleksna funkcionalna organizacija normalnog obrasca hoda /264/. Kada ljudi hodaju po terenu sa različitim preprekama biraju različite strategije zavisnosti od veličine prepreke i dužine vremena u kojoj su prisutne te prepreke.

Mada je uloga specifičnih kortikalnih polja u posturalnoj kontroli u velikoj meri nedefinisana, nema sumnje da je korteks važan u učenju novih, kompleksnih posturalnih strategija. Nesumnjivi je uticaj kognitivne informacije u stvaranju ovakvog iskustva. Svaki put kada se prolazi preko klizavog poda, ili se zauzima određeni posturalni stav u plesu, dokaz je takve aktivnosti /15/.

Anatomska specifičnost lokomotornog sistema koja ljude razlikuje od ostalih sisara je značajno veća zastupljenost aktivacije mišića putem direktnih monosinaptičkih projekcija iz motornog korteksa do spinalnih motoneurona tokom hoda /265/.

Ovom anatomskom specifičnošću delom se može objasniti bliska veza između hoda i različitih funkcionalnih stanja kortikalnog sistema, uključujući kognitivne i afektivne aspekte.

Bazalne ganglije daju projekcije ne samo za motornu koru već i za nemotorna polja. Učestvuju u širokom rasponu nemotornih funkcija, a u vezi sa tim je proistekla i činjenica da se oboljenja koja pogađaju bazalne ganglije ispoljavaju i u različitim bihevioralnim i neuropsihijatrijskim poremećajima, što bi moglo biti u vezi sa disfunkcijom specifičnih bazalno ganglionarnih talamokortikalnih neuronskih krugova i mreža /26/.

Hod bolesnika sa PB je pod uticajem kognicije. Hausdorff u studiji iz 2005 poredeći parametre hoda sa egzekutivnim funkcijama, iznosi mišljenje da hod suprotno generalnom stavu nije samo prosta ritmička automatska radnja, već da i rutinski hod angažuje značajne kognitivne resurse i da je u vezi sa kognitivnim funkcijama višeg nivoa. U zaključku ove studije on naglašava da bi strategija tretmana poremećaja hoda trebala da integriše i kognitivne strategije tretmana hoda /266/.

Poznato je da se pri zadavanju dvostrukog zadatka bolesniku sa PB i ne dementnim ispitanicima koji su doživljavali padove, smanjuje brzina hoda i povećava disritmija, odnosno varijabilnost

hoda, u većoj meri nego kod zdravih osoba. To je pokazano i u našim rezultatima i pre i nakon rehabilitacionog tretmana /267,268/.

Kognitivni kapacitet izvođenja dvostrukog zadatka u hodu je snižen, te će jedan ili oba zadatka biti kompromitovani u izvođenju /269/.

Takozvana teorija uskog grla podrazumeva da ako su dva zadatka procesuirana preko iste neuronske mreže, procesuiranje drugog zadatka će se usporiti ili zaustaviti dok se ne završi prvi, a procesor odnosno neuronska mreža ne bude oslobođena.

Praktično to znači da je hod ili usporen sa povećanim varijabilitetom ili se kognitivni zadatak obalja usporeno i nepravilno /270/.

Smatra se da su egzekutivne funkcije kolekcija viših kognitivnih procesa involoviranih u planiranje, izvođenje i modulaciju aktivnosti koje imaju cilj kao što je upavo hod /271/.

Sugeriše se da je kod osoba sa PB uzrasno povezani egzekutivni deficit dodatno pogoršan, poremećajem dopaminergičkim putevima, bazalne ganglije- talamokortikalnim, koji se projektuju u prefrontalni korteks koji je povezan sa egzekutivnim funkcijama /271,272/.

Hod u PB se karakteriše poremećajima obrasca hoda i gubitkom automatizacije hoda koja je koja je udružena sa kognitivnim poremećajima egzekutivnih funkcija i poremećajima pažnje /273,274/.

U uslovima povećanog kognitivnog zahteva, kada pažnja bolesnika sa PB zahteva usredsređenost na više od jednog zadatka, abnormalnosti u obrascu hoda se značajno uvećavaju.

I svega ovoga proizilazi da su u stanjima sa manje automatizovanim procesom hoda, jače izražene abnormalnosti u hodu, naročito prilikom kognitivnog opterećenja nekim zadatkom. Dolazi do prioritizacije odnosno kompeticije između motorne i kognitivne radnje.

Moglo bi se reći da je skraćanje koraka i povećana varijabilnost u hodu indirektni znak poremećaja bazalnih ganglija i suplementarne motorne arejevažnih struktura za internu kontrolu i ritmiku automatizacije hoda.

Zbog disfunkcije bazalnih ganglija i smanjenja automatizma hoda, povećan je zahtev za kortikalnim involviranjem u kontroli hoda i to u delu koji je uključen u egzekutivne funkcije.

Neuro imidzingom je pokazano da su dve areje pojačano aktivne prilikom dual task aktivnosti prednji kingulatni korteks i prefrontalni korteks, za koje se smatra da su povezane sa egzekutivnim funkcijama /275,276/.

Dopamin bi mogao imati ključnu ulogu, a mezokortikalni dopaminergički sistem esencijalan za funkciju dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, verovatno anatomskog supstrata za egzekutivne funkcije/277,278/.

Isto tako neki autori ističu mogućnost da i ne dopaminergički poremećaji doprinose motornim i kognitivnim deficitima, samim tim i poremećaju hoda prilikom izvođenja dvostrukog zadatka /279/.

Nalazi malobrojnih pilot studija ukazuju da bi trening sa dvostrukim zadatkom mogao imati povoljne efekte na posturalnu kontrolu i varijabilnost u hodu, ali nedostaju čvrsti dokazi za to u ovom momentu /280,281/.

Alternativna strategija je pokušaj da se utiče na poboljšanje kognitivne funkcije bolesnika sa PB bihejvioralnim intervecijama i kompjuterskim igricama /282,283/.

5.7. Upoređenje sa tuđim iskustvima, uključujući i analizu do sada primenjivanih tehnika

U prethodnom delu diskusije izložena su poređenja i korelacije različitih istraživanja po dva osnova, po osnovu efekta na parametre hoda i ostale funkcionalne parametre uključujući i kognitivne i afektivne elemente, i po osnovu same procedure koja je primenjena kao eksperiment.

Naša studija se svojom širinom i sveobuhvatnošću razlikuje od većine studija, koje su navedene.

Svakako vredno pažnje je poređenje sa tredmil studijama, naročito zbog toga što naša studija nije u svoj protokol uvrstila neurološki tredmil.

U više tredmil studija kod bolesnika sa PB evidentirana su se poboljšanja u određenim parametrima hoda. Cochrane meta analiza iz 2010 godine, koja je ispitala samo tredmil studije je donela zaključak da se ubrzao hod, povećala dužina koraka i povećala ukupna distanca u hodu bolesnika, ali da kadenca nije promenjena /46/.

Kada se izdvoji tredmil trening kao glavni protokol za bolesnike sa PB, u Cochrane meta analizi koja je analizirala samo efekte tredmila na parametre hoda, izveštaj je sličan, statistički značajno povećanje brzine hoda, i nekoj meri jači efekat tredmila na dužinu koraka, povećanje SL je granično signifikantno, $P=0.05$. Uočljivo je da je efekat tredmil treninga ipak za nijansu ima jači efekat na ispitivane parametre hoda, od do tada primenjivanih tehnika rehabilitacije /46/. Može se reći da tredmil trening i jeste neka vrsta terapijskog treninga hoda sa aerobnom komponentom treniranja u bezbednoj kardiovaskularnoj zoni na bezbedan način za bolesnike sa PB.

Međutim u najnovijoj tredmil studiji u kojoj je grupa od 23 ispitanika sa PB podvrgnuta 12 to nedeljnom intenzivnom tretmanu, dobijeni su rezultati koji se u velikoj meri poklapaju sa delom naših rezultata. Povećana je brzina hoda, povećana dužina koraka SL, produženo vreme faza zamaha ST i skraćeno vreme dvostrukog oslonca DST. Takođe se navodi u studiji smanjenje varijabiliteta u pogledu varijacije SL i ST. Ono što je u ovoj studiji vredno pomena to je da se većina efekata održala 4 i 12 nedelja nakon završetka tretmana /284/.

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 /285/. 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 našem uzorku od 23 bolesnika u ispitivanju promena bazičnog hoda nakon strukturisane rehabilitacije i mi smo dobili iste rezultate povećanje SL o smanjenje DST. Mi smo testirali bolesnike 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.

Već je spomenuto da bi trening sa dvostrukim zadatkom mogao imati povoljne efekte na posturalnu kontrolu i varijabilnost u hodu, ali nedostaju čvrsti dokazi za to u ovom momentu, u par navrata testiran je mali broj ispitanika u pilot studiji /280,281/. Naš protokol je integrisao dual tasking kao sastavni deo treninga kod 23 ispitanika.

U rehabilitaciju se kao element uvode i tehnike “vodiča” – auditivne ili vizelne procedure koje pomažu u održavanju pravog ritma i pravca hoda, što je od fundamentalne važnosti u rehabilitaciji hoda. Njihov značaj u rehabilitaciji nije dovoljno jasan, meta analiza iz 2013. ističe da bi eksterni vodiči mogli imati značajnu ulogu u poboljšanju hoda /153/.

U našoj studiji smo kao sastavni deo treninga koristili dve vrste vizuelnih vodiča, fluorescentne trake kao markere putanje i obojene čunjeve kojima se dozirala dužina koraka ispitanicima. Zbog integralnog pristupa u protokolu ne možemo tvrditi u kojoj meri su vodiči uticali na ishod tretmana, ali možemo reći da bili vrlo korisni u sprovođenju programa i bili od velike pomoći u razmevanju specifičnih terapijskih naloga koji su davani bolesnicima.

Nemotorni znaci PB postaju jedan od ciljeva proučavanja, i za sada vrlo malo studija ima za cilj da odredi potencijalnu vezu rehabilitacije kao terapijsku mogućnost /286/.

U studiji sa 11 ispitanika koji su podeljeni u dve grupe u protokolu od 4 nedelje, u prvoj grupi ispitanici su trenirali 4 puta nedeljno po 1 sat vežbanje + tredmil, ukupno 16 sati u celom protokolu, jedna grupa a u drugoj je primenjena tehnika povećanja funkcionalne pokretljivosti LSVT BIG, pokazano je pozitivan efekat na depresivni i anksiozni skor /286/.

Ova studija je pored toga što je ispitivala i nemotorne efekte na bolesnike sa PB, pokazala i ubrzanje hoda u obe grupe, za nas interesatna jer se po broju efektivnih sati treninga približila našoj studiji, 4h/nedeljno, a naša 6h/nedeljno.

Jedan od faktora koji se ne može zanemariti, a mi bismo ga svakako kandidovali u budućnosti je intenzitet treninga kao element uspešnosti tretmana.

Danas nema dokaza da je jedna rehabilitaciona procedura uspješnija od druge, što opet potvrđuje Cochrane meta analiza iz 2013 godina koja je ispitala sve rehabilitacione studije od 1981. godine, koje su za cilj bilo poboljšanje funkcionalnog statusa bolesnika sa PB sa posebnim akcentom na hod /153/.

Upravo zbog toga rodila se ideja da se primeni integrisani multidisciplinarni program /219/.

Takav pristup bi obuhvatio i terapijske tehnike koje bi uticale i na motorne i na nemotorne simptome PB. U našem istraživanju i mi smo bili upravo vođeni tom strategijom, a terapijski ciljevi su obuhvatili i motorne i nemotorne simptome

5.8. Glavni nalazi- rTMS

Obrazloženje odvojenog protokola u dvokanalnom pristupu

U našoj studiji sa dva protokola strukturisanim rehabilitacionim programom i rTMS, analiziranje efekata rTMS smo posmatrali odvojeno kako bismo dobili jasnije inicijalne rezultate.

U tom smislu grupi kojoj je aplikovan protokol rTMS nije bilo drugih rehabilitacionih mera, posmatran je čist efekat rTMS na bolesnike sa PB u ON stanju.

Jedan od razloga za dobijanje što "čistijih" efekata rTMS na stanje bolesnika sa PB je i akutelna problematika nedefinisanih standarda prilikom određivanja fizičkih parametara za TMS. Nedovoljno su poznati efekti u pogledu različitih frekvencija, intenziteta, trajanja procedure u odnosu na određene neurološke poremećaje, među kojima je sa aspekta primene rTMS, PB jedan od najvažnijih.

Sa odabranim rTMS protokolom u tom smislu smo želeli da damo doprinos, u pogledu efekata, određivanju mesta i značaja baš ovih odabranih parametara stimulacije, na stanje bolesnika sa PB.

U našoj studiji Jedna rTMS sesija se sastojala od 20 serija TMS pulseva frekvencije 10Hz– ukupno 400 TMS pulseva tokom 20 minuta dnevno. Bolesnicima je ukupno isporučeno 4000 pulseva tokom 10 terapijskih dana. Po tehničkim karakteristikama naš opseg

frekvencija je visokofrekventan, odnosno oblik stimulacije je visokofrekventna rTMS, što je od važnosti za dalju diskusiju.

5.8.1. Glavni nalazi

Opšte mere i parametri hoda

MMSE, HY, UPDRS

U grupi kod koje je sprovedena strukturisana rehabilitacija bolesnici sa PB nisu imali značajan kognitivni pad, prosečne vrednosti MMSE su 27.6 ± 2.2 .

U momentu ispitivanja oboleli od PB imali obostrano izraženu bolest uz kod jednog broja bolesnika sa stadijumom 3 i prisustvo poremećaja balansa. Na kraju protokola nije došlo do značajne promene stadijuma bolesti po Hoehn i Yahru.

Nije bilo značajne promene ni u kvantifikaciji težine simptoma UPDRS skalom nakon završetka kompletne terapijske serije, mada je evidentirano nesignifikantno sniženje totalnog skora UDPRS, $p=0.084$.

Dobili smo i nesignifikantno sniženje UDPRS III, pre početka tretmana iznosio je 40.3 ± 15.7 , a nakon završetka rTMS tretmana 36.7 ± 10.8 , $p>0.05$.

Meta analizom iz 2015. koja je uzela u obzir limitiranost randomizovanih studija i broja ispitanika, se saopštava da niskofrekventni rTMS popravlja UPDRS III motorni skor /287/.

U drugoj meta analizi Choua i saradnika pokazano je da visoko frekventni rTMS ima značajan efekat na ukupnu motoriku kada se aplikuje na M1, a nisko frekventni kada se aplikuje na druge frontalne lokacije /218/.

U našem istraživanju je ukupni UDPRS poboljšan za celih 10 jedinica, (70.6 ± 26.3 ; 60.8 ± 19.5), ipak naš rezultat moguće i zbog limitiranog broja bolesnika nije statistički značajno poboljšanje UDPRS, što se uklapa u trend meta analize iz 2015, sprovedi smo visoko frekventnu stimulaciju na delu frontalne regije koju meta analiza ne preporučuje kao motorički target.

Kognicija; egzekutivne funkcije

Testiranjem egzekutivnih funkcija FAB testom (Frontal Assessment Battery at bedside) dobijen je ukupni skor 14.2 ± 2.5 na početku koji ukazuje da je većina bolesnika imala skor koji je blizu granice ali ipak ide u prilog egzekutivnoj disfunkciji /194/, a da je nakon rTMS povećan 14.9 ± 2.2 po završetku tretmana rTMS što nije statistički značajna razlika $p=0.173$.

Značaj FAB i poremećaja funkcije frontalnog režnja za hod i simptome PB je razmotreni su u prethodnom delu diskusije.

Kognitivni status bolesnika procenjen je pored osnovne Mini-Mental skale (MMS) i revidiranom Adenbrukovom skalom za procenu kognitivnih funkcija (ACE), koja u sebi sadrži i odeljak za procenu egzekutivnih funkcija. Prosečno, ukupni skor ACE na početku je iznosio 83.4 ± 7.5 , a po završetku rTMS 85.8 ± 6.9 , od maksimalnih 100 poena, što je značajno kognitivno poboljšanje, $p=0.027$.

Testiranjem intervjuom za procenu egzekutivnih funkcija (Executive interview – EXIT 25) nije se dobila statistički značajna razlika, $p= 0.122$.

Psihički status

Rezultati merenja anksioznosti bolesnika sa PB Hamiltonovom skalom za procenu anksioznosti (HARS) kada su započinjali rTMS tretman ukazuju na blago ispoljenu anksioznost. Analizom nakon završetka protokola rTMS konstatujemo značajno smanjenje HARS, $p=0.001$

U našoj studiji Afektivni status je procenjen na Osnovu Hamiltonove skale depresivnosti (HDRS), tom prilikom je merenjem HDRS skora pre početka rTMS tretmana konstatovano ispoljavanje blage depresivnosti, a po završetku tretmana došlo je nesignifikantnog poboljšanja $p=0.297$.

Naš nalaz je dobrim delom u koliziji sa studijama u kojima je pokazano je da rTMS ima dobar terapijski efekat na depresiju koja je prisutna kod oko 50% pacijenata sa parkinsonovom bolešću /183,184,185/.

Ispitivanjem prisutnosti apatije kod bolesnika ispitanika pre početka rTMS tretmana pomoću skale apatije (AS), konstatuje se granični skor 14.1 ± 6.2 , što znači da je kod većine bolesnika prisutna početna apatija. Merenjem posle tretmana nije bilo značajne promene $p=0.500$.

Aksijalna pokretljivost; rigidnost i tonus ekstremiteta

Ispitivan je i potencijalni uticaj rTMS tretmana na pokretljivost kičmenog stuba, aksijalnu pokretljivost.

Značajna promena u odnosu na merenje pre i posle rTMS tretmana dobijena je samo kod pokreta torako lumbalne rotacije desno, $p=0.019$. Torako lumbalne rotacija levo je takođe uočljivo povećana 32.4 ± 7.8 stepeni pre i 39.3 ± 14.4 posle rTMS tretmana, ali bez statističke značajnosti $p=0.090$.

Mada osim značajnog povećanja torakolumbalne rotacije desno, nije bilo drugih značajnih rezultata, treba spomenuti da je upravo uz torakolumbalnu ekstenziju, povećanje torakolumbalne rotacije glavni cilj u ovom delu rehabilitacione strategije, te se ovo smatra dobrim rezultatom, i svakako ide u prilog lakšem održavanju balansa i posture, naročito prilikom hoda.

Rezultat merenje mišićnog tonusa modifikovanom Ashworth skalom pokazuje da je kod većine ispitanika tonus blago do umereno povišen pre početka rTMS tretmana, te da nije došlo do značajnog smanjenja mišićnog tonusa, ni po jednoj mernoj lokaciji oba ekstremiteta. Nismo pronašli rTMS studiju kod bolesnika sa PB sa kojom bismo uporedili ovaj rezultat.

Balans; Posturalnost

Rezultati ocenjivanja balansa uz pomoć Tinetijeve (Tinetti) skale za procenu balansa pokazuju da je došlo do statistički značajnog poboljšanja balansa nakon tretmana rTMS $p=0.031$;

Testiranjem hoda uz pomoć Tinetijeve (Tinetti) skale za procenu balansa i hoda pokazuju da je došlo do statistički značajnog poboljšanja ocene hoda nakon tretmana rTMS $p=0.012$.

Posmatranjem ukupnih rezultata Tinettijske skale za procenu balansa i hoda zajedno TiBaGE, konstatujemo visoko statistički značajno poboljšanje iskazano kroz ocenjivanje balansa i hoda, $p=0.007$, tabela 23.

Globalna Mobilnost i Transferi

Nismo dobili smo značajno poboljšanje funkcije mobilnosti i transfera, mereno „Timed Up and Go“ testom (TUG) standardnim testom koji se koristi za ispitivanje mobilnosti kod bolesnika sa PB, $p= 0.104$.

Ispitivanje motornog oštećenja i funkcionalne nezavisnosti bolesnika od PB prilikom zauzimanja posturalnih položaja, korišćen je test „Global Mobility Task“ .

Rezultat ukupnog GMT skora ocene izvršenja motornog zadatka ukazuje na značajno funkcionalno poboljšanje, $p=0.015$.

Ni po jednoj pojedinačnoj sekvenci brzine pokreta, niti ukupnoj brzini svih sekvenci zajedno GMT test, odnosno GMT time ne pokazuje statistički značajnu promenu u bilo kom intervalu posmatranja po bilo kojoj GMT sekvenci merenja vremena izvođenja pokreta, $p= 0.166$.

Prema podacima iz literature, GMT skor je u korelaciji sa motornim UPDRS III /203/, što se u našem slučaju nije do kraja potvrdilo, imamo nesignifikantno povećanje UPDRS III.

Rizik od pada

Nije se značajno smanjio straha od pada procenjivan pomoću Modifikovane skale za učestalost padova “Modified Falls Efficacy Scale” MFES, $p=0.192$.

Frizing

Ispoljavanje frizinga je po svim mernim instrumentima značajno smanjeno.

Pre početka rTMA 18 ispitanika je imalo frizing, nakon završetka 11, $p=0.016$.

Totalni skor FOGQ značajno smanjen za 2.9 u skor, $p=0.006$. Rezultat ocenjivanja u Odelljku 3 upitnika FOGQ (Freezing item 3), najsenzitivnijeg dela za evidenciju pojave

frizinga, je pre rTMS tretmana 2.2 ± 1.3 , a nakon 1.5 ± 1.5 što predstavlja statistički značajno poboljšanje funkcije, odnosno smanjenje učestalosti i pojave znakova frizinga, $p=0.036$.

Fling i saradnici su u vrlo interesantnoj imidžing studiji pokazali da bolesnici sa FOG om imaju reorganizovanu funkcionalnu komunikaciju između SMA i subtalamičkog jedra, mezencefaličkog lokomotornog regiona PPN i cerebelarnog lokomotornog regiona /288/

Anticipatorno posturalno podešavanje je krucijalno za inicijaciju hoda i posredovano je preko SMA /289/.

U ranim fazama PB, fenomenološki normalno započinjanje i održavanje repetitivnih pokreta postiže se uz povećanu aktivaciju dorzolateralne premotore kore (dlPMC), što na nivou ponašanja odgovara povećanom oslanjanju bolesnika na spoljne stimulse u održanju motorike /128,129/.

Istovremeno, snižena je aktivacija suplemenatarne motorne areje (SMA), što predstavlja korelat otežanog internog, spontanog „pacing“-a pokreta /130/.

Parametri hoda

Analizom parametara hoda uočili smo interesantan obrazac promena.

U modalitetu hoda sa motornim zadatkom za SL, $p=0.006$, modalitetu sa kognitivnim zadatkom SL, $p=0.031$, modalitetu sa dvostrukim zadatkom SL, $p=0.004$, u svim ovim modovima povećana je prosečna dužina koraka posle rTMS protokola u odnosu na vrednosti pre započinjanja tretmana rTMS.

I da taj trend takoreći bude potpun, SL bazičnog hoda je takođe povećan, $p=0.073$, što nije značajno, ali ipak uočljivo povećanje dužine koraka.

Ovaj niz promena u dužini koraka svih zadatah modaliteta hoda, je vrlo indikativan, koji ide u prilog povoljnom delovanju naših parametara rTMS, jer se dužina koraka smatra ključnim parametrom hoda kojim se meri progresija PB /250/.

Vrlo je interesantno i to što je faza duplog oslonca DST, značajno smanjena nakon tretmana u bazičnom hodu $p=0.043$, u hodu sa dvostrukim zadatkom $p=0.016$, a granično smanjena u hodu sa motornim zadatkom $p=0.059$.

Produženi DST, je tipičan marker parkinsonog hoda, produžavanje DST vremena, kompenzacija za loš dinamički balans /254/.

Od parametara varijabiliteta smanjeni su značajno koeficijenti varijacije vremena faze zamaha u bazičnom hodu CV ST, i koeficijent varijacije dužine koraka CV SL hoda sa motornim zadatkom.

Moglo bi se reći da je bazično protokol rTMS povoljno delovao na dužinu koraka i dvostruki oslonac, glavne parametre u proceni PB hoda, a da je slabije delovao na varijabilnost u hodu. Nije došlo do ubrzanja hoda.

Sa druge strane protokol je imao snažno povoljno dejstvo na frizing, i sa te strane hod učinio sigurnijim.

Od 16 potencijalnih poboljšanja, desila su se dva poboljšanja u varijabilnosti, gore navedena.

Te dva poboljšanja varijabiliteta su bila u modovima hoda u kojima nije bilo dodatog kognitivnog zadatka, bilo kao jedinog, bilo u formi dvostrukog zadatka.

Klinički izraženo bolesnici su hodali dužim korakom, sa boljim balansom, sa sličnim stepenom oscilacija u dužini i ritmici koračanja.

5.8.2. Dužina trajanja efekta

Posmatrano je održanje terapijskog efekta 7 dana nakon završetka tretmana. Konstatujemo da se većina povoljnih efekata povukla.

Održao se ukupni efekat poboljšanja na hod i balansa sa trendom reverzije rezultata, kao i GMT skora opšte mobilnosti i funkcionalne nezavisnosti

U trendu povlačenja na ranije vrednosti je i HARS skor za anksiolizu koji se do 7 dana održao u značajnoj meri .

Svi parametri hoda su se vratili ka početnim vrednostima nakon 7 dana, osim dva koeficijenta varijacije koja su bila značajno smanjena na kraju protokola CV ST bazičnog i CVSL motornog hoda.

Iz svega ovoga nameće se jasan zaključak da su svi efekti rTMS protokola reverzibilni i kratkotrajnog karaktera.

5.8.3. Neželjeni događaji

U toku sprovođenja studije 3 bolesnika su odustala iz ličnih razloga, a jedan bolesnik je odustao zbog ukočenosti koju je poveza sa rTMS tretmanom.

5.8.4. Upoređenje sa tuđim iskustvima sa rTMA u kontroli hoda u PB

Nema mnogo rTMS studija hoda u PB.

U jednoj od tih aplikovana je rTMS od 5Hz, 5 uzastopnih dana i evidentirana su poboljšanja u 10 miutnom testu hoda i UDPRS, koja su se održala 2,4 i 6 nedelja nakon završetka rTMS /290/.

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 /291/.

Prema nama dostupnim podacima našli smo samo jednu studiju koja je ispitivala frizing, i mobilnost putem TUG testa. Protokol sličan našem visokofrekventnom rTMS od 10Hz na lokaciji M1 i dorsolateralnom prefrontalnom korteksu (DLPFC), doveo je do poboljšanja mobilnosti i FOGa /292/.

U nedavnoj multicentričnoj studiji studiji rezultati stimulisanja niskom frekvencom rTMS SMA ukazuju na poboljšanje motoričkih simptoma i UPDRS skora /293/ dok ranija

istraživanja takođe sa rTMS niske frekvence na SMA ističu mogući povoljan efekat na diskinezije kod PB /294/.

Hamadina duplo slepa kontrolisana studija iznosi kao rezultat povoljno terapijsko dejstvo visokofrekventne rTMS SMA na bradikineziju kod bolesnika sa PB /295/.

5.9. Literaturni podaci o mogućem kombinovanju pristupa

U studiji gde je na bolesnicima (20 ispitanika randomizovanih u dve grupe, Sham-non sham) sa PB primenjen rTMS frekvence 5Hz, 12 seansi na motornu koru u kombinaciji sa tredmilom dobijeni su, podaci koji favorizuju kombinovanu primenu, povoljne efekte na motoriku TUG i brzinu hoda, da su efekti jači nego kada se aplikuje samo tredmil trening /296/.

Interesantna je studija iz 2014, Mitre von Pape i saradnika gde je ispitan sinergistički efekat tDCS transkranijalne jednosmerne struje u kombinaciji sa niskofrekventnom rTMS 1Hz na M1. Pokazano je da je u kombinaciji efekat na hod evidentan, za razliku od sham rTMS plus tDCS gde nije bilo efekata na kinematiku hoda /297/.

5.9.1. Uticaj fizikalnog tretmana ne samo na motornu kompetentnost nego i protektivno dejstvo na sam tok PB

Hirsch i saradnici su izneli hipotezu da je intenzivno vežbanje snažan stimulus koji pokreće obezbeđuje neuroprotekciju i promoviše neurorestauraciju /155/.

Na parkinsonim pacovima je demonstrirana neurogeneza i očuvanje dopaminergičkih neurona koja se dovodi u vezu sa intenzivnim trčanjem /159,298/.

Ukazuje se na mogućnost da se vežbanjem može indukovati stvaranje glijalnog neurotrofnog faktora, (GDNF) u substantia nigra gde se nalaze dopaminergičke ćelije /156/,sa druge strane je demonstrirano da fizička neaktivnost, može biti prodegenertivna i katalizator degenertivnog procesa /299/.

6. ZAKLJUČCI

1. Strukturisani rehabilitacioni program je doveo do poboljšanja egzekutivnih funkcija
2. Strukturisani rehabilitacioni program je uticao na poboljšanje kognitivnih funkcija merenih revidiranom Adenbrukovom skalom za procenu kognitivnih funkcija ACE
3. Evidentirano je visoko statistički značajno poboljšanje indikatora depresivnosti, nakon rehabilitacionog programa
4. Evidentirano značajno smanjenje anksioznosti mereno Hamiltonovom skalom za procenu po završetku rehabilitacionog protokola
5. Skorovanjem u skali apatije dobila se statistički značajna razlika u vrednostima u smeru smanjenja kliničke prisutnosti znakova apatije.
6. Kod bolesnika sa PB koji su bili podvrgnuti strukturisanoj rehabilitaciji došlo je povećanja aksijalne rotacije u kičmenom stubu i smanjenja rigidnosti
7. Kod bolesnika sa PB koji su bili podvrgnuti strukturisanoj rehabilitaciji došlo je do značajnog poboljšanja balansa
8. Kod bolesnika sa PB koji su bili podvrgnuti strukturisanoj rehabilitaciji došlo značajnog poboljšanja funkcije mobilnosti i transfera, mereno „Timed Up and Go“ testom (TUG)
9. Strukturisani rehabilitacioni protokol nije imao značajan efekat na frizing i da je učestalost pojave motornog bloka kod bolesnika vrlo slična kao pre početka tretmana
10. Kod bolesnika sa PB podvrgnutim rehabilitacionom programu došlo je nesigificantnog smanjenja straha od pada, $p= 0.063$.
11. Analizom uticaja rehabilitacije na bazični hod evidentirano je povećanje dužine koraka (Stride Length), $p= 0.000$ i skraćenje trajanja faze oslonca na obe noge DST, $p= 0.002$.
12. U hodu sa motornim zadatkom evidentirano je povećanje dužine koraka ST (Stride Length) $p= 0.000$, i skraćenje DST faze. $p= 0.003$. Smanjen je značajno varijabilitet u fazi zamaha, CVST, $p= 0.026$.
13. U eksperimentalnim uslovima ispitivanja hoda sa kognitivnim zadatkom evidentirano je značajno skraćenje trajanja ciklusa hoda CT, $p= 0.032$; značajno povećanje dužine koraka ST, $p= 0.000$ i značajno skraćenje DST faze, $p= 0.003$.

14. Analizom varijabilnosti hoda sa kognitivnim zadatkom u posmatranim koeficijentima varijacije konstatujemo smanjenje varijabilnosti dužine koraka CV SL, $p= 0.000$; smanjenje varijabilnosti vremena trajanja zamaha jednom nogom CV ST, $p= 0.000$ i smanjenje varijabilnosti vremena trajanja faze oslonca na obe noge CV DST, $p= 0.030$.
15. U Hodu sa dvostrukim kombinovanim zadatkom evidentirano je značajno skraćenje trajanja ciklusa hoda CT (Cycle Time), $p= 0.004$; povećanje dužine koraka ST, $p= 0.004$ i skraćenje DST faze $p= 0.000$.
16. Analizom varijabilnosti hoda sa dvostrukim kombinovanim zadatkom konstatujemo smanjenje varijabilnosti u pogledu varijacije dužine koraka CV SL, $p= 0.002$; varijacije vremena trajanja zamaha jednom nogom CV ST, $p= 0.000$; varijacije vremena trajanja faze oslonca na obe noge CV DST $p= 0.011$.
17. Mi smo u svim modovima hoda dobili povećanje dužine koraka SL i skraćenje 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
18. Značajno ubrzanje ciklusa hoda smo dobili u hodu sa kognitivnim i dvostrukim zadatkom, a nismo što je vrlo interesantno u bazičnom i hodu sa motornim zadatkom, znači poboljšanje je nastupilo u delu gde su participirali kognitivni zahtevi.
19. Varijabilitet se nije promenio u bazičnom hodu, u hodu sa motornim zadatkom samo po pitanju vremena koraka ST, sa druge strane se u hodu sa kognitivnim i dvostrukim zadatkom značajno smanjio varijabilitet u SL,ST,DST.
20. Strukturisani rehabilitacioni program delovao najizrazitije na hod sa povećanim kognitivnim zahtevima.
21. Nakon rTMS tretmana došlo je do značajnog kognitivnog poboljšanja mereno ACE skorom, $p=0.027$.
22. Nakon završetka protokola rTMS konstatujemo značajno smanjenje anksioznosti mereno HARS.
23. Značajna promena u odnosu na merenje pre i posle rTMS tretmana dobijena je samo kod pokreta torako lumbalne rotacije desno, $p= 0.019$.

24. Rezultati ocenjivanja balansa uz pomoć Tinettijske (Tinetti) skale za procenu balansa pokazuju da je došlo do statistički značajnog poboljšanja balansa nakon tretmana rTMS $p=0.031$
25. Testiranjem hoda uz pomoć Tinettijske (Tinetti) skale za procenu balansa i hoda pokazuju da je došlo do statistički značajnog poboljšanja ocene hoda nakon tretmana rTMS $p=0.012$.
26. Posmatranjem ukupnih rezultata Tinettijske skale za procenu balansa i hoda zajedno TiBaGE, konstatujemo visoko statistički značajno poboljšanje iskazano kroz ocenjivanje balansa i hoda, $p=0.007$, tabela 23.
27. Rezultat ukupnog GMT skora ocene izvršenja motornog zadatka ukazuje na značajno funkcionalno poboljšanje nakon rTMS, $p=0.015$, ali ne i brzine izvršenja zadatka.
28. Nakon rTMS Nije se značajno smanjio straha od pada procenivan pomoću Modifikovane skale za učestalost padova "Modified Falls Efficacy Scale" MFES.
29. Ispoljavanje frizinga je po svim mernim instrumentima značajno smanjeno nakon rTMS.
30. U modalitetu hoda sa motornim zadatkom za SL, $p=0.006$, modalitetu sa kognitivnim zadatkom SL, $p=0.031$, modalitetu sa dvostrukim zadatkom SL, $p=0.004$, u svim ovim modovima povećana je prosečna dužina koraka posle rTMS protokola u odnosu na vrednosti pre započinjanja tretmana rTMS.
31. Faza duplog oslonca DST, značajno je smanjena nakon tretmana u bazičnom hodu $p=0.043$, u hodu sa dvostrukim zadatkom $p=0.016$, a granično smanjena u hodu sa motornim zadatkom $p=0.059$.
32. Nakon rTMS od parametara varijabiliteta smanjeni su značajno koeficijenti varijacije vremena faze zamaha u bazičnom hodu CV ST, i koeficijent varijacije dužine koraka CV SL hoda sa motornim zadatkom.
33. Protokol rTMS povoljno je delovao na dužinu koraka i dvostruki oslonac, glavne parametre u proceni PB hoda, a slabije je delovao na varijabilnost u hodu. Nije došlo do ubrzanja hoda.
- 34.** Svi efekti rTMS na hod bolesnika od PB su se povukli posle 7 dana.

7. LITERATURA:

1. Alexander, R. M. Optimization and gaits in the locomotion of vertebrates. *Physiological Reviews* 1989;69:1199-1227.
2. Dickson MH, Farley CT, Full RJ, et al. How animals move: an integrative view. *Science* 2000;288:100-106.
3. Baloh RW, Ying SH, Jacobson KM. A longitudinal study of gait and balance dysfunction in normal older people. *Arch Neurol* 2003;60:835-839.
4. Whittle WM. *Gait Analysis an Introduction*. 4th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2007:244p.
5. Dawis JW, Nevitt MC, Wasnich RD, et al. A cross-cultural comparison of neuromuscular performance, functional status and falls between Japanese and white woman. *J Gerontolog A Biol Sci Med Sci* 1999; 54: 288-292.
6. Ebersbach G, Sojer M, Muller J et al. Sociocultural differences in gait. *Mov Disord* 2000;15:1145-1147.
7. Murray MP, Drought AB, Kory RC. Walking patterns of normal men. *J Bone Joint Surg Am.* 1964;46:335-60
8. Murray MP, Kory RC, Sepic SB. Walking patterns of normal women. *Arch Phys Med Rehabil.* 1970; 51:637-50.
9. Popovic D, Sinkjaer T. *Control of movement for the physically disabled*. 2nd ed. Beograd: Akademska misao, 2003:489p.
10. Enoka MR, Pearson KG. The motor unit and muscle action. In Kandel ER et al. *Principles of neural science*, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2013: 768-789.
11. Wolpert DM, Pearson KG, Ghez CPJ. The organization and planning of movement. In Kandel ER et al. *Principles of neural science*, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2013: 743-766.
12. Pearson KG, Gordon JE. Locomotion. In Kandel ER et al. *Principles of neural science*, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2013: 812-833
13. Benvenuti F. Physiology of human balance. *Adv Neurol.* 2001;87:41-51.
14. Perry J, Burnfield JM. *Gait Analysis: Normal and Pathological function*. 2nd ed. Thorofare, New Jersey: Slack Incorporated, 2010: 576.

15. Macpherson JM, Horak FB. Posture. In Kandel ER et al. Principles of neural science, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2013: 935-958
16. Mori S, Matsuyama K, Mori F, Nakajima K. Supraspinal sites that induce locomotion in the vertebrate central nervous system. *Adv Neurol* 2001; 87: 25-40.
17. Burke RE. The central pattern generator for locomotion in mammals. *Adv Neurol*. 2001; 87: 11-24.
18. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123:1767-1783.
19. Garcia-Rill E: The pedunculopontine nucleus. *Prog Neurobiol* 1991; 36:363-389.
20. Hanakawa T, Katsumi Y, Fukuyama H, et al: Mechanism underlying gait disturbance in Parkinson's disease: A single photon emission computed tomography study. *Brain* 1999; 122:1271- 1282.
21. Rizzolatti G, Kalaska JF. Voluntary Movement: The Primary Motor Cortex. In Kandel ER et al. Principles of neural science. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2013: 835-863
22. Rizzolatti G, Kalaska JF. Voluntary Movement: The Parietal and Premotor Cortex. In Kandel ER et al. Principles of neural science. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2013: 865-892
23. Hoschi E, Tanji J. Differential roles of neuronal activity in the supplementary motor areas: from information retrieval to motor planning and executions. *J Neurophysiol* 2004; 92:3482-3499
24. Drew T, Andujar J-E, Lajoie K, Yakovenko S. Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking. *Brain Res Rev* 2008; 57:199-211
25. Rizzolatti G et al. Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey, II. Area F5 and the control of distal movements. *Exp Brain Res*. 1988; 71: 491-507.
26. Lisberger SG, Thach WT. The Cerebellum. In Kandel ER et al. Principles of neural science. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2013: 960-979.
27. Fukuyama H, Ouchi Y, Matsuki S, et al. Brain functional activity during gait in normal subjects: a SPECT study. *Neurosci Lett* 1997; 228: 183-186.
28. Hallet M, Berardeli A, Matheson J, et al. Physiological analysis of simple rapid movements in patient with cerebellar deficits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:124-133.

29. Horak FB, Diener HC. Cerebellar control of postural scaling and central set in stance. *J Neurophysiol* 1994; 72: 479-493.
30. Morton SM, Bastian AJ. Cerebellar control of balance and locomotion. *Neuroscientist* 2004;10:247-259.
31. Wichmann T, DeLong MR. The Basal Ganglia. In Kandel ER et al. *Principles of neural science*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2013: 982-998.
32. Hoover JE, Strick PL. Multiple output channels in the basal ganglia. *Science* 1993; 259:819- 821.
33. Liu Y et al. Gait phase varies over velocities. *Gait Posture* 2014; 39:756-60
34. Pathokinesiology service and Physical Therapy Department. *Observational Gait Analysis*. 4th ed. Downey, CA: Los Amigos Research and Education Institute, Inc, Rancho Los Amigos National Rehabilitation Center, 2001:72p.
35. Andriacci TP, Ogle JA, Galante JO. Walking speed as basis for normal and abnormal gait measurements. *J Biomech*. 1977; 261- 268.
36. Mann R. Biomechanics. In: Jahss MH, ed. *Disorders of the foot*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1982:37-67.
37. Elftman H. The functional structure of the lower limb. In: Klopsteg PE, Wilson PD, eds. *Human Limbs and Their Substitutes*. New York: Mc Graw-Hill Book Company, Inc; 1954: 411-436.
38. Ralston HJ. Effect of immobilisation of various body segments on the energy costs of human locomotion. *Proceedings of the 2nd International Ergonomics Conference*, Dortmund, West Germany. *Ergonomics*, 1965; 53: 53-60.
39. Williams M, Lissner HR, LeVeau BF. *Williams and Lissner Biomechanics of Human Motion*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1977:230p.
40. Balash Y, Giladi N. Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: evidence-based review including meta-analysis of the effect of botulinum toxin and other cure options. *Eur J Neurol*. 2004; 11:361-70.
41. Botez MI, Botez-Marquard T, Mayer P, Marchand L, Lalonde R, Reader TA. The treatment of spinocerebellar ataxias: facts and hypotheses. *Med Hypotheses*. 1998; 51: 381-4.

42. Hoogstraten MC, van der Ploeg RJ, vd Burg W et al. Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand.* 1988; 77: 224-30.
43. Horn TS, Yablon SA, Stokic DS. Effect of intrathecal baclofen bolus injection on temporospatial gait characteristics in patients with acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005; 86: 1127-33.
44. Dengler R, Neyer U, Wohlfarth K et al. Local botulinum toxin in the treatment of spastic drop foot. *J Neurol.* 1992; 239: 375-8.
45. Jacks LK, Michels DM, Smith BP et al. Clinical usefulness of botulinum toxin in the lower extremity. *Foot Ankle Clin.* 2004; 9: 339-48.
46. Mehrholz J, Friis R, Kugler J et al. Treadmill training for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 1:CD007830
47. Moseley AM, Stark A, Cameron ID et al. Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 4:CD002840.
48. Mehrholz J, Elsner B, Werner C et al. Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 7: CD006185
49. Sujith OK. Functional electrical stimulation in neurological disorders. *Eur J Neurol.* 2008; 15:437-44.
50. Tomović R, Vukobratović M, Vodovnik L. Hybrid actuators for orthotic systems- Hybrid assistive system. In: *Proc. 4th International Symposium on Control of human extremities.* Dubrovnik 1973: 73-79.
51. Robinson JL, Smidt GL. Quantitative gait evaluation in the clinic. *Phys Ther.* 1981 ; 61: 351-3.
52. Beck RJ, Andriacchi TP, Kuo KN et al. Changes in the gait patterns of growing children. *J Bone Joint Surg Am.* 1981; 63: 1452-7.
53. Himann JE, Cunningham DA, Rechnitzer PA, Paterson DH. Age-related changes in speed of walking. *Med Sci Sports Exerc.* 1988; 20: 161-6.
54. Kressig RW, Gregor RJ, Oliver A et al. Temporal and spatial features of gait in older adults transitioning to frailty. *Gait Posture.* 2004; 20:30-5.
55. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991; 39: 142-8.

56. Tinetti, M.E. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 1986; 34: 119-26.
57. Finley FR, Karpovich PV. Electrogoniometric analysis of normal and pathological gaits. *Res Q.* 1964; 5:379-84.
58. Bontrager EL. Section Two: Instrumented gait analysis systems. In Delisa JA. ed. *Gait Analysis in the Science of Rehabilitation*. Washington, DC: Department of Veteran Affairs; 1998:11-32.
59. Kadaba MP, Ramakrishnan HK, Wootten ME. Measurement of lower extremity kinematics during level walking. *J Orthop Res.* 1990; 8:383-92.
60. Basmaian JV. *Muscles Alive: Their Functions Revealed by Electromiography*. 5th ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins. 1985:561p
61. M. Kleissen RFM et al. Electromyography in the biomechanical analysis of human movement and its clinical-application. *Gait & posture* 1998; 8:143-158
62. Lord M, Reynolds DP, Hughes JR. Foot pressure measurement: a review of clinical findings. *J Biomed Eng.* 1986; 8:283-94.
63. Cavanagh PR, Ae M. A technique for the display of pressure distributions beneath the foot. *J Biomech.* 1980;13:69-75.
64. Burnfield JM, Few CD, Mohamed OS, Perry J. The influence of walking speed and footwear on plantar pressures in older adults. *Clin Biomech.* 2004; 19: 78-84.
65. Perry J. Integrated function of the lower extremity including gait analysis. In: Cruess RL, Rennie WRJ, eds. *Adult Orthopedics*. New Yourk: Churchill Livingstone; 1984: 1161-1207.
66. Webster KE, Wittwer JE, Feller JA. Validity of the GAITRite walkway system for the measurement of averaged and individual step parameters of gait. *Gait Posture* 2005; 22:317-321.
67. Popovic MB, Djuric-Jovicic M, Radovanovic S, Petrovic I, Kostic V. A simple method to assess freezing of gait in Parkinson's disease patients. *Braz J Med Biol Res.* 2010;43(9):883-9.
68. Djurić-Jovčić MD, Jovčić NS, Radovanović SM, Stanković ID, Popović MB, Kostić VS. Automatic identification and classification of freezing of gait episodes in Parkinson's disease patients. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2014;22(3):685-94.

69. Nutt JG, Marsden CD, Thompson PD. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology*. 1993; 43:268-79.
70. Whitman GT, Tang Y, Lin A, Baloh RW. A prospective study of cerebral white matter abnormalities in older people with gait dysfunction. *Neurology*. 2001; 57: 990-4.
71. Corcoran PJ, Brengelmann GL. Oxygen uptake in normal and handicapped subjects, in relation to speed of waing beside velocity-controlled cart. *Arch Phys Med Rehabil*. 1970; 51: 69-77
72. Nutt JG. Classification of gait and balance disorders. *Adv Neurol* 2001. 87:135–141
73. Giladi N et al. Disorders of Gait. In Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 436-458.
74. Horak FB. Postural ataxia related to somatosensory loss. *Adv Neurol*. 2001;87:173-82
75. Mauritz KH. Standing ataxia in cerebellar lesions. Differential diagnosis and pathophysiology of disorders of postural control. *Fortschr Med*. 1980 10; 98: 1031-5.
76. Palliyath S, Hallett M, Thomas SL, Lebedowska MK. Gait in patients with cerebellar ataxia *Mov Disord*. 1998; 13:958-64.
77. Winfried I et al. Specific influences of cerebellar dysfunctions on gait. *Brain* 2007; 130: 786-798.
78. Jankovic J, Nutt JG, Sudarsky L. Classification, diagnosis, and etiology of gait disorders. *Adv Neurol*. 2001;87:119-33.
79. Kurlan R. "Fear of falling" gait: a potentially reversible psychogenic gait disorder." *Cognitive and behavioral neurology* 2005; 18: 171-2.
80. Sudarsky L. Psychogenic gait disorders. *Semin Neurol*. 2006; 26: 351-6.
81. Srikanth V, Phan TG, Chen J et al. The location of white matter lesions and gait-a voxel-based study. *Ann Neurol*. 2010; 67:265-9.
82. Thompson PD. Gait disorders accompanying diseases of the frontal lobes. *Adv Neurol*. 2001;87:235-41
83. Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. *Arch Neurol*. 1999; 56:98-102.

84. Carboncini MC, Volterrani D, Bonfiglio L et al. Higher level gait disorders in subcortical chronic vascular encephalopathy: a single photon emission computed tomography study. *Age Ageing*. 2009;38: 302-7
85. Iseki K, Hanakawa T, Hashikawa K et al. Gait disturbance associated with white matter changes: a gait analysis and blood flow study. *Neuroimage*. 2010; 49:1659-66.
86. Kostić V. Parkinsonova bolest i parkinsonizam. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu- CIBIF.1998:360p
87. Lang AE, Obeso JA. Time to move beyond nigrostriatal dopamine deficiency in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004; 55:761-5.
88. Lees AE, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009; 373: 2055- 2066.
89. Barone P. Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *Eur J Neurol*. 2010; 17:364-76
90. Hoehn MM. The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. *Neurol Clin*. 1992;10:331-9.
91. Uitti RJ, Ahlskog JE, Maraganore DM et al. Levodopa therapy and survival in idiopathic Parkinson's disease: Olmsted County project. *Neurology*. 1993; 43:1918-26.
92. Bhidayasiri R. Differential diagnosis of common tremor syndromes. *Postgrad Med J*. 2005; 81:756-62
93. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005; 20 :190-9.
94. Klawans HL. Individual manifestations of Parkinson's disease after ten or more years of levodopa. *Mov Disord*. 1986;1: 187-92.
95. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, Baker AB. Parkinson's disease. Clinical analysis of 100 patients. *Neurology*. 1973 ;23:783-90
96. Marttila RJ, Rinne UK. Disability and progression in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1977;56:159-169
97. Doder M, Rabiner EA, Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ; Tremor in Parkinson's disease and serotonergic dysfunction: an 11C-WAY 100635 PET study. *Neurology*. 2003; 60: 601-5.

98. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005 ;128:1314-22.
99. Brooks JJ. Imaging the dopamine system in Parkinson's disease. In: Wolters Ech, Berendse HW, Stam CJ (eds) *Mental dysfunction in Parkinson's disease III*. Amsterdam: VU Medical Press 2006; 247- 264
- 100.** Friedman JH, Brown RG, Comella C Fatigue in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord*. 2007; 22:297-308
101. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 62:436-46.
102. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters Ech, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004; 56:173-81.
103. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998; 5:63-72.
104. Giuffrida R, Vingerhoets FJ, Bogousslavsky J, Ghika J. Pain in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2005; 161:407-18
105. Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C et al. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78:1140-2
106. Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res*. 2005; 15:76-82.
107. Amino T, Orimo S, Itoh Y, Takahashi A, Uchihara T, Mizusawa H. Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease. *Brain Pathol*. 2005;15: 29-34.
108. Waxman MJ, Durfee D, Moore M et al. Nutritional aspects and swallowing function of patients with Parkinson's disease. *Nutr Clin Pract*. 1990; 5:196-9.
109. Soler JM, Le Portz B. Bladder sphincter disorders in Parkinson's disease. *Ann Urol (Paris)*. 2004; 38: 57-61
110. Yu M, Roane DM, Miner CR, Fleming M, Rogers JD. Dimensions of sexual dysfunction in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004; 12: 221-6.
111. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology*. 2002; 58:1019-24.

112. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Möller JC et al. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*. 2005; 128:126-37
113. Aarsland D, Ehrt U. The epidemiology of mental dysfunction in Parkinson's disease. In Wolters Ech, Berendse HW, Stam CJ (eds). *Mental dysfunction in Parkinson's disease III*. Amsterdam: VU Medical Press 2006; 95- 106.
114. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967; 17: 427-42.
115. Morris RG, Downes JJ, Sahakian BJ et al. Planning and spatial working memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51: 757-66.
116. Bosboom JL, Stoffers D, Wolters ECh. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2004; 111: 1303-15
117. Boonstra TA, van der Kooij H, Munneke M, Bloem BR. Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease: clinical update and pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 2008; 21:461-71.
118. Schaafsma JD, Giladi N, Balash Y et al. Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. *J Neurol Sci*. 2003; 212:47-53
119. Murray MP, Sepic SB, Gardner GM, Downs WJ. Walking patterns of men with parkinsonism. *Am J Phys Med*. 1978; 57: 278-94.
120. Blin O, Ferrandez AM, Pailhous J. et al. Dopa-sensitive and dopa-resistant gait parameters in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1991;103:51-54.
121. Rosin R, Topka H, Dichgans J. Gait initiation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1997;12:682-690
122. Breniere Y, Do C. Control of gait initiation. *J Mot Behav*. 1991; 23: 235-240.
123. Burleigh JA, Horak FB, Nutt JG. et al. Step initiation in Parkinson's disease: Influence of levodopa and external sensory triggers. *Mov Disord*. 1997;12: 206-215.
124. Crenna P, Frigo C. A motor programme for the initiation of forward-oriented movements in humans. *J Physiol (Lond)*. 1991;437:635-653.

125. Morris ME, Lansek R, Matyas TA. et al. Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms. *Brain*. 1996;119:551–568.
126. Thompson P, Marsden CD. Clinical neurological assessment of balance and gait disorders. In: Bronstein A et al. (eds.). *Clinical Disorders of Balance Posture and Gait*. London: Arnold, 1996:79–84.
127. Brown P, Steiger M. Basal ganglia gait disorders. In: Bronstein A et al. (eds.). *Balance Posture and Gait*. New York: Arnold with co-publishers Oxford University Press, 1996:156–167.
128. Hanakawa T, Fukuyama H, Katsumi Y et al. Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1999; 45:329–336.
129. Cunnington R, Laluschek W, Dirnberger G et al. A medial to lateral shift in pre-movement cortical activity in hemi Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2001; 112:608–618.
130. Nachev P, Kennard C, Husain M. Functional role of the supplementary and pre supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 856–869.
131. Grajić M, Stanković I, Radovanović S, Kostić V. Gait in drug naïve patients with de novo Parkinson's disease--altered but symmetric. *Neurol Res*. 2015;37(8):712-6.
132. Latt MD, Lord SR, Morris JG, Fung VS. Clinical and physiological assessments for elucidating falls risk in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24: 1280-9
133. Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M et al. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2001; 248: 950-8.
134. Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ et al. A Fracture risk after the diagnosis of Parkinson's disease: Influence of concomitant dementia. *Mov Disord*. 2006; 21: 1361-7.
135. Coughlin L, Templeton J. Hip fractures in patients with Parkinson's disease. *Clin Orthop Relat Res*. 1980; 148:192-5.
136. Wenning GK, Ebersbach G, Verny M et al. Progression of falls in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Mov Disord*. 1999; 14: 947-50.
137. Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ et al. Fracture risk after the diagnosis of Parkinson's disease: Influence of concomitant dementia. *Mov Disord*. 2006; 21:1361-7.
138. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in elderly women with Parkinson's disease. *Am J Med*. 2005; 118: 1250-5.

139. Fink HA, Kuskowski MA, Orwoll ES et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Association between Parkinson's disease and low bone density and falls in older men: the osteoporotic fractures in men study. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53: 1559-64.
140. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychol Med.* 2001; 31: 65-73.
141. Grimbergen YA, Munneke M, Bloem BR. Falls in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2004; 17: 405-15.
142. Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2001; 58: 1611-5.
143. Charcot JM, translated by G Sigerson: *Clinical Lectures on Disease of the Nervous System.* London: New Sydenham Society, 1877;145-146
144. Lewis SJ, Barker RA. Understanding the dopaminergic deficits in Parkinson's disease: insights into disease heterogeneity. *J Clin Neurosci.* 2009 ; 16: 620-5
145. Andrews CJ. Influence of dystonia on the response to long-term L-dopa therapy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1973;36:630–636.
146. Giladi N, McDermott MP, Fahn S et al. Parkinson Study Group. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology.* 2001; 56: 1712-21.
147. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1484-91.
148. Macht M, Kaussner Y, Möller JC et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. *Mov Disord.* 2007; 22: 953-6.
149. Rubinstein TC, Giladi N, Hausdorff JM. The power of cueing to circumvent dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002; 17: 1148-60.
150. Giladi N. Medical treatment of freezing of gait. *Mov Disord.* 2008; 23:482-8.
151. Kojima J, Yamai Y, Matsumura et al. Exitotoxic lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus produce contralateral hemi-parkinsonism in the monkey. *Neurosci Lett* 1997; 226:111-114.
152. Aziz TZ, Davies L, Stein J, et al. The role of descending basal ganglia connections to the brain stem in parkinsonian akinesia. *Br J Neurosurg* 1998;12:245-249

153. Tomlinson CL, Patel S, Meek C, Herd CP, Clarke CE, Stowe R, Shah L, Sackley CM, Deane KH, Wheatley K, Ives N. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 10;9:CD002817
154. Lima LO, Scianni A, Rodrigues-de-Paula F. Progressive resistance exercise improves strength and physical performance in people with mild to moderate Parkinson's disease: a systematic review *J Physiother*. 2013; 59:7-13
155. Hirsch MA, Farley BG. Exercise and neuroplasticity in persons living with Parkinson's disease. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2009;45:215-29
156. Cohen AD. Neuroprotective effects of prior limb use in 6-hydroxydopamine-treated rats: possible role of GDNF. *J Neurochem*. 2003;85:299-305.
157. Steiner B. Enriched environment induces cellular plasticity in the adult substantia nigra and improves motor behavior function in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease. 2006;199:291-300.
158. Tillerson JL, Caudle WM, Reverón ME, Miller GW. Exercise induces behavioral recovery and attenuates neurochemical deficits in rodent models of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2003; 119: 899-911.
159. Fisher BE, Petzinger GM, Nixon K, et al. Exercise-induced behavioral recovery and neuroplasticity in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse basal ganglia. *J Neurosci Res*. 2004;77:378–390.
160. Petzinger GM, Fisher BE, Van Leeuwen JE et al. Enhancing neuroplasticity in the basal ganglia: the role of exercise in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010; 25(1):141-5.
161. Miyai I, Fujimoto Y, Ueda Y et al. Treadmill training with body weight support: its effect on Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000; 81: 849-52.
162. Jesse V. Jacobs, Jau-Shin Lou et al. The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2009; 164: 877–885
163. Benninger DH, Lomarev M, Lopez G et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81:1105-11
164. Grajic M, Lazovic PM, Kostic SV. New Trends in rehabilitation of patients with Parkinson'S Disease. In *Abstract Book of 10th Medirranean Congress of PRM*. Budva 2013:59

165. Maetzler W, Liepelt I, Berg D. Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurol* 2009;8:1158-1171.
166. Spaulding SJ, Barber B, Colby M et al. Cueing and gait improvement among people with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013; 94: 562-70.
167. Ganesan M, Sathyaprabha TN, Gupta A, Pal PK. Effect of Partial Weight-Supported Treadmill Gait Training on Balance in Patients With Parkinson Disease. *PMR*. 2014; 6:22-33
168. Rothwell JC (1997) Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Meth*; 74: 113–122.
169. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-7.
170. Lefaucheur JP. Principles of therapeutic use of transcranial and epidural cortical stimulation. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 2179–84.
171. Pascual-Leone A, Tormos J, Keenan J et al. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 1998; 15: 333-43.
172. Fregni F, Boggio PS, Valle AC et al. Homeostatic effects of plasma valproate levels on corticospinal excitability changes induced by 1Hz rTMS in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 1217–1227.
173. Paulus W. International conference on Transcranial magnetic and direct current stimulation. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 143–4.
174. Ališauskienė M, Truffert A, Vaičienė N, Magistris MR. Transcranial magnetic stimulation in clinical practice. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41: 813-24.
175. Thickbroom GW, Mastaglia FL. Plasticity in neurological disorders and challenges for noninvasive brain stimulation (NBS). *J Neuroeng Rehab* 2009; 6: 1-5.
176. Passard A, Attal N, Benadhira R et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain* 2007; 130: 2661–2670.
177. Machado S. et al. Therapeutic applications of repetitive transcranial magnetic stimulation in clinical neurorehabilitation. *Functional Neurology* 2008; 23: 113-122
178. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 2007;55:187-199

179. Pascual-Leone A, Tormos-Muñoz JM. Transcranial magnetic stimulation: the foundation and potential of modulating specific neuronal networks. *Rev Neurol* 2008;46 (1):3-10.
180. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2003; 2:145-156
181. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP et al. Akinesia in Parkinson's disease: Effects of subthreshold repetitive transcranial stimulation. *Neurology* 1994;44:892-8.
182. Elahi B, Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function--systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord.* 2009; 24:357-63.
183. Epstein CM, Evatt ML, Funk A et al. An Open Study of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment-Resistant Depression with Parkinson's Disease. *Clin Neurophysiol.* 2007; 118: 2189–2194.
184. Tandberg E, Larsen J, Aarsland D, Cummings J. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol* 1996; 53:175–179.
185. Potrebic A, Dragasevic N, Svetel M, Kostic VS. Effect of slow repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in patients with Parkinson 's disease. *Srp Arh Celok Lek.* 2001; 129: 235-8.
186. Hughes AJ et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1992;55:181-184.
187. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17:427-42.
188. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-Mental State": a practical method for grading the mental state of patients for the clinician. *JPsychiatr Res* 1975; 12:189-198.
189. Balady GJ et al. American College of Sports Medicine Position Stand and American Heart Association. Recommendations for cardiovascular screening, staffing, and emergency policies at health/fitness facilities. *MedSci Sports Exerc* 1998;30:1009 –1018
190. Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent Developments in Parkinson's Disease*, vol. 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information, 1987;153–163, 293–304.

191. Mioshi E et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:1078-85.
192. Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000;55:1613-20.
193. Royall DR, Mahurin RK, Gray KF. Bedside assessment of executive cognitive impairment: the executive interview. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40:1221-6.
194. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621-1626.
195. Hamilton M: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62
196. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* 1991; 38:143-62
197. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50–55.
198. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1986; 67: 206-207.
199. Podsiadlo D, Richardson S. The Time “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *Journal of the American Geriatrics Society* 1991; 39:142-8.
200. Tinetti M, Richman D, Powell L. Falls efficacy as a measure of fear of falling. *J Gerontology* 1990; 45: 239-43.
201. Hill K, Schwarz J et al. Fear of falling revisited. *Archives Phys Med Rehabil* 1996; 77:1025-1029.
202. Giladi N et al. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2000 ;6:165-170.
203. Peppe A, Ranaldi A, Chiavalon C et al. Global Mobility Task: index for evaluating motor impairment and motor rehabilitation programs in Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 182–189.
204. Borg GAV. Borg's Scales of Perceived Exertion. Champaign, IL: Human Kinetics; 1999.
205. Borg, G. "Perceived exertion as an indicator of somatic stress". *Scandinavian journal of rehabilitation medicine* 1970; 2: 92–98

206. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN Committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91:79–92.
207. Cunnington R, Iansek R, Thickbroom GW et al. Effects of magnetic stimulation over supplementary motor area on movement in Parkinson's disease. *Brain* 1996; 119:815–822.
208. Obhi SS, Haggard P, Taylor J, Pascual-Leone A. rTMS to the supplementary motor area disrupts bimanual coordination. *Mot Control* 2002; 6:319–332.
209. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 108:1–16.
210. Keus S, Hendriks HJ, Bloem BR, Bredero-Cohen AB, De Goede CJ, Van Haaran M, et al. Clinical practice guidelines for physical therapy in patients with Parkinson's disease. *Dutch J Physiother.* 2004;114(3):S1-94.
211. Yarrow S. Members' 1998 survey of the Parkinson's Disease Society of the United Kingdom. In: Percival R, Hobson, eds. *Parkinson's disease: Studies in psychological and social care.* BPS Book, 1999: 79-92
212. Hirsch MA, Toole T, Maitland CG, Rider RA. The effects of balance training and high-intensity resistance training on persons with idiopathic Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;8:1109-17.
213. Hurwitz A. The benefit of a home exercise regimen for ambulatory Parkinson's disease patients. *J Neurosci Nurs.* 1989;3:180-4.
214. Formisano R, Pratesi L, Modarelli FT, Bonifati V, Meco G. Scand. Rehabilitation and Parkinson's disease. *J Rehabil Med.* 1992;3:157-60.
215. Nieuwboer A, De Weerd W, Dom R, Truyen M, Janssens L, Kamsma Y. The effect of a home physiotherapy program for persons with Parkinson's disease. *J Rehabil Med.* 2001;6:266-72.
216. Patti F et al. Effects of rehabilitation therapy on Parkinson's disability and functional independence. *J Neurol Rehabil* 1996;14:223-231

217. Keus SH, Bloem BR, Hendriks EJ, Bredero-Cohen AB, Munneke M; Practice Recommendations Development Group. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord* 2007;22:451-60.
218. Chou YH, Hickey PT, Sundman M, Song AW, Chen NK. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Symptoms in Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2015;724:432-40.
219. Van der Marck MA, Munneke M, Mulleners W, Hoogerwaard EM, Borm GF, Overeem S, Bloem BR. Integrated multidisciplinary care in Parkinson's disease: a non-randomised, controlled trial (IMPACT). *Lancet Neurol*. 2013;10:947-56.
220. King LA, Horak FB. Delaying mobility disability in people with Parkinson disease using a sensorimotor agility exercise program. *Phys Ther*. 2009;4:384-93.
221. Nieuwboer A, Rochester L, Müncks L, Swinnen SP. Motor learning in Parkinson's disease: limitations and potential for rehabilitation. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: S53–S58.
222. Makoto Sohmiya et al, Immediate effects of physical therapy on gait disturbance and frontal assessment battery in Parkinson's disease, *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13: 630–637
223. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 464–474.
224. Tanaka K et al, Benefits of physical exercise on executive functions in older people with Parkinson's disease. *Brain Cogn*. 2009;2:435-41.
225. Morris ME, Martin CL, Schenkman ML. Striding out with Parkinson disease: evidence-based physical therapy for gait disorders. *Phys Ther* 2010; 90: 280–288.
226. Smith PJ et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med*. 2010;3:239-52
227. Hoffman BM, Blumenthal JA, Babyak MA, Smith PJ, Rogers SD, Doraiswamy PM, Sherwood A. Exercise fails to improve neurocognition in depressed middle-aged and older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;47:1344-52.
228. Cruise KE et al. Exercise and Parkinson's: benefits for cognition and quality of life. *Acta Neurol Scand*. 2011;1:13-9

229. Larson, Eb, Heinemann AW. Rasch analysis of the executive interview (The EXIT-25) and introduction of an abridge version (The Quick EXIT). *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2010; 91: 389-394.
230. Comella CL, Stebbins GT, Brown-Toms N, Goetz CG. Physical therapy and Parkinson's disease: a controlled clinical trial. *Neurology*. 1994;44:376-8.
231. Rethorst CD1, Trivedi MH. Evidence-based recommendations for the prescription of exercise for major depressive disorder. *J Psychiatr Pract*. 2013;3:204-12.
232. Park A et al. Effects of a formal exercise program on Parkinson's disease: a pilot study using a delayed start design. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;1:106-11.
233. Airaksinen E, Larsson M, Forsell Y.J. Neuropsychological functions in anxiety disorders in population-based samples: evidence of episodic memory dysfunction. *Psychiatr Res*. 2005;2:207-14.
234. Lemke MR1, Wendorff T, Mieth B, Buhl K, Linnemann M. Spatiotemporal gait patterns during over ground locomotion in major depression compared with healthy controls. *J Psychiatr Res*. 2000;4-5:277-83.
235. Michalak J. Embodiment of Sadness and Depression—Gait Patterns Associated With Dysphoric Mood. *Psychosomatic Medicine* 2009.71:580–587
236. Paleacu D, Shutzman A, Giladi N, Herman T, Simon ES, Hausdorff JM. Effects of pharmacological therapy on gait and cognitive function in depressed patients. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:63–71
237. Crizzle AM1, Newhouse I. Is physical exercise beneficial for persons with Parkinson's disease? *J Clin J Sport Med*. 2006;15:422-5.
238. Crosbie J, Vachalathiti R, Smith R. Age, gender and speed effects on spinal kinematics during walking. *Gait Posture*. 1997;1:13–20.
239. van Emmerik REA, Wagenaar RC. Effects of walking velocity on relative phase dynamics in the trunk in human walking. *J Biomech*. 1996;9:1175–1184
240. Ya-Ting Yang. Interaction Between Thorax, Lumbar, and Pelvis Movements in the Transverse Plane During Gait at Three Velocities. *Journal of Applied Biomechanics*, 2013:261-269

241. Allen NE, Canning CG, Sherrington C, Lord SR, Latt MD, Close JCT, et al. The effects of an exercise program on fall risk factors in people with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Movement Disorders* 2010;9:1217–25.
242. Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, Jones D, vanWegen E, Willems AM. The effects of cueing therapy on gait and gait related mobility in people with Parkinson's disease: the RESCUE project. *Movement Disorders* 2006;21:S126.
243. Duncan RP, Earhart GM. Randomized controlled trial of community-based dancing to modify disease progression in Parkinson disease. *Neurorehabilitation & Neural Repair* 2012;2:132–43.
244. Hackney ME, Earhart GM. Effects of dance on movement control in Parkinson's disease: a comparison of Argentine tango and American ballroom. *Journal of Rehabilitation Medicine* 2009;6:475–81.
245. Kendrick D1 et al. Exercise for reducing fear of falling in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 28;11:CD009848.
246. Hausdorff M. et al. Gait Variability and Basal Ganglia Disorders: Stride-to-Stride Variations of Gait Cycle Timing in Parkinson's Disease and Huntington's Disease. *Movement Disorders* 1998; 428-437.
247. Schaafsma, J.D., Giladi, N., Balash, Y., Bartels, A. L., Gurevich, T., & Hausdorff, J. M. Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. *Journal of the Neurological Sciences*. 2003; 212, 47-53.
248. Toledo, S.F., Giladi, N., Peretz, C., Herman, T., Gruendlinger, L., & Hausdorff, J. M. Effect of gait speed on gait rhythmicity in Parkinson's disease: Variability of stride time and swing time respond differently. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*. 2005; 2(23), 1743-0003.
249. Morris, M.E., et al. The biomechanics and motor control of gait in Parkinson disease, in *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2001:459-70.
250. Roiz, R., et al., Gait analysis comparing Parkinson's disease with healthy elderly subjects. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010; 68(1):81-86.
251. Sano H, Yasoshima Y, Matsushita N, Kaneko T, Kohno K, Pastan I, Kobayashi K: Conditional ablation of striatal neuronal types containing dopamine D2 receptor disturbs coordination of basal ganglia function. *J Neurosci* 2003; 23: 9078–9088.

252. Vehlik, M., et al., Gait analysis in patients with Parkinson's disease off dopaminergic therapy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009; 90(11):1880-6.
253. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis, in *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2008;368-76
254. Gabell A, Nayak U. The effect of age on variability in gait. *J Gerontol* 1984; 39: 662–6.
255. Verghese J, Holtzer R, Lipton RB, Wang C. Quantitative gait markers and incident fall risk in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 896–901.
256. Richardson, J.K., Thies, S., & Ashton-Miller, J.A. An exploration of step time variability on smooth and irregular surfaces in older persons with neuropathy. *Clinical Biomechanics.*2008; 23(3), 349-356.
257. Maki BE. Gait changes in older adults: predictors of falls or indicators of fear? *JAM Geriatr Soc* 1997;45:313-320
258. Wassom DJ1, Lyons KE, Pahwa R, Liu W. Qigong exercise may improve sleep quality and gait performance in Parkinson's disease: a pilot study. *Int J Neurosci.* 2014 Oct 22. [Epub ahead of print]
259. Peppe A, Chiavalon C, Pasqualetti P, Crovato D, Caltagirone C. Does gait analysis quantify motor rehabilitation efficacy in Parkinson's disease patients? *Gait Posture.* 2007; 26(3):452-62.
260. Willemsen MD, Grimbergen YA, Slabbekoorn M, Bloem BR. Falling in Parkinson disease: more often due to postural instability than to environmental factors. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:230
261. Spildooren J, Vercruyssen S, Desloovere K, Vandenberghe W, Kerckhofs E, Nieuwboer A. Freezing of gait in Parkinson's disease: the impact of dual-tasking and turning. *Mov Disord* 2010;25:25
262. Plotnik, M., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2008). Bilateral coordination of walking and freezing of gait in Parkinson's disease. *European Journal of Neurosciences.*,2008; 27: 1999-2006.
263. Thaut, M.H., McIntosh, G.C., Rice, R.R., Miller, R.A., Rathbun, J., & Brault, J.M. Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson's disease patients. *Movement Disorders,* 1996;193-200.

264. Patla AE, Calvert TW, Stein RB. Model of pattern generator for locomotion in mammals. *Am J Physiol* 1985;248:484-494
265. Nielsen JB. How we walk: central control of muscle activity during human walking. *Neuroscientist* 2003;9:195-204
266. Hausdorff JM et al. Walking is more like catching than tapping: gait in the elderly as a complex cognitive task. *Exp Brain Res.* 2005; 164(4): 541-8.
267. Holtzer, R., Verghese, J., Xue, X., & Lipton, R. B. Cognitive processes related to gait velocity: results from the Einstein Aging Study. *Neuropsychology*, 2006;215-223.
268. Springer S., Giladi N., Peretz C., Yogev, G., Simon, E. S., & Hausdorff, J. M. (2006). Dual-tasking effects on gait variability: the role of aging, falls, and executive function. *Movement Disorders*. 2006; 21(7), 950-957.
269. Abernethy B. Dual-task methodology and motor skills research: some applications and methodological constraints. *Journal of Human Movement Studies*, 1988;101-132.
270. Ruthruff E, Pashler HE, Klaassen A. Processing bottlenecks in dual-task performance: structural limitation or strategic postponement? *Psychon Bull Rev.* 2001;8:73–80.
271. Royall D. R. et al.. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2002;4: 377-405.
272. Zgaljardic, D. J. et al . An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2006;7:1127-1144.
273. Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol.* 1997;244:2–8
274. Baltadjieva R, Giladi N, Gruendlinger L, Peretz C, Hausdorff JM. Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 2006;24:1815–1820.
275. Szameitat AJ, Schubert T, Muller K, Von Cramon DY. Localization of executive functions in dual-task performance with fMRI. *J Cogn Neurosci.* 2002;14:1184–1199.
276. Schubert T, Szameitat AJ. Functional neuroanatomy of interference in overlapping dual tasks: an fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2003;17:733–746.

277. Casey BJ, Tottenham N, Fossella J. Clinical, imaging, lesion, and genetic approaches toward a model of cognitive control. *Dev Psychobiol.* 2002;40:237–254.
278. Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol.* 2002;67:53–83.
279. Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology.* 2010;12: 1200-1213
280. Toulotte C, Thevenon A, Fabre C. Effects of training and detraining on the static and dynamic balance in elderly fallers and non-fallers: a pilot study. *Disabil Rehabil.* 2006;28:125–133
281. Brauer, S. G, Morris, M. E. (2010). Can people with Parkinson's disease improve dual tasking when walking? *Gait & Posture.* 2010; 31: 229-233
282. Smith J, Siegert RJ, McDowall J, Abernethy D. Preserved implicit learning on both the serial reaction time task and artificial grammar in patients with Parkinson's disease. *Brain Cogn.* 2001;45:378–391.
283. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, et al. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA.* 2006;296:2805–2814.
284. Tseng IJ, Yuan RY, Jeng C. Treadmill Training Improves Forward and Backward Gait in Early Parkinson Disease. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015 Mar 24. [Epub ahead of print]
285. C. Aya'n et al. Effects of two different exercise programs on gait parameters in individuals with Parkinson's disease: A pilot study *Gait & Posture.* 2014;648–651
286. K Dashtipour et al. Effect of Exercise on Motor and Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis.* 2015
287. Zhu H, Lu Z, Jin Y, Duan X, Teng J, Duan D. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Neuropsychiatr.* 2015;27(2):82-9
288. Fling BW, Cohen RG, Mancini M, Carpenter SD, Fair DA, Nutt JG, Horak FB. Functional reorganization of the locomotor network in Parkinson patients with freezing of gait. *PLoS One.* 2014;9(6):e100291

289. Jacobs JV, Lou JS, Kraakevik JA, Horak FB (2009) The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without Parkinson's disease. *Neuroscience* 164: 877–885
290. Yip CW et al. A prospective pilot study of repetitive transcranial magnetic stimulation for gait dysfunction in vascular parkinsonism. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 Jul;115(7):887-91. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.08.032. Epub 2012 Sep 11.
291. Arias P1, Vivas J, Grieve KL, Cudeiro J. Controlled trial on the effect of 10 days low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on motor signs in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Sep 15;25(12):1830-8.
292. Lee SY1, Kim MS1, Chang WH1, Cho JW2, Youn JY2, Kim YH3. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on freezing of gait in patients with Parkinsonism. *Restor Neurol Neurosci.* 2014;32(6):743-53.
293. Shirota Y, Ohtsu H, Hamada M, Enomoto H, Ugawa Y; Research Committee on rTMS Treatment of Parkinson's Disease. Supplementary motor area stimulation for Parkinson disease: a randomized controlled study. *Neurology.* 2013 Apr 9;80(15):1400-5.
294. Brusa L et al. Low frequency rTMS of the SMA transiently ameliorates peak-dose LID in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(9):1917-21.
295. Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S; Effectiveness of rTMS on Parkinson's Disease Study Group, Japan. High-frequency rTMS over the supplementary motor area improves bradykinesia in Parkinson's disease: subanalysis of double-blind sham-controlled study. *J Neurol Sci.* 2009;287(1-2):143-6.
296. Mak MK1. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with treadmill training can modulate corticomotor inhibition and improve walking performance in people with Parkinson's disease. *J Physiother.* 2013;59(2):128.
297. von Papen M1, Fisse M, Sarfeld AS, Fink GR, Nowak DA. The effects of 1 Hz rTMS preconditioned by tDCS on gait kinematics in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2014; 121(7):743-54.
298. Heyes MP, Garnett ES, Coates G. Nigrostriatal dopaminergic activity is increased during exhaustive exercise stress in rats. *Life Sci.* 1988;42:1537–1542.
299. Tillerson JL, Cohen AD, Caudle WM, et al. Forced nonuse in unilateral parkinsonian rats exacerbates injury. *Neuroscience.* 2002;22:6790–6799

BIOGRAFIJA

Dr Mirko Grajić rođen je 26. maja 1973 u Beogradu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je 1992 godine a diplomirao 2000. sa prosečnom ocenom 8.51. Od decembra 2001. zaposlen je u Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KCS. Specijalistički ispit iz fizikalne medicine i rehabilitacije položio je 2005 godine sa odličnim uspehom. Magistarsku tezu odbranio je 2005. godine sa temom “Efekti terapije transkutanom električnom stimulacijom u lečenju bolesnika sa akutnim lumbalnim bolom“. Izabran je 2008. godine u zvanje asistenta na katedri za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Autor je i koautor više poglavlja u knjigama, stručnih radova i publikacija, objavljivanih u domaćim i međunarodnim časopisima. Učestvuje na projektima Ministarstva nauke Republike Srbije.

Načelnik je odeljenja za neurološku rehabilitaciju klinike za FMR KCS.

Predsednik je specijalističke sekcije i aktiva za tretman bola u rehabilitaciji Srpskog Lekarskog Društva.

Prilog A

Inkluzioni kriterijumi

- ≥ 45 gd
- MMSE > 24
- HY < 4 , u "off" stanju, 12 h bez terapije
- Trajanje bolesti < 10 gd
- Da bude na stabilnoj terapiji najmanje 4 nd

Eksluzioni kriterijumi

- klinički značajan psihijatrijski komorbiditet (major depresija po DSM IV)
- drugi klinički značajan komorbiditet (hidrocefalus, DM, reumatsko ili ortopedsko oboljenje, KVB, CVB)
- Anamneza o ozbiljnoj povredi glave ili op na mozgu
- Terapija antiholinergicima

Pored ovih skalama obuhvaćane evaluacije, treba još uraditi:

- MR endokranijuma
- snimanje hoda na Gait Rate (protocol of Schaafsma et al)
- video snimak pacijenata dok hodaju, može u toku testiranja hoda
- neuropsihološka baterija testova – CANTAB, sa akcentom na testove egzekutivnih funkcija i pažnje

HOEHN I YAHR STADIJUM ("off" stanje, 12h bez terapije)

- 0 - Nema znakova bolesti
- 1 - Unilateralna bolest
- 1,5 - Unilateralna bolest uz aksijanu zahvaćenost
- 2 - Obostrana bolest, bez poremećaja ravnoteže
- 2,5 - Blaga obostrana bolest, uspeva da povрати ravnotežu tokom naglog povlačenja ili guranja u stojećem položaju
- 3 - Blaga do umerena obostrana bolest, izvesna posturalna nestabilnost, fizički nezavisan
- 4 - Teška onesposobljenost, još uvek hoda ili stoji bez pomoći
- 5 - vezan za pokretna kolica ili krevet ukoliko mu se ne pomaže

TINNETI BALANCE AND GAIT EVALUATION

BALANS: (pacijent sedi na tvrdoj stolici bez ručki)

1. Balans u sedećem položaju:
 - naginje se ili kliže se u stolici = 0
 - stabilno, sigurno = 1
2. Ustajanje:
 - ne izvodi bez pomoći = 0
 - izvodi ali uz pomoć jedne ruke = 1
 - izvodi bez pomoći ruku = 2
3. Pokušaji pri ustajanju:
 - ne izvodi bez pomoći = 0
 - Izvodi, ali je potrebno više od jednog pokušaja = 1
 - Izvodi iz prvog pokušaja = 2
4. Početni balans u stojećem položaju (prvih 5 sekundi):
 - Nestabilno (vrtoglavica, pomera stopala njišući trup) = 0
 - Stabilno, koristi hodalicu, dubak ili hvata predmete zbog podrške = 1
 - Stabilno, bez pomoći hodalice, dubka ili drugih predmeta = 2
5. Balans u stojećem položaju:
 - Nestabilno = 0
 - Stabilno, ali široke površine oslonca (razmak između medijalnih strana peta najmanje 10 cm) ili upotreba dubka, hodalice ili drugih pomagala = 1
 - Uska površina oslonca bez podrške = 2
6. Nametanje izazova pacijentu gurkanjem dlanom u predelu sternuma tri puta dok pacijent stoji sa maksimalno skupljenim stopalima:
 - Pacijent počinje da pada = 0
 - Teturanje, pokušaji hvatanja, ali hvata samo sebe = 1
 - Stabilno = 2
7. Zatvorenim očima izvesti test br. 6:
 - Nestabilno = 0
 - Stabilno = 2
8. Okret za 360°:
 - Isprekidanim koracima = 0
 - Koraci u kontinuitetu = 1
9. Sedanje
 - Nesigurno (pada u stolicu, slaba procena distance) = 0
 - Koristi ruke ili nije klizeći pokret = 1
 - Sigurno, klizećim pokretom = 2

UKUPNO ZA BALANS: _____ / 16

poena

TIMED UP AND GO TEST (TUG)

1. Materijal: stolica sa ručkama, metar, samolepljiva traka, štoperica.
2. Test se započinje kada pacijent sedi pravilno u stolici naslonjen na naslon. Stolica mora biti stabilna da se ne pomeri kada pacijent pokuša da ustane.
3. Postavi deo trake na pod 3 metra od stolice tako da pacijent može lako da je uoči.
4. Instrukcija: Na komandu „KRENI“ ustaćete i koračati do trake na podu, okrenuti se i hodati nazadi do stolice na koju ćete sedeti. Hodajte svojim uobičajenim ritmom.
5. Počnite meriti vreme na komandu „KRENI“ i zaustavite merenje vremena kada pacijent ponovno korektno sedne u stolicu naslonivši se leđima na naslon.
6. Pacijent nosi regularnu obuću, može koristiti bilo koje pomagalo za hod koje inače koristi, ali ne sme da mu pomaže druga osoba. Nema vremenskog ograničenja, pacijent se može zaustaviti i odmoriti ukoliko mu je to potrebno (ali ne sme da sedne).
7. Stariji pacijenti očuvanog zdravlja kompletiraju zadatak za 10 sekundi ili manje. Oni krhkog zdravlja i slabi sa slabom pokretljivošću mogu ga završiti za 2 minuta ili duže.
8. Pacijentu treba omogućiti jednu probu izvođenja testa bez merenja pre samog testiranja.
9. Rezultati koreliraju sa brzinom hoda, balansom, funkcionalnim nivoom, mogućnošću da se izađe napolje i može da prati promene tokom vremena.

DATUM	DATUM
_____sekundi	_____sekundi

10. Interpretacija:
- ≤ 10 sekundi = normalan rezultat
 - ≤ 20 sekundi = dobra mobilnost, može sam da izlazi napolje, mobilnost bez pomagala za hod
 - < 30 sekundi = problematičan rezultat, ne može sam da izlazi napolje, potrebna pomagala za hod
 - ≤ 40 sekundi = indikator velikog rizika za padove

FREEZING OF GAIT QUESTIONNAIRE (FOGQ)

ENGLISH

SRPSKI

<p>1. During your worst state—Do you walk:</p> <p>0 Normally</p> <p>1 Almost normally—somewhat slow</p> <p>2 Slow but fully independent</p> <p>3 Need assistance or walking aid</p> <p>4 Unable to walk</p>	<p>1. Kako hodate kada ste u najlošijem stanju:</p> <p>0 – normalno</p> <p>1 – skoro normalno, malo sporije</p> <p>2 – sporo, ali potpuno nezavisno</p> <p>3 – treba mi pomoć ili pomagalo</p> <p>4 – ne mogu da hodam</p>
<p>2. Are your gait difficulties affecting your daily activities and independence?</p> <p>0 Not at all</p> <p>1 Mildly</p> <p>2 Moderately</p> <p>3 Severely</p> <p>4 Unable to walk</p>	<p>2. Da li problemi sa hodom utiču na Vaše svakodnevne aktivnosti i nezavisnost?</p> <p>0 – ne, uopšte</p> <p>1 – blago</p> <p>2 – osrednje (delimično, umereno)</p> <p>3 – ozbiljno</p> <p>4 – n mogu da hodam</p>
<p>3. Do you feel that your feet get glued to the floor while walking, making a turn or when trying to initiate walking (freezing)?</p> <p>0 Never</p> <p>1 Very rarely—about once a month</p> <p>2 Rarely—about once a week</p> <p>3 Often—about once a day</p> <p>4 Always—whenever walking</p>	<p>3. Da li imate osećaj da su Vam stopala ponekad kao zalepljena za pod dok hodate,okrećete se ili kada započinjete hodanje?</p> <p>0 – nikada</p> <p>1 – veoma retko, oko jednom mesečno</p> <p>2 – retko, oko jednom nedeljno</p> <p>3 – često – oko jednom dnevno</p> <p>4 – uvek</p>
<p>4. How long is your longest freezing episode?</p> <p>0 Never happened</p> <p>1 1–2 s</p> <p>2 3–10 s</p> <p>3 11–30 s</p>	<p>4. Koliko najduže traje epizoda "freezing-a" (zaleđenosti) kod Vas?</p> <p>0 – nikada mi se to nije desilo</p> <p>1 – 1-2s</p> <p>2 – 3-10s</p> <p>3 – 11-30s</p>

4 Unable to walk for more than 30 s	4 – ne mogu da hodam duže od 30s
5. How long is your typical start hesitation episode (freezing when initiating the first step)? 0 None 1 Takes longer than 1 s to start walking 2 Takes longer than 3 s to start walking 3 Takes longer than 10 s to start walking 4 Takes longer than 30 s to start walking	5. Kolikodugo traje epizoda oklevanja pri započinjanju hoda (start hezitacija) kod Vas? 0 – nikada mi se to nije desilo 1 – treba mi više od 1s da počnem da hodam 2 – treba mi više od 3s da počnem da hodam 3 – treba mi više od 10s da počnem da hodam 4 – treba mi više od 30s da počnem da hodam
6. How long is your typical turning hesitation: (freezing when turning) 0 None 1 Resume turning in 1–2 s 2 Resume turning in 3–10 s 3 Resume turning in 11–30 s 4 Unable to resume turning for more than 30 s	6. Koliko dugo traje epizoda oklevanja pri okretanju kod vas? 0 - nikada mi se to nije desilo 1 – nastavljam da se okrećem za 1-2s 2 – nastavljam da se okrećem za 3-10s 3 – nastavljam da se okrećem za 11-30s 4 – ne mogu da nastavim da se okrećem duže od 30s

(1) **FREEZER**, > 1, na 3. pitanju

(2) **NON FREEZER**, 0-1, na 3 pitanju

HAMILTONOVA SKALA ZA PROCENU ANKSIOZNOSTI

	Ne postoji 0	Slabo 1	Umereno 2	Izraženo 3	Onesposoblj. 4
1.Anksiozno raspoloženje					
2.Napetost					
3.Strahovi					
4.Nesanica					
5.Intelektualne teškoće					
6.Depresivno raspoloženje					
7.Somatski simptomi, mišični					
8.Somatski simptomi,senzorni					
9.KV simptomi					
10.Respiratorni simptomi					
11.GIT simptomi					
12.Genitourinarni simptomi					
13.Neurovegetativni simptomi					
14.Ponašanje tokom intervjuja					

HAMILTONOVA SKALA ZA PROCENU DEPRESIVNOSTI

Depresivno raspoloženje - žalost,beznade, bezvrednost	0 - nema
	1 - navedena stanja se navode samo na postavljena pitanja
	2 - navedena stanja se navode spontano
	3 - navedena stanja se izražavaju neverbalno
	4 - i spontano i verbalno
Osećanje krivice	0 - ne postoji
	1 - oseća da ne vredi život
	2 - ideja krivice zbog prošlih grešaka

	3 - sadašnja bolest je kazna
	4- doživljava preteće glasove
Suicid	0 - nema
	1 - oseća da ne vred živeti
	2 - želi da je mrtav ili misli o smrti
	3 - suicidalne misli
	4 - pokušaj
Rana nesanica-uspavljivanje	0 - nema teškoća da zaspi
	1 - više od pola sata - povremeno
	2 - teškoće pri uspavlivanju
Noćno buđenje	0 - nema
	1 - poremećaj sna tokom noći
	2 - budi se noću - osim telesnih potreba
Kasna nesanica	0 - nema
	1 - budi se u ranim jutarnjim satima i vrati da spava
	2 - nesposoban da ponovo zaspi
Rad i aktivnost	0 - nema teškoća
	1 - osećanje nesposobnosti, zamor ili slabost pri pomisli na rad ili hobi
	2 - gubitak interesovanja za rad i aktivnost
	3 - skraćivanje perioda aktivnosti ili opadanje produktivnosti
	4 - prestanak rada zbog bolesti
Usporavanje	0 - normalan govor i mišljenje
	1 - blaga usporenost
	2 - vidna usporenost
	3 - intervju otežan
	4 - potpuni stupor
Agitiranost	0 - nema
	1 - igranje, nemir sa rukama kosom

	2 - kršenje ruku, grizenje noktiju, usana
Aksioznost (psihička)	0 - nema
	1 - subjektivna napetost
	2 - zabrinutost zbog beznačajnih stvari
	3 - uplašeno držanje (stav, govor)
	4 - spontano ispoljavanje straha
Aksioznost somatska	0 - nema
	1 - blaga
	2 - umerena
	3 - jako izražena
	4 - fiziološki pratioci (glavobolja, palpitacije i sl.)
Somatski simptomi (gastrointestinalni)	0 - nema
	1 - gubitak apetita
	2 - jede teško, zahteva laksative
Somatski simptomi - opšti	0 - nema
	1 - osećaj težine u nogama, bolovi u leđima, glavobolja, malaksalost
	2 - svaki jasan simptom se označava sa 2
Centralni simptomi (gubitak libida, poremećaj menstruacije)	0 - nema
	1 - blagi
	2 - jako izraženi
Hipohondrija	0 - nije prisutna
	1 - upijanje svega u sebe
	2 - preokupiranost zdravljem
	3 - učestale žalbe, molbe za pomoć
	4 - sumanutost
Gubitak u težini	0 - nema
	1 - gubitak možda zbog bolesti
	2 - nedvosmislen gubitak

	3 - nije procenjeno
Uvid u bolest	0 - priznaje depresivnost i bolest
	1 - priznaje bolest ali je pripisuje hrani, klimi, virusima, radu...
	2 - odbija bolest
Dnevna kolebanja stanja	0 - nema kolebanja
	1 - gore se oseća pre podne
	2 - gore se oseća po podne
Ako ima variranja, naznačiti jačinu	0 - nema
	1 - blaga
	2 - izražena
Depersonalizacija i derealizacija	0 - nema
	1 - blaga
	2 - umerena
	3 - jako izražena
	4 - onesposobljavajuće
Paranoidni sindrom	0 - nema
	1 - sumnjičavost
	2 - ideje odnosa
	3 - sumanutost odnosa i proganjanja
Opsesivni i kompulzivni simptomi	0 - nema
	1 - blagi
	2 - izraženi

SKALA APATIJE

1. Da li imate interesovanja za učenje novih stvari?
 - bez = 3
 - minimalno= 2,
 - umereno= 1,
 - mnogo= 0

2. Da li vas bilo šta interesuje?
 - bez = 3
 - minimalno= 2,
 - umereno= 1,
 - mnogo= 0

3. Da li ste zabrinuti zbog svog stanja?
 - bez = 3
 - minimalno= 2,
 - umereno= 1,
 - mnogo= 0

4. Da li pridajete preveliku pažnju stvarima?
 - bez = 3
 - minimalno= 2,
 - umereno= 1,
 - mnogo= 0

5. Da li uvek gledate da nešto radite?
 - bez = 3
 - minimalno= 2,
 - umereno= 1,
 - mnogo= 0

6. Da li pravite planove I imate ciljeve za budućnost?
 - bez = 3
 - minimalno= 2,
 - umereno= 1,
 - mnogo= 0

7. Da li ste motivisani?
 - bez = 3

- minimalno= 2,
 - umereno= 1,
 - mnogo= 0
8. Da li imate energiju za uobičajene stvari?
- bez = 3
 - minimalno= 2,
 - umereno= 1,
 - mnogo= 0
9. Da li je potreban neko da vam kaže šta da radite tokom dana?
- bez= 0,
 - minimalno= 1,
 - umereno= 2,
 - mnogo=3
 -
10. Da li ste nezainteresovani za stvari?
- bez= 0,
 - minimalno= 1,
 - umereno= 2,
 - mnogo=3
11. Da li ste ravnodušni prema mnogim stvarima?
- bez= 0,
 - minimalno= 1,
 - umereno= 2,
 - mnogo=3
12. Da li vam je potreban neko kao podrška, da vas inicira u započinjanju rada?
- bez= 0,
 - minimalno= 1,
 - umereno= 2,
 - mnogo=3
13. Da li ste više srećni ili tužni ili nešto između?
- bez= 0,
 - minimalno= 1,
 - umereno= 2,
 - mnogo=3
14. Da li biste za sebe rekli da ste apatični?
- bez= 0,
 - minimalno= 1,
 - umereno= 2,
 - mnogo=3

Prilog B

Prilog B

STRUKTURISANI REHABILITACIONI PROTOKOL- SPROVEDEN KOD ISPITANIKA SA PB (neparni dani prvi, treći, peti -ponedeljak, sreda i petak)

<u>I VEŽBE ISTEZANJA</u>		UKUPNO TRAJANJE 10 minuta	
Broj	Naziv vežbe i kratko uputstvo za izvođenje	Početni položaj	Broj ponavljanja
1	ISTEZANJE ROTATORA CERVICALNE KIČME	supinirani	2
➤ dubok inspirijum i uz polagan ekspirijum postepeno rotirati bradu ka ramenu. U krajnjem položaju duboko udahnuti i uz izdah polako vratiti glavu u početni položaj (pa na drugu stranu).			
2	ISTEZANJE FLEKSORA RAMENA I ZADNJE LOŽE NATKOLENICE I POTKOLENICE	supinirani sa savijenim nogama	2
➤ nakon dubokog inspirijuma uz polagan ekspirijum podizati jednu ruku iznad glave prema podlozi, i istezati, i kontralateralnu nogu ispružati sa dorziflektiranim stopalom. U krajnjem položaju duboko udahnuti i uz izdah polako vratiti se u početni položaj (pa druga strana)			
3	TILT KARLICE	supinirani sa savijenim nogama	3
➤ nakon dubokog inspirijuma uz polagan ekspirijum uvrtni, okretati karlicu ka sebi. U krajnjem položaju duboko udahnuti i uz izdah polako vratiti karlicu u početni položaj.			
4	LEPTIR KUKOVIMA	supinirani sa savijenim nogama	3
➤ nakon dubokog inspirijuma uz polagan ekspirijum razdvajati kolena smerom ka podlozi. U krajnjem položaju duboko udahnuti i uz izdah polako vratiti kolena u početni položaj. ➤ LAKŠI OBLIK: razdvajati pojedinačno jedno pa drugo koleno			
5	LATEROFLEKSIJA KIČMENOG STUBA	supinirani	6
➤ Uz dubok inspirijum podići ispružene ruke iznad glave. Uz polagan ekspirijum približavati istostrano rame i kuk uz istovremeno radvajanje suprotnog kuka i ramena i obratno. ➤ LAKŠI OBLIK: uz asistenciju jednog ili dva FT-a			

6	FLEKSIJA I EKSTENZIJA KIČMENOG STUBA	četveronožni	3
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Uz dubok inspirijum uraditi ekstenziju glave i kičmenog stuba koliko je to moguće, a uz polagan ekspirijum fleksiju glave i kičmenog stuba. ➤ LAKŠI OBLIK: raditi samo fleksiju kičmenog stuba i vraćati u neutralan, početni položaj 			
7	LATEROFLEKSIJA GLAVE	sedeći	2
<ul style="list-style-type: none"> ➤ dubok inspirijum i uz polagan ekspirijum postepeno nagnjati glavu ka desnom ramenu. U krajnjem položaju duboko udahnuti i uz izdah polako vratiti glavu u početni položaj. Uraditi isto i na drugu stranu. 			
8	ROTACIJA KIČMENOG SUBA	sedeći	3
<ul style="list-style-type: none"> ➤ uhvatiti šakama laktove i uz udah podići ruke za 90° i uz izdisaj rotirati trup u jednu stranu. U krajnjem položaju polako udahnuti i uz izdisaj vratiti se u početni položaj. (pa druga strana). 			
9	FLEKSIJA KIČMENOG STUBA	stojeći	3
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Uz inspirijum podići ispružene ruke što je moguće više iznad glave, a uz izdisaj polako se spuštati ispruženim rukama ka podlozi. Uz udisaj podizati ruke ponovo u vis i uz izdisaj vratiti ih pored tela. 			
10	ISTEZANJE ZADNJE LOŽE NATKOLENICE I POTKOLENICE	stojeći	2
<ul style="list-style-type: none"> ➤ stati ispred švedskih merdevina, uhvatiti se rukama za prečku merdevina i jednom nogom unazad napraviti što duži iskorak opružajući ruke. Nakon dubokog udisaja uz polagan izdisaj savijati prednju nogu uz pažljivo istezanje mišića zadnje ispružene noge čija peta se ne sme odizati od podloge. U krajnjem mogućem položaju udahnuti i uz izdisaj vratiti se u poziciju najmanje istegnutosti mišića zadnje, ispružene noge. Uraditi isto i sa drugom nogom. 			

<u>II VEŽBE BALANSA</u>		UKUPNO TRAJANJE 10 minuta	
Broj	Naziv vežbe i kratko uputstvo za izvođenje	Početni položaj	Broj ponavljanja
1	UVEŽBAVANJE BALANSA U ČETVERONOŽNOM POLOŽAJU SA / BEZ LOPTE	četveronožni na lopti	2
<ul style="list-style-type: none"> ➤ nakon udisaja uz izdisaj podići jednu ruku i zadržati je 5-6 sekundi udišući, pa uz izdisaj polako je spustiti. To isto ponoviti sa drugom rukom, jednom pa drugom nogom. i na kraju pokušati po istom principu podizanje jedne ruke i kontralateralne noge. To ponoviti sa drugom rukom i nogom. ➤ LAKŠI OBLIK: bez lopte i / ili bez podizanja dva ekstremiteta. 			

2	UVEŽBAVANJE BALANSA U KLEČEĆEM POLOŽAJU	klečeći	2
<ul style="list-style-type: none"> ➤ otvorenih očiju 10 sekundi, pa zatim sa zatvorenim očima 10 sekundi i na kraju dodati blago njihanje levo – desno u trajanju od 10 sekundi. ➤ LAKŠI OBLIK: bez zatvaranja očiju i bez njihanja. 			
3	UVEŽBAVANJE BALANSA U POLUKLEČEĆEM POLOŽAJU	poluklečeći	2
<ul style="list-style-type: none"> ➤ otvorenih očiju 10 sekundi, pa zatim sa zatvorenim očima 10 sekundi i na kraju dodati blago njihanje napred – nazad u trajanju od 10 sekundi. Promeniti noge pa ista vežba. ➤ LAKŠI OBLIK: bez zatvaranja očiju i bez njihanja. 			
4	UVEŽBAVANJE BALANSA U STOJEĆEM POLOŽAJU	stojeći	2
<ul style="list-style-type: none"> ➤ zauzeti duži raskoračni stav i polako prebaciti težinu tela na jednu nogu, a drugu zatim približiti i dotaći stopalom podlogu uz stopalo stajne noge. Zadržati se u tom položaju 5 – 6 sekundi i nakon toga polako vratiti nogu u početni položaj. Isto ponoviti i sa suprotnom nogom. To sve uraditi u raskoračnom stavu sa jenom nogom, pa sa drugom nogom napred po istom principu. ➤ LAKŠI OBLIK: bez zadržavanja od 5 – 6 sekundi, a uz podizanje u stojeći stav sa opruženim kolenima. 			
5	STAJANJE NA JEDNOJ NOZI	stojeći	1
<ul style="list-style-type: none"> ➤ otvorenih očiju 10 sekundi, pa zatim sa zatvorenim očima 10 sekundi i na kraju dodati blago njihanje levo – desno u trajanju od 10 sekundi uz pridržavanje. ➤ LAKŠI OBLIK: bez zatvaranja očiju i bez njihanja. 			
6	STAJANJE NA PRSTIMA OBE NOGE I / ILI JEDNE UZ PRIDRŽAVANJE	stojeći	2
<ul style="list-style-type: none"> ➤ otvorenih očiju 10 sekundi, pa zatim sa zatvorenim očima 10 sekundi i na kraju dodati blago njihanje levo – desno u trajanju od 10 sekundi uz pridržavanje. ➤ LAKŠI OBLIK: bez zatvaranja očiju i bez njihanja. 			
7	SEDENJE NA LOPTI	sedeći	1
<ul style="list-style-type: none"> ➤ otvorenih očiju 30 sekundi, pa zatim sa zatvorenim očima 10 sekundi i na kraju dodati blago njihanje levo – desno, gore – dole 10 sekundi uz pridržavanje FT-a. ➤ LAKŠI OBLIK: bez zatvaranja očiju i bez njihanja. 			

III VEŽBE SNAGE

**UKUPNO TRAJANJE
10 minuta**

Broj	Naziv vežbe i kratko uputstvo za izvođenje	Početni položaj	Broj ponavljanja
1	ZA GORNJE EKSTREMITETE SA TRAKOM I	stojeći na traci i držeći krajeve u šakama	2 – 10
<p>➤ dubok inspirijum i uz polagan ekspirijum podizati obe ruke do 90° uz horizontalnu addukciju od 45°. Uz inspirijum vratiti ruke u početni položaj.</p>			
2	ZA GORNJE EKSTREMITETE SA TRAKOM II	stojeći na traci i držeći krajeve u šakama	2 – 10
<p>➤ dubok inspirijum i uz polagan ekspirijum podizati obe ruke u maksimalno moguć pokret ekstenzije. Uz inspirijum vratiti ruke u početni položaj.</p>			
3	ZA GORNJE EKSTREMITETE SA TRAKOM III	stojeći na traci i držeći krajeve u šakama	10
<p>➤ savijati ruke u naizmenično u laktu i opružati</p>			
4	USTANJE I SEDANJE NA LOPTU SA RUKAMA PREKRŠTENIM NA GRUDIMA	stojeći	3 – 5
<p>➤ LAKŠI OBLIK: ustati i sedeti na stolicu</p>			
5	MINI – ČUČNJEVI SA OSLONCEM LEĐIMA O LOPTU	stojeći	2 x 10
<p>➤ Uz dubok inspirijum podići ispružene ruke iznad glave. Uz polagan ekspirijum približavati istostrano rame i kuk uz istovremeno radvjanje suprotnog kuka i ramena i obratno.</p> <p>➤ LAKŠI OBLIK: uz asistenciju jednog ili dva FT-a</p>			
6	ZA DONJE EKSTREMITETE I	stojeći na traci i držeći krajeve u jednoj šaci	3
<p>➤ Uz pridržavanje jednom ispruženom nogom uz izdisaj uraditi fleksiju u kuku.</p> <p>➤ LAKŠI OBLIK: bez trake</p>			
7	ZA DONJE EKSTREMITETE II	stojeći na traci i držeći krajeve u šakama	3
<p>➤ Uz pridržavanje jednom ispruženom nogom uz izdisaj uraditi abdukciju u kuku.</p> <p>➤ LAKŠI OBLIK: bez trake</p>			

8	ZA DONJE EKSTREMITETE III	stojeći na traci i držeći krajeve u šakama	3
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Uz pridržavanje jednom ispruženom nogom uz izdisaj uraditi ekstenziju u kuku. ➤ LAKŠI OBLIK: bez trake 			
9	HOD SA KESICAMA NA ČIČAK OKO RUČNIH I SKOČNIH ZGLOBOVA	stojeći	10 X 3 iskoraka
<ul style="list-style-type: none"> ➤ označiti na podlozi samolepljivom trakom jarke boje četiri distance koje iznose 110% prosečne dužine koraka pacijenta (gait rait). Prelazi zadana udaljenost stajući stopalima na te trake. Druge nedelje se distanca iskoraka povećava na 115%, a treće na 120% od početne prosečne dužine iskoraka. ➤ prve nedelje opterećenje na ručnim zglobovima je 0.5, druge 1.0 i treće 1.5 kg ➤ prve nedelje opterećenje na skočnim zglobovima je 1.0, druge 1.5 i treće 2.0 kg ➤ LAKŠI OBLIK: bez vizuelnih markera slobodan iskorak i / ili bez tegića na ručnim i / ili skočnim zglobovima 			

STRUKTURISANI REHABILITACIONI PROTOKOL- SPROVEDEN KOD ISPITANIKA SA PB (parni dani drugi i četvrti –utorak, četvrtak)

<u>I VEŽBE ISTEZANJA</u>		UKUPNO TRAJANJE 10 minuta	
Broj	Naziv vežbe i kratko uputstvo za izvođenje	Početni položaj	Broj ponavljanja
1	ISTEZANJE ROTATORA CERVICALNE KIČME	supinirani	2
<ul style="list-style-type: none"> ➤ dubok inspirijum i uz polagan ekspirijum postepeno rotirati bradu ka ramenu. U krajnjem položaju duboko udahnuti i uz izdah polako vratiti glavu u početni položaj (pa na drugu stranu). 			
2	ISTEZANJE FLEKSORA RAMENA I ZADNJE LOŽE NATKOLENICE I POTKOLENICE	supinirani sa savijenim nogama	2
<ul style="list-style-type: none"> ➤ nakon dubokog inspirijuma uz polagan ekspirijum podizati jednu ruku iznad glave prema podlozi, i istezati, i kontralateralnu nogu ispružati sa dorziflektiranim stopalom. U krajnjem položaju duboko udahnuti i uz izdah polako vratiti se u početni položaj (pa druga strana) 			

3	TILT KARLICE	supinirani sa savijenim nogama	3
<ul style="list-style-type: none"> ➤ nakon dubokog inspirijuma uz polagan ekspirijum uvtati, okretati karlicu ka sebi. U krajnjem položaju duboko udahnuti i uz izdah polako vratiti karlicu u početni položaj. 			
4	LEPTIR KUKOVIMA	supinirani sa savijenim nogama	3
<ul style="list-style-type: none"> ➤ nakon dubokog inspirijuma uz polagan ekspirijum razdvajati kolena smerom ka podlozi. U krajnjem položaju duboko udahnuti i uz izdah polako vratiti kolena u početni položaj. ➤ LAKŠI OBLIK: razdvajati pojedinačno jedno pa drugo koleno 			
5	LATEROFLEKSIJA KIČMENOG STUBA	supinirani	6
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Uz dubok inspirijum podići ispružene ruke iznad glave. Uz polagan ekspirijum približavati istostrano rame i kuk uz istovremeno radvajanje suprotnog kuka i ramena i obratno. ➤ LAKŠI OBLIK: uz asistenciju jednog ili dva FT-a 			
6	FLEKSIJA I EKSTENZIJA KIČMENOG STUBA	četveronožni	3
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Uz dubok inspirijum uraditi ekstenziju glave i kičmenog stuba koliko je to moguće, a uz polagan ekspirijum fleksiju glave i kičmenog stuba. ➤ LAKŠI OBLIK: raditi samo fleksiju kičmenog stuba i vraćati u neutralan, početni položaj 			
7	LATEROFLEKSIJA GLAVE	sedeći	2
<ul style="list-style-type: none"> ➤ dubok inspirijum i uz polagan ekspirijum postepeno nagnjati glavu ka desnom ramenu. U krajnjem položaju duboko udahnuti i uz izdah polako vratiti glavu u početni položaj. Uraditi isto i na drugu stranu. 			
8	ROTACIJA KIČMENOG SUBA	sedeći	3
<ul style="list-style-type: none"> ➤ uhvatiti šakama laktove i uz udah podići ruke za 90° i uz izdisaj rotirati trup u jednu stranu. U krajnjem položaju polako udahnuti i uz izdisaj vratiti se u početni položaj. (pa druga strana). 			
9	FLEKSIJA KIČMENOG STUBA	stojeći	3
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Uz inspirijum podići ispružene ruke što je moguće više iznad glave, a uz izdisaj polako se spuštati ispruženim rukama ka podlozi. Uz udisaj podizati ruke ponovo u vis i uz izdisaj vratiti ih pored tela. 			
10	ISTEZANJE ZADNJE LOŽE NATKOLENICE I POTKOLENICE	stojeći	2
<ul style="list-style-type: none"> ➤ stati ispred švedskih merdevina, uhvatiti se rukama za prečku merdevina i jednom nogom unazad napraviti što duži iskorak opružajući ruke. Nakon dubokog udisaja uz polagan izdisaj savijati prednju nogu uz pažljivo 			

istezanje mišića zadnje ispružene noge čija peta se ne sme odizati od podloge. U krajnjem mogućem položaju udahnuti i uz izdisaj vratiti se u poziciju najmanje istegnutosti mišića zadnje, ispružene noge. Uraditi isto i sa drugom nogom.

<u>II TRENING HODA</u>		UKUPNO TRAJANJE 20 minuta	
Broj	Naziv vežbe i kratko uputstvo za izvođenje	Početni položaj	Broj ponavljanja
1	MARŠIRANJE	stojeći	2 x 10
<ul style="list-style-type: none"> ➤ podizati ispruženu ruku i kontralateralnu flektiranu nogu u vis, uz malo zadržavanje, simulirajući korake marširanja u mestu. Glava uspravljena sa pogledom napred. ➤ LAKŠI OBLIK: sve isto samo što se pridržavamo jednom rukom za švedske merdevine i bez zadržavanja pokreta u krajnjim amplitudama 			
2	VESLANJE U SEDEĆEM POLOŽAJU	sedeći	2 x 10
<ul style="list-style-type: none"> ➤ uhvatiti štap u razmaku širine ramena i simulirati pokrete veslanja. 			
3	MODIFIKOVAN HOD KA NAPRED	stojeći	6 x 3 iskoraka
<ul style="list-style-type: none"> ➤ napraviti jednom nogom duži iskorak, inicijalni kontakt petom, spustiti stopalo, polako prebaciti težinu na ispruženu, prednju nogu. Vratiti težinu polako na zadnju, pa opet prebaciti na prednju i pomeriti zadnju nogu napred i dotaći podlogu u nivou stajne noge, a zatim nastaviti putanju u iskorak ka napred. Pa se sve ponavlja. ➤ LAKŠI OBLIK: normalni iskoraci i kad se privuče zadnja noga malo se odmoriti uspravljanjem u početni položaj. 			
4	MODIFIKOVAN HOD KA NAZAD	stojeći	6 x 3 iskoraka
<ul style="list-style-type: none"> ➤ napraviti jednom nogom duži iskorak ka nazad, inicijalni kontakt prstima stopala, spustiti stopalo, polako prebaciti težinu na ispruženu, zadnju nogu. Vratiti težinu polako na prednju, pa opet prebaciti na zadnju i pomeriti prednju nogu unazad i dotaći podlogu u nivou stajne noge, a zatim nastaviti putanju u iskorak ka unazad. Pa se sve ponavlja. ➤ LAKŠI OBLIK: normalni iskoraci i kad se privuče prednja noga malo se odmoriti uspravljanjem u početni položaj. 			
5	MODIFIKOVAN BOČNI HOD	stojeći	4 x 3 iskoraka
<ul style="list-style-type: none"> ➤ napraviti jednom nogom duži iskorak u stranu, inicijalni kontakt prstima stopala, spustiti stopalo, polako prebaciti težinu na ispruženu nogu. Vratiti težinu polako na drugu nogu, pa opet prebaciti na nogu kojom smo iskoračili i primaknuti drugu nogu dotaći podlogu u nivou stajne noge prebaciti na nju težinu, pa se sve ponavlja. 			

- LAKŠI OBLIK: normalni iskoraci i kad se privuče noga malo se odmoriti uspravljanjem u početni položaj.

6	PREBACIVANJE TEŽINE U RASKORAKU SA LOPTOM UZ ROTACIJU TRUPA	stojeći	3 x 4
---	--	---------	-------

- zauzeti duži raskoračni stav i polako prebacivati težinu tela sa jedne noge na drugu uz rotaciju trupa na stranu prebacivanja težine držeći loptu ispred sebe.
- LAKŠI OBLIK: bez lopte i / ili rotacije trupa

7	UVEŽBAVANJE DUŽEG ISKORAKA VIZUELNIM MARKERIMA	stojeći	10 x 3 iskoraka
---	---	---------	-----------------

- označiti na podlozi samolepljivom trakom jarke boje četiri distance koje iznose 110% prosečne dužine koraka pacijenta (gait rait). Prelazi zadana udaljenost stajući stopalima na te trake. Druge nedelje se distanca iskoraka povećava na 115%, a treće na 120% od početne prosečne dužine iskoraka.

8	UVEŽBAVANJE ŠIRINE OSLOMCA	stojeći	4 prelaska
---	-----------------------------------	---------	------------

- urolati čebe dužine dva metra na debljinu oko 10 cm. Hodajući preći distancu od 2 m sa čebetom između stopala

9	UVEŽBAVANJE OKRETA PRI HODU	stojeći	2 x 3 okreta
---	------------------------------------	---------	--------------

- Uvežbavati okret prelazeći kružnom putanjom oko stolice 6 puta.

III AEROBNI TRENING

**UKUPNO TRAJANJE
do 20 minuta**

Broj	Naziv vežbe i kratko uputstvo za izvođenje	Početni položaj	Broj ponavljanja
1	TRENING NA ERGOBICIKLU KETTLER RX7 U RASTERETNOM POLUSEDEĆEM POLOŽAJU SA INDIVIDUALNIM PODEŠAVANJEM RASTOJANJA PEDALA OD SEDIŠTA		

- Trajanje aerobnog treninga se prve nedelje sa početnih 5 minuta progresivno produžavalo na 10 minuta, druge nedelje na 15 minuta a treće nedelje na maksimalnih 20 minuta u zadatom režimu
- Opterećenje je bilo konstantnog intenziteta 25 W , a brzina okretanja pedala 20 km/h i više
- Pre početka, neposredno po završetku i nakon 5 minuta odmora, merene su vrednosti arterijskog krvnog pritiska i srčane frekvencije.
- Inenzitet aerobnog treninga procenjivao se putem Borgove Skale, subjektivnom procenom ispitanika, na svakih 2 minuta sa graničnom vrednošću za prekid aerobnog treninga od ocene

14 i više

- Protokol aerobnog treninga sprovodio se sa najmanje 1 satom pauze između kineziterapijskog dela protokola za te dane u kojima nije bilo treninga snage vodeći računa o ukupnoj energetskej potrošnji za taj dan sa obzirom na aerobni trening

STRUKTURISANI REHABILITACIONI PROTOKOL- SPROVEDEN KOD ISPITANIKA SA PB (6. dan subota)

1	I VEŽBE ISTEZANJA	UKUPNO TRAJANJE 10 minuta
➤ po metodologiji već opisanoj u prethodnoj tabeli		
2	II TRENING HOD SA TROSTRUKIM ZADACIMA	UKUPNO TRAJANJE 20-30 minuta
➤ hod sa svim treniranim elementima hoda (duži, brži korak sa širom osnovom uz podizanje njihajuće noge; sinhroni, ritmični prokreći rukama većih amplituda) ➤ kombinuje se sa kognitivnim i / ili manuelnim zadacima		
3	III VEŽBE ISTEZANJA	UKUPNO TRAJANJE 10 minuta
➤ po metodologiji već opisanoj u prethodnoj tabeli		
4	IV ODMOR UZ DUBOKO DIJAFRAGMALNO DISANJE	UKUPNO TRAJANJE 5 minuta
➤ u sedećem ili ležećem položaju		

Prilog C

INTERNO UPUTSTVO ZA APLIKACIJU rTMS sačinjeno za potrebe studije

1. ODREĐIVANJE PRAGA NADRAŽAJA (HOT SPOT):

- ANAMNESTIČKI PODATAK O STRANI TELA GDE JE POČELA BOLEST
- ANAMNESTIČKI PODATAK O KONTRAINDIKACIJAMA ZA TMS STIMULACIJU (Epi, metal, pace maker)
- CM TRAKOM ODREĐIVANJE SREDIŠNJE TAČKE (VERTEX) – tačka koja predstavlja mesto preseka u sagitalnoj (glabela-okcipitalni tuberkulum) i frontalnoj ravni (od oba tragusa)
- Nakon određivanja vertexa počinje se sa determinacijom praga nadražaja TMS-a na suprotnoj strani od polovine tela na kojoj je bolest počela u arei reprezentacije na korteksu za mišiće ekstenzore stopala (m.tibialis anterior), 2 cm anteriorno i 1 cm lateralno od VERTEXA
- PROCEDURA:
 - prekidač za uključivanje MAGSTIMA (aparata za TMS) se nalazi sa zadnje strane aparata
 - prekidač za uključivanje br.2 se nalazi sa prednje strane aparata (veliko crno gumeno dugme)
 - sačekati dok se ne pojavi MENI na kome se na touch screen-u prstom pritisne mod rada (*single pulse*)
 - određujemo intezitet magnetnog polja počevši od 70% -80%, pritiskom na prvu kućicu sa leve strane i okretanjem teget točkića sa prednje desne strane aparata
 - tražimo od bolesnika da uradi dorzifleksiju stopala potkolenice (i to do 50% amplitude pokreta) na kojoj očekujemo kontrakciju m. Tibialisa ant.
 - postavljanjem kalema (coil) na areu gore navedene reprezentacije m. Tibialisa anterior, aktiviramo aparat pritiskom prvo na ZELENO(dobijemo odgovor - ready), pa potom na ŽUTO dugme
 - dobijemo stimulus, i pratimo eventualno pojavu mišićne kontrakcije m.tibialisa anterior (vidljivu okom, palpabilnu prstima ili EMG-om)
 - ukoliko se pojavila kontrakcija mišića snižavamo intezitet magnetne stimulacije za nekoliko procenta i ponavljamo gore navedeni postupak
 - postupak se ponavlja dok ne izostane kontrakcija mišića, a onda intezitet magnetne stimulacije pojačava dok se ne dobije minimalni prag nadražaja (HOT SPOT)
 - ukoliko se nije pojavila kontrakcija intezitet magnetne stimulacije postepeno pojačavamo dok se ne dobije kontrakcija m.tibialisa anterior (uz isti postupak)

Na kraju prag nadražaja (HOT SPOT) definiše se:

- kao mesto na poglavini koje označavamo markerom uz uputstvo da ispitanik pokuša da sačuva od brisanja do sledeće aplikacije kada je ponovno pojačavamo markerom;
- Intezitet magnetne stimulacije izražene u procentima

2. APLIKACIJA TMS-a po protokolu:

- prekidač za uključivanje MAGSTIMA (aparata za TMS) se nalazi sa zadnje strane aparata
- prekidač za uključivanje br.2 se nalazi sa prednje strane aparata (veliko crno gumeno dugme)
- sačekati dok se ne pojavi MENI na kome se na touch screen-u prstom pritisne "Mod rada" (*repetitive mode*)
- određujemo intezitet magnetnog polja (koji je za 10% veći od gore određenog praga nadražaja HOT SPOTA), pritiskom na prvu kućicu sa leve strane i okretanjem teget točkića sa prednje desne strane aparata
- pritiskom na sledeću kućicu postavaljamo parametar (frequency) od 10 Hz
- pritiskom na sledeću kućicu postavaljamo parametar (duration) 2 sec.
- pritiskom na sledeću kućicu postavaljamo parametar (No of pulses) 20
- pritiskom na sledeću kućicu postavaljamo parametar (wait time) 58 sec.
- pritiskom na sledeću kućicu postavaljamo parametar (No of trains) 20
- u donjem delu monitora pronalazimo opciju (RUN SESSION) i odabiramo je pritiskom na touch screen
- otvara se novi prozor i pritisnemo ZELENO DUGME (dobijemo odgovor - ready), postavljamo kalem (coil) na HOT SPOT, pa zatim pritisnemo ŽUTO DUGME što označava početak aplikacije
- posle 58 sekundi (što smo već prethodno podesili) aparat sam okida novu seriju impulsa, što se prati na tajmeru monitora
- posle serije od 20 serija impulsa aparat se sam zaustavlja
- pošto se aparat zaustavio idemo na options menu i onda se pojavljuje početni prozor
- aparat gasimo pritiskom na crno, a zatim na dugme sa zadnje strane aparata
- ukoliko se kalem pregreje, na monitoru se prikazuje informacija da se on pregrejao i vidi se "Stopped"
- hladimo kalem spontano, alkoholom ili ledom, dok nam aparat ne dozvoli nastavak stimulacije, što se vidi u trougliću na donjem desnom delu monitora
 - Početak nove serije aplikacija kreće od broja 1, na isti način (pramentre ne moramo da podešavamo), samo sabiramo već aplikovani broj serija sa serijama koje nastavljamo do zadanog broja aplikacija, a to je 20.

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Mirko Grajić

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada "Uticaj strukturisanog tretmana na parametre hoda u rehabilitaciji obolelih od Parkinsonove bolesti"

Mentor Akademik Prof. dr Vladimir Kostić

Potpisani Mirko Grajić

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

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

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

Potpis doktoranta

U Beogradu, 09.09.2015



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

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

koja je moje autorsko delo.

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

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

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

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

Potpis doktoranta

U Beogradu, 09.09.2015

