

UNIVERZITET U BEOGRADU
FAKULTET SPORTA I FIZIČKOG VASPITANJA

Dragana P. Drljačić

**EVALUACIJA METODE
ZA PROCENU FUNKCIJE ŠAKE
U MANIPULATIVNIM ZADACIMA**

doktorska disertacija

Beograd, 2015

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF SPORT AND PHYSICAL EDUCATION

Dragana P. Drljačić

**EVALUATION OF THE METHOD
FOR THE ASSESSMENT OF HAND FUNCTION IN
THE MANIPULATION TASKS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2015

MENTOR:

Vanredni profesor dr Aleksandar Nedeljković

Univerzitet u Beogradu, Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Redovni profesor dr Slobodan Jarić

University of Delaware – USA, Department of Kinesiology and Applied Physiology

2. Redovni profesor dr Tihomir Ilić, naučni savetnik

Univerzitet odbrane u Beogradu, Medicinski fakultet

3. Dr Slađan Milanović, naučni savetnik

Univerzitet u Beogradu, Institut za medicinska istraživanja

Datum odbrane

Zahvaljujem se,

Prof. dr Tihomiru Iliću na pruženoj prilici, stručnoj i prijateljskoj pomoći i prelepoj saradnji u svim fazama izrade disertacije,

Svojoj velikoj prijateljici dr Oliveri Knežević na prenetom znanju, nesebičnoj pomoći, dugogodišnjoj velikoj podršci i što je uvek bila „tu za mene“.

Naposletku, najveću zahvalnost upućujem svom sinu Milošu, na dugogodišnjem strpljenju i razumevanju za mamin nedostatak slobodnog vremena, obećane, a ne odgledane filmove, neodšetane šetnje, nedopričane priče, nedovršene razgovore... na nesebičnoj ljubavi koju mi pruža.

Autor

Doktorska disertacija urađena je u okviru projekta pod nazivom *Mišićni i neuralni faktori humane lokomocije i njihove adaptivne promene*, finansiranog od strane Ministarstva za prosvetu, nauku i tehnološki razvoj (evidencioni broj 175037, rukovodilac projekta van. prof. dr Aleksandar Nedeljković), kao i projekta Medicinskog fakulteta Ministarstva odbrane u Beogradu pod nazivom *Modulacija adaptivnog plasticiteta primenom neinvazivne stimulacije mozga* (evidencioni broj 1/543, rukovodilac projekta pp prof. Tihomir ilić).

Sva istraživanja u okviru disertacije sprovedena su u Laboratoriji za neinvazivnu stimulaciju mozga Odeljenja za kliničku neurofiziologiju Klinike za neurologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu.

Materijal izložen u disertaciji jednim delom je zasnovan na rezultatima koji su dostavljeni međunarodnom časopisu ili su prezentovani na naučnim skupovima:

1. Drljacic D, Pajić S, Nedeljković A, Milanovic SD, Ilić TV. Complex modulation of finger tips forces during precision grasp and lift after theta burst stimulation over the dorsal premotor cortex. *Vojnosanitet Pregl* (rad prihvaćen za publikovanje).
2. Drljacić D, Pajić S, Milanović S, Nedeljković A, Ilić TV. Modulation of grip force in unimanual manipulation tasks after theta burst stimulation over the dorsal premotor cortex. 10th Congres of Clinical Neurophysiology with International Participations, Belgrade, Serbia, 2014. Abstract book pp 12.
3. Pajić S, Drljacic D, Nedeljkovic A, Knezevic O, Milanovic SD, Jaric S, Ilic TV. Assesment of hand forse coordination in unimanual manipulation tasks in patients with moderate Parkinson's disease without levodopa-induced dyskinesias. 30th International Congres of Clinical Neurophysiology, Berlin, Germany, 2014. Abstract book, pp 507.

Evaluacija metode za procenu funkcije šake u manipulativnim zadacima

Rezime:

Rukovanje predmetima u svakodnevnom životu gotovo je nezamislivo ukoliko funkcija šake nije očuvana. Kao posledica narušene funkcije šake javlja se odsustvo precizne regulacije sile stiska u odnosu na fizičke karakteristike predmeta, što je najčešći slučaj kod neuroloških bolesnika. U kliničkoj praksi za procenu motorne funkcije primenjuju se kvalitativni i kvantitativni testovi, međutim navedeni testovi ne mogu da daju jasan odgovor na to kako centralni nervni sistem (CNS) upravlja šakom. Iz navedenih razloga procena funkcije šake poslednjih desetak godina predmet je brojnih istraživanja, koja su primenom kinetičke, kinematičke i elektromiografske analize pokušala da objasne mehanizme kojim CNS kontroliše šaku. Pored toga, javila se i potreba za novom metodom pomoću koje bi funkcija šake bila procenjena na pouzdan i validan način, kako bi se bolest u ranim fazama dijagnostikovala i primenila adekvatna terapija u cilju usporavanja napredovanja bolesti i omogućavanja kvalitetnog života oboleloj osobi.

Cilj ovog istraživanja odnosio se na evaluaciju nove metode za procenu funkcije šake na osnovu koordinacije sile stiska (S) i sile podizanja (P) u manipulativnim zadacima, kroz procenu njene pouzdanosti (Ekperiment 1), osetljivosti da zabeleži razlike između zdravih osoba i osoba kod kojih je funkcija šake narušena (Ekperiment 2), kao i osetljivosti metode da zabeleži efekte tri različite intervencije primenom transkranijalne magnetne stimulacije (TMS) na funkciju šake zdravih osoba. Osnovna karakteristika novog metoda je da se za beleženje P koristi jednoosni senzor sile, pri čemu je problem razlaganja P rešen ugradnjom sfernog zgloba koji omogućava da se ispoljena P uvek projektuje u idealnom vertikalnom smeru.

Na osnovu opšteg cilja istraživanja isplanirana su i sprovedena 3 odvojena eksperimenta. U svrhu procene funkcije šake ispitanici su izvodili tri manipulativna zadatka (*Zadatak sa zadatim profilom P*, *Zadatak sa oscilatornim variranjem nivoa P* i *Zadatak sa podizanjem*) tokom kojih je procenjivana uspešnost ispitanika u izvođenju zadatka, kao i koordinisanost *S* i *P* kroz procenu njihovog odnosa.

Prvi eksperiment se odnosio na procenu relativne i apsolutne pouzdanosti predložene metode. Realizovan je u tri sesije u razmaku od po 7 dana, pri čemu je testirano 10 zdravih ispitanika. Rezultati istraživanja pokazali su zadovoljavajuću, kako relativnu tako i apsolutnu pouzdanost za sve praćene varijable. Intraklasni koeficijent korelacije (ICC), kao i apsolutna pouzdanost rezultata – procenjivana preko koeficijenta varijacije (CV) i standardne greške merenja (SEM), bila je visoka između ponovljenih merenja unutar jedne sesije, a nešto niža između ponovljenih merenja u različitim danima.

U drugom eksperimentu su učestvovalе dve grupe ispitanika: eksperimentalna, koju je činilo 10 osoba obolelih od Parkinsonove bolesti (PB) i kontrolna (ZO) u koju je bio uključen isti broj zdravih ispitanika, koji su po godinama odgovarali ispitanicima u PB grupi. Eksperiment je realizovan kroz jednu sesiju, sa ciljem procene osetljivost metode da zabeleži razlike u funkciji šake između PB i ZO. Rezultati istraživanja su pokazali razlike u funkciji šake između dve ispitivane grupe za većinu zavisnih varijabli. Pored toga, dobijeni su nalazi koji ukazuju na to da bi kod PB mogla biti narušena koordinacija sila pri brzim promenama smera kretanja. Značaj istraživanja ogleda se i u tome što je za razliku od prethodnih istraživanja sprovedenih po sličnoj metodologiji, zabeleženo prisustvo interakcije između faktora „ispitanici“ i „zadatak“, na taj način izdvojivši *Zadatak sa oscilatornim variranjem nivoa P (OSC)* kao zadatak koji bi ubuduće trebalo da se koristi u istraživanjima u kojima se vrši procena funkcije šake kod neuroloških bolesnika.

Treći eksperiment se odnosio na procenu osetljivosti metode da zabeleži razlike u funkciji šake kod zdravih ispitanika nakon primene tri različita TMS protokola (ekscitatornog – iTBS, inhibitornog – kTBS i lažnog TMS-a) iznad dominantnog premotornog dorzalnog područja (PMd) moždane kore. Istraživanje je

realizovano u tri sesije u razmaku od po 7 dana, Pored uticaja intervencije na funkciju šake, u cilju boljeg razumevanja mehanizama kontrole šake od strane CNS-a, procenjivana je i ekscitabilnost motorne kore, pre i nakon intervencije. Razlike u funkciji šake ustanovljene su samo pri *OSC*, i to uglavnom u vidu lošije *S/P* koordinacije za ipsilateralnu (nedominantnu) ruku, nakon iTBS intervencije. Pored toga što ukazuju na to da je metoda dovoljno osetljiva da zabeleži razlike u funkciji šake nakon primene različitih TMS protokola, dobijeni nalazi potvrđuju i značajnu ulogu aktiviranja PMd-a u gradaciji *S* prilikom preciznog hvata, čime daju osnovu za dalja istraživanja relevantnih parametara zaslužnih za precizan stisak šake.

Nalazi sva tri istraživanja ukazuju na to da je predložena metoda dovoljno pouzdana i osetljiva da bi svoju primenu mogla naći kako u svakodnevnoj kliničkoj praksi, tako i u proceni funkcije šake zdravih osoba u cilju boljeg razumevanja mehanizama koji njom upravljaju.

Ključne reči: *funkcija šake, precizan hvat, Parkinsonova bolest, transkranijalna magnetna stimulacija, plastičnost motorne kore, dorzalna premotorna oblast.*

Naučna oblast: Društveno-humanističke nauke

Uža naučna oblast: Motorna kontrola

UDK broj: 796.012.1:611.976 (043.3)

Evaluation of the method for the assessment of hand function in the manipulation tasks

Summary:

Object's manipulation in activities of daily living is almost unimaginable if hand function is not preserved. The impaired hand function results in loss of coordination of grip force with respect to the physical characteristics of the manipulated object, which is common in the neurological patients. The assessment of hand motor function in clinical practice is usually performed by qualitative and quantitative clinical tests. However, these tools cannot provide a clear answer how central nervous system (CNS) controls the hand. For that reason, the evaluation of hand function has been the subject of numerous studies, where kinetic, kinematic and electromyographic analyses were applied in an attempt to reveal and explain central mechanisms of hand control. However, there is a need for new and simple method that will allow assessing hand function in a reliable and valid fashion, and potentially helping clinicians to establish accurate diagnosis during the early stage of disease and proscribe an adequate therapy in order to slow down disease progression and provide relatively good quality of life for those patients.

Therefore, the *Aim* of this study was to evaluate novel method for the assessment of hand function on the basis of force coordination of grip force (G) and load force (L) during manipulation tasks, through the assessment of its reliability (Experiment 1) and sensitivity to record the differences between healthy people and people with impaired hand function (Experiment 2), and the sensitivity of the method to record the differences in hand function of healthy subjects after three different interventions using transcranial magnetic stimulation (TMS) (Experiment 3). The main characteristic of new method is that P is recorded using single-axis force transducer, where the problem of dispersion of L has been solved by built-in spherical joint that allows L to be always projected in the ideal vertical direction.

Three experiments have been conducted within this study. For the purpose of the assessment of hand function, the subjects performed manipulation tasks (Ramp-and-Hold, Oscillatory and Lifting task) that were used to evaluate task performance, as well as coordination of G and L , as assessed by G/L ratio.

The aim of Experiment 1 was to evaluate relative and absolute reliability of the proposed method. Then subjects were tested on three occasions, separated with 7 days of rest. The results showed acceptable levels of both relative and absolute reliability for all tested variables. Relative reliability (as assessed with intraclass correlation coefficient – ICC) and absolute reliability of the results (as evaluated by coefficient of variation – CV and standard error of measurement – SEM) showed high within-day reliability and slightly lower between-days reliability.

The Experiment 2 included 20 subjects divided into two age matched groups: the experimental group (10 patients with Parkinson's disease, PD) and control group (10 healthy subjects, HS), who were tested on a single occasion. The aim of this experiment was to evaluate the sensitivity of the proposed method to record the differences in hand function between PD and HS. The results showed differences in the hand function between two groups of subjects for most of the tested variables. In addition, the obtained findings indicate that in the PD could have impaired force coordination during quick changes of movement direction. The importance of research is reflected in the fact that in contrast to previous studies based on similar methodology, the obtained results current study revealed the presence of interactions between factors „subjects“ and „task“, thus singling out the Oscillatory task (*OSC*) as a task which should subsequently be used for the assessment of hand function in neurological patients.

Experiment 3 was related to evaluation of the proposed method to record differences in hand function of the healthy subjects following three TMS protocols (excitatory – iTBS, inhibitory – cTBS, and sham TMS) applied over dominant dorsal premotor cortex (PMd). The experiment consisted of three sessions, separated with 7 days of rest. In addition to investigation of intervention-related changes in

hand function global excitability of motor cortex was assessed before and after the intervention to help with better understanding of the role of central mechanisms in hand control. Significant differences in hand function were recorded only in *OSC*, mainly through lower *G/L* coordination of ipsilateral (non-dominant) hand, following iTBS intervention. The obtained findings indicate that the proposed method is sensitive enough to capture differences in the hand function following different TMS interventions. More importantly these findings confirmed the significant role of PMd in *G* scaling during precision grip, providing the basis for further investigation of relevant parameters involved in precise hand grip.

The results of all three studies indicate that the proposed method poses sufficient reliability and sensitivity for application both in clinical practice as well as for the assessment of hand function of healthy individuals, with aim of better understanding the mechanisms involved in hand control.

Key words: *hand function, precision grip, Parkinson's disease, transcranial magnetic stimulation, the plasticity of the motor cortex, dorsal premotor cortex.*

Scientific field: Social-humanities sciences

Narrower scientific field: Motor control

UDK number: 796.012.1:611.976 (043.3)

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. FUNKCIJA ŠAKE	1
1.1.1. Funkcija šake kod neuroloških bolenika.....	3
1.2. METODE ZA PROCENU FUNKCIJE ŠAKE	4
1.2.1. Procena funkcije šake metodom po autorima Krišnan i Jarić.....	9
1.2.1.1. <i>Manipulativni zadaci</i>	9
1.2.1.2. <i>Varijable za procenu funkcije šake</i>	11
1.2.1.3. <i>Nedostaci metode</i>	11
1.2.2. Predloženo tehničko rešenje opreme za ispitivanje funkcije šake	12
2. PROBLEM, PREDMET I CILJ ISTRAŽIVANJA	14
3. EKSPERIMENT 1 – Ispitivanje pouzdanosti metode za procenu funkcije šake	15
3.1. UVOD	15
3.1.1. Hipoteze.....	16
3.2. METODE.....	17
3.2.1. Uzorak ispitanika	17
3.2.2. Merni instrumenti.....	17
3.2.3. Protokol testiranja.....	17
3.2.4. Procedura testiranja	19
3.2.5. Uzorak varijabli.....	19
3.2.6. Prikupljanje i obrada podataka.....	19
3.2.7. Statistička analiza	20
3.3. REZULTATI.....	22
3.4. DISKUSIJA.....	31

4. EKSPERIMENT 2 – Ispitivanje osetljivosti metode na beleženje razlika u funkciji šake zdravih osoba i neuroloških bolesnika	35
4.1. UVOD.....	35
4.1.1. Hipoteza.....	37
4.2. METODE.....	38
4.2.1. Uzorak ispitanika	38
4.2.2. Merni instrumenti.....	38
4.2.3. Protokol testiranja.....	38
4.2.4. Procedura testiranja	39
4.2.5. Uzorak varijabli	39
4.2.6. Prikupljanje i obrada podataka	39
4.2.7. Statistička analiza	39
4.3. REZULATATI.....	41
4.4. DISKUSIJA	45
5. EKSPERIMENT 3 – Ispitivanje osetljivosti metode na efekte različitih intervencija primenom transkranijalne magnetne stimulacije	49
5.1. UVOD.....	49
5.1.1. Hipoteze.....	53
5.2. METODE.....	53
5.2.1. Uzorak ispitanika	53
5.2.2. Merni instrumenti.....	54
5.2.3. Dizajn eksperimenta	54
5.2.3.1. Procena ekscitabilnosti motorne kore	57
5.2.3.2. Intervencija transkranijalnom magnetnom stimulacijom	58
5.2.3.3. Procena funkcije šake u manipulativnim zadacima	58
5.2.4. Prikupljanje i obrada podataka	59

5.2.5. Statistička analiza	59
5.3. REZULTATI	61
5.4. DISKUSIJA	70
6. ZAKLJUČAK	74
6.1. PRAVCI BUDUĆIH ISTRAŽIVANJA	75
7. LITERATURA	74
PRILOZI	85
BIOGRAFIJA AUTORA	93

PREGLED SKRAĆENICA

CNS – centralni nervni sistem

PMd – premotorna dorzalna moždana kora

S – sila stiska

P – sila podizanja

eng. – engleski

cm – centimetar

s – sekunda

S_{min} – minimalna sila stiska

μ – statički koeficijent trenja

g – gram

S/P – odnos sile stiska i sile podizanja

PRS – prirast sile

PNS – početni nivo sile

r – koeficijent korelacije sile stiska i sile podizanja

° – stepen

S_{max} – maksimalna sila stiska

% – procenat

P_{max} – maksimalno opterećenje

POD – Zadatak sa podizanjem

ZP – Zadatak sa zadatim profilom sile podizanja

OSC – Zadatak sa oscilatornim variranjem nivoa sile podizanja

N – njutn

Hz – herc

RMSE – koren srednje kvadratne greške

CV_P – koeficijent varijacije sile podizanja

CE – konstantna greška

VE – varijabilna greška

sar. – saradnici

ICC – intraklasni koeficijent korelacije

EHl – Edinburgški upitnik za procenu dominantne ruke (eng. *Edinburgh Handedness Inventory*)

VMA – Vojnomedicinska akademija

AD – analogno-digitalni

SV – srednja vrednost

SD – standardna devijacija

D – rezultat *Šapiro-Vilk testa*

CV – koeficijent varijacije

SEM – standardna greška merenja

ANOVA – Analiza varijanse

p – nivo statističke značajnosti

Mdn – medijana

Int – interval

F – rezultat *Analize varijanse*

IP – interval pouzdanosti

MS – multipla skleroza

PB – Parkinsonovi bolesnici

H&Y – Hoen i Jar (*Hoehn and Yahr*) skala za procenu motorne funkcije

ZO – zdravi ispitanici

η^2 – eksponent Eta

η_p^2 – parcijalni eksponent Eta

t – rezultat t -testa

M-1 – oblast primarne motorne moždane kore

PMv – premotorna ventralna moždana kora

MEP – motorni evocirani potencijal

TMS – transkranijalna magnetna stimulacija

ms – milisekund

rTMS – ponavljana transkranijalna magnetna stimulacija

TBS – *theta burst* transkranijalna magnetna stimulacija

iTBS – intermitenta *theta burst* stimulacija

kTBS – kontinuirana *theta burst* stimulacija

mm – milimetar

P-A 45° – posteriorno-anteriorna orijentacija sa otklonom za 45°

EMG – elektromiografija

APB – *m. abductor policis brevis*

OP – optimalna pozicija

Cz i Fz – oznake *međunarodnog 10-20 sistema* za postavljanje EEG elektroda

PMP – prag motornog podražaja u mirovanju

MSO – maksimalna izlazna snaga stimulatora

μV – mikrovolt

APMP – aktivni prag motornog podražaja

mV – milivolt

PRE – pretest

POST – posttest

D – dominantna ruka

N – nedominantna ruka

r – veličina efekta

χ^2 – rezultat *Fridmanovog testa*

z – rezultat *Vilkoksonovog testa*

IH – interhemisferičan

1. UVOD

Šake gotovo neprestano koristimo u kontaktu sa spoljašnjom sredinom. Njihovo normalno funkcionisanje od izuzetnog je značaja u svakodnevnim aktivnostima, bilo da se radi o najfinijim pokretima kao što je slučaj kad nekog dodirujemo, pišemo, uvlačimo konac u iglu – pa do zadataka koji zahtevaju ispoljavanje veće mišićne sile (držanje teških predmeta, zakucavanje eksera, rad na spravama u sportskoj gimnastici...).

Funkciju šake kod zdravih osoba karakteriše precizna regulacija sile stiska u odnosu na fizičke karakteristike predmeta kojim se rukuje, što je i jedan od najčešće navođenih pokazatelja fine koordinacije šake (Hermsdorfer, Hagl, Nowak, & Marquardt, 2003). Izostanak precizne regulacije sile stiska, najčešće je posledica različitih neuroloških oboljenja i uglavnom se manifestuje nemogućnošću ispoljavanja optimalne sile stiska, kao i njenim neblagovremenim ispoljavanjem.

Procena funkcije šake već dugi niz godina predstavlja sferu interesovanja istraživača i predmet je brojnih istraživanja (Hager-Ross, Cole, & Johansson, 1996; Jaric, Collins, Marwaha, & Russell, 2006; Johansson, 1998; Johansson & Westling, 1984; Macefield & Johansson, 1996; Westling & Johansson, 1984). U kliničkoj praksi mesto su našle kako kvalitativne, tako i kvantitativne metode za procenu funkcije šake, no mehanizmi motorne kontrole šake još uvek nisu u potpunosti rasvetljeni.

1.1. FUNKCIJA ŠAKE

Funkcija šake je pod direktnom kontrolom centralnog nervnog sistema (CNS). Motorni sistem moždane kore obuhvata više areala, među kojima se specifično izdvaja premotorna dorzalna moždana kora (PMd) sa značajnom ulogom u povezivanju senzornih informacija sa motornim radnjama (Rizzolatti & Luppino, 2001), kao i vizuelno vođenim aktivnostima (Rizzolatti, Luppino, & Matelli, 1998).

Veza ovih aktivnosti od posebnog je značaja pri preciznom hvatu šake (Chouinard & Paus, 2006; Wise & Murray, 2000), koji je u svakodnevnom životu nezaobilazan pri podizanju pojedinačnih predmeta.

Da bi rukovanje predmetom bilo moguće, on prvo mora biti uhvaćen – stisnut, kako bi se obezbedilo njegovo držanje, tj. sprečilo klizanje iz šake i ispadanje. Pri tome, jačina stiska zavisi od nekoliko faktora: težine predmeta, materijala od kojeg je napravljen (Johansson & Westling, 1984; Westling & Johansson, 1984), kao i zadatka koji treba izvršiti (Blank, et al., 2001; Flanagan & Wing, 1995; McDonnell, Ridding, Flavel, & Miles, 2005; Zatsiorsky, Gao, & Latash, 2005). Ukoliko je stisak prejak doći će do nepotrebnog zamora ili čak oštećenja predmeta (lomljenja, gužvanja...), a ukoliko je slabiji nego što je potrebno, predmet će iskliznuti iz ruke (Westling & Johansson, 1984). Dva predmeta istog oblika i težine, ukoliko su napravljena od materijala sa različitim koeficijentom trenja, zahtevaće i drugačiji stisak. Stoga, rukovanje glatkim predmetima zahteva jači stisak nego predmetima koji su izrađeni od hrapavijeg materijala (Augurelle, Smith, Lejeune, & Thonnard, 2003).

Silu stiska šake CNS kontroliše tako što preko različitih receptora (vizuelnih, mehanoreceptora, taktilnih receptora) prima informacije o mehaničkim karakteristikama predmeta (Danion, 2007; Johansson & Westling, 1984) kao i promena putanje kretanja, te putem mehanizama zatvorene petlje (eng. *feedback*) (Hager-Ross & Johansson, 1996; Macefield & Johansson, 1996) i mehanizmima otvorene petlje (eng. *feed-forward*) (Johansson & Birznieks, 2004; Johansson & Flanagan, 2009) vrši njenu regulaciju. Ukoliko nervni sistem iz određenih razloga nije u stanju da adekvatno obavlja svoju funkciju, kao što je slučaj kod neuroloških bolesnika, to će se negativno odraziti i na funkciju šake (Hermsdorfer, Hagl, & Nowak, 2004; Krishnan, de Freitas, & Jaric, 2008; Krishnan & Jaric, 2008; Nowak & Hermsdorfer, 2002, 2006; Nowak, Hermsdorfer, & Topka, 2003a; Serrien, Burgunder, & Wiesendanger, 2002; Thonnard, Detrembleur, & Van den Bergh, 1997).

1.1.1. Funkcija šake kod neuroloških bolenika

Funkciju šake neuroloških bolesnika generalno karakteriše loša S - P koordinacija koja se kod najvećeg broja neuroloških oboljenja ogleda u prekomernom stisku šake (S), u odnosu na spoljašnje opterećenje (P).

Dosadašnja istraživanja autora koji su se bavili procenom funkcije šake neuroloških bolesnika pokazala su da Parkinsonovu bolest karakterišu nagli profili S , kašnjenje sa započinjanjem (inicijalizacijom) pokreta, ali su obolele osobe u stanju da ostvare anticipatornu kontrolu S u zavisnosti od karakteristika predmeta i predviđenog zadatka (Nowak & Hermsdorfer, 2006). Kod moždanog udara obolele osobe imaju problem da veličinu S prilagode spoljašnjoj P , te se javlja prekomerni stisak. Pored toga, zabeleženo je i postepeno opadanje korelacije dve sile, kao i povećano kašnjenje u njihovom ispoljavanju što je veći stepen oštećenja. No, osobe su i dalje u stanju da održe anticipatornu kontrolu S u odnosu na P (Hermsdorfer, et al., 2004; Hermsdorfer, et al., 2003).

Slično narušavanje funkcije šake prisutno je i kod bolesnika obolelih od amiotrofične lateralne skleroze (Hermsdorfer, et al., 2004) dok multipla skleroza, pored povišenih vrednosti S u odnosu na P , dovodi do nemogućnosti tačnog izvođenja predviđenog zadatka uz očuvanje uparivanja dve sile, kao i prilagođavanja S promenama P (Krishnan, et al., 2008; Krishnan & Jaric, 2008; Marwaha, Hall, Knight, & Jaric, 2006). Kod fokalne distonije bolest zahvata jedan deo tela i prisutna je uglavnom tokom obavljanja specifičnog zadatka, dok ostale veštine ostaju nenarušene (Fahn, 1988; Lim, Altenmuller, & Bradshaw, 2001; Sheehy, Rothwell, & Marsden, 1988). U slučajevima kada bolest zahvata šaku uglavnom se ispoljava u vidu *grafospazma* (eng. *writer's cramp*) i *grča muzičara* (eng. *musician's cramp*) (Chen & Hallett, 1998; Fahn, 1988), gde se prekomerna S javlja kao posledica narušene anticipatorne kontrole, odnosno narušene senzomotorne interakcije (Abbruzzese & Berardelli, 2003; Bara-Jimenez, Catalan, Hallett, & Gerloff, 1998; Nowak & Hermsdorfer, 2006),

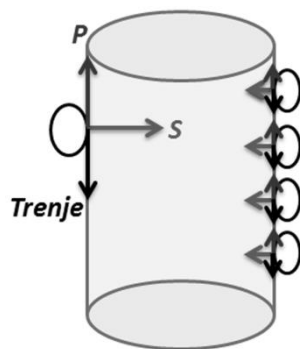
U prethodnom paragrafu pomenuta su samo neka od neuroloških oboljenja. Može se uočiti da je shodno prirodi bolesti, različit način na koji se njeno prisustvo odražava na funkciju šake obolelih. Iz navedenog razloga, razumevanje motorne kontrole šake i evaluacija metode koja će na najjednostavniji i najosetljiviji način biti u stanju da zabeleži poremećaj njene funkcije, od izuzetnog je značaja u ranom dijagnostikovanju neuroloških oboljenja, kako bi se pravovremenom terapijom usporilo napredovanje bolesti, a samim tim oboleloj osobi omogućio kvalitetniji način života.

1.2. METODE ZA PROCENU FUNKCIJE ŠAKE

Procena funkcije šake sa ciljem razumevanja mehanizama motorne kontrole vrši se primenom različitih metoda, koje mogu biti kvalitativne (npr. *Michigan Hand Outcomes Questionnaire*, *Alderson McGall Hand Function Questionnaire*) i kvantitativne (npr. *Nine hole peg test*, *the Jebsen-Taylor Hand Function Test*), a koje su svoju primenu našle u kliničkoj praksi (Bear-Lehman & Abreu, 1989). Iako jednostavni za primenu, pomenuti testovi ne mogu da daju jasan odgovor na to kako CNS kontroliše rad šake, te se nametnula potreba za razvojem i evaluacijom metoda koje bi mogle da pruže preciznije informacije o njenoj neuromišićnoj regulaciji.

Nekoliko decenija unazad primenjenivani su različiti pristupi (kinetički, kinematički, elektromiografski) u pokušaju da se u potpunosti razotkrije mehanizam kojim CNS upravlja šakom. U ovom radu akcenat je stavljen na kinetički pristup koji funkciju šake, pri različitim manipulativnim zadacima, predstavlja jednostavnim mehaničkim modelom koji koristi interakciju dve komponente sile i koeficijent trenja između šake i objekta. Naime, bilo da se predmetima rukuje ili da se koriste kao potpora, na mestu kontakta šake sa površinom predmeta u svakom trenutku ispoljavaju se dve komponente sile – sila stiska (S , u anglosaksonskoj literaturi poznata kao *grip force*) koja je normalna (ortogonalna) na površinu predmeta i sila podizanja (P , eng. *load force*), paralelna (tangencionalna) sa datom

površinom. Pored te dve komponente sile, na mestu kontakta prstiju sa predmetom javlja se i sila trenja, kao posledica sile stiska (**Slika 1**) (Johansson & Westling, 1984; Westling & Johansson, 1984).



Slika 1. Kinetički model držanja predmeta i sile koje tom prilikom deluju. Elipsama su predstavljene jagodice prstiju. P – sila podizanja, S – sila stiska. Strelice označavaju smer delovanja beleženih sila.

Značajne temelje u rasvetljavanju funkcije šake i njenoj kontroli od strane CNS-a primenom kinetičkog pristupa postavili su Vestling (Westling) i Johanson (Johansson). Prošlo je više od tri decenije kako su pomenuti naučnici sprovedi svoja prva istraživanja sa ciljem da kvantitativno procene u kom stepenu se S prilagođava mehaničkim svojstvima predmeta kojima se rukuje. U tu svrhu dizajnirali su merni instrument (Westling & Johansson, 1984) koji se sastojao od vertikalne metalne šipke na kojoj su se nalazila dva paralelno postavljena diska, koja su predstavljala hvatne površine prilikom izvođenja zadatka. Šipka je bila pričvršćena za postolje sa čije se donje strane nalazio nosač tereta koji je bio zaštićen od pogleda ispitanika. Na postolju su se nalazile i dve merne trake koje su beležile vrednosti S i P , dok je vertikalni položaj instrumenta beležen senzorom koji je registrovao svetlosni signal emitovan svetlosnom diodom postavljenom na vrhu instrumenta.

Hvatajući instrument palcem i kažiprstom (tzv. *hvat pincete*, eng. *pinch grip*), ispitanici su imali zadatak da ga podignu oko 2 cm, zadrže u vazduhu 10 ili 15 sekundi (s), a zatim ili vrate na mesto ili lagano odvoje prste dok ga ne ispuste. Osvetljenje u prostoriji bilo je takvo da su ispitanici mogli da pronađu instrument,

ali ne i da odrede strukturu hvatnih površina. Tokom izvođenja eksperimenta nasumično su menjani uslovi, bilo izmenom diskova čija je površina bila prekrivena materijalima različitog koeficijenta trenja (šmirglom, kožom ili svilom), bilo promenom dodatnog opterećenja. Određenom broju ispitanika, pre izvođenja zadataka, anestetizirani su nervi proksimalnih falangi prstiju.

Pored S i P koji su mereni sve vreme eksperimenta, u pokušajima u kojima je od ispitanika traženo da instrument ispuste, merena je i S u trenutku kad instrument počinje da kliza (S_{min}). S_{min} je definisana kao minimalna S neophodna da bi se sprečilo klizanje, a jednaka je odnosu P i statičkog koeficijenta trenja (μ) između kože prstiju i površine predmeta ($S_{min}=P/\mu$). Trenutak kad počinje klizanje određivan je ili pomoću svetlosnog signala, koji je pokazivao vertikalnu poziciju instrumenta, ili iznenadnim opadanjem P . Razliku između ispoljene S i zahtevane S_{min} autori su definisali kao *sigurnosnu marginu* (eng. *safety margin*).

U daljem istraživanju mehanizama kontrole funkcije šake od strane CNS-a, Johanson i Vestling su izvršili modifikaciju mernog instrumenta dodavanjem akcelerometra koji je postavljen na vrh metalne šipke, dok su merne trake zamenjene senzorom sile, smeštenim u međuprostor između diskova (Johansson & Westling, 1984). U svrhu procene vertikalnog položaja instrumenta korišćen je ultrazvučni uređaj čiji se odašiljač nalazio na vrhu instrumenta (iznad akcelerometra), dok je prijemnik bio postavljen na plafon laboratorije.

Eksperiment se sastojao od tri različita zadatka. Prvi zadatak bio je identičan zadatku iz prethodnog eksperimenta (Westling & Johansson, 1984) sa instrukcijom ispitanicima da na kraju odvoje palac i kažiprst, kako bi instrument iskliznuo iz ruke. Struktura hvatne površine menjana je nasumično, dok je opterećenje bilo konstantno. U drugom zadatku od ispitanika je zahtevano da u fazi držanja instrumenta u vazduhu menjaju opterećenje tako što slobodnom rukom spuste loptu na nosač tereta, a nakon 8 s istim putem vrate, ili ceo instrument sa teretom pomere u stranu i spuste. Težina lopte varirala je između 100, 200 i 300 g. Treći zadatak je podrazumevao podizanje instrumenta do određene visine i njegovo zadržavanje u vazduhu. U pojedinim slučajevima instrument je lastišem bio fiksi-

ran za sto pružajući otpor koji je varirao u zavisnosti od vertikalne pozicije instrumenta.

Tokom eksperimenta, pored S i P , procenjivana je i njihova koordinacija na osnovu njihovog međusobnog odnosa (S/P). Tokom izvođenja prvog zadatka, u kome je od ispitanika traženo da polako ispuste instrument, procenjivan je minimalan S/P neophodan da bi se sprečilo klizanje. U radu je taj odnos imenovan kao *odnos klizanja* (eng. *slip ratio*), a uslovljen je μ između kože prstiju i površine predmeta.

Polazeći od pretpostavke da pripremne radnje imaju ulogu u prevenciji klizanja i većih odstupanja položaja, one bi trebalo da budu usklađene sa veličinom opterećenja, odnosno, prilikom programiranja ove radnje u obzir bi trebalo uzeti i impuls sile koji se prenosi na šaku (Johansson & Westling, 1988). Da bi ispitali kako promena P utiče na ispoljavanje S u trenutku kada se predmet drži stacionaran u vazduhu, autori su dizajnirali eksperiment gde su koristeći merni instrument kao u prethodnom istraživanju (Johansson & Westling, 1984) na držač tereta postavili šolju i od ispitanika zahtevali da instrument drže pri tri različita uslova. Prvi zadatak je podrazumevao da u fazi držanja instrumenta u vazduhu, ispitanici slobodnom rukom ispuštaju loptu različitih težina. U drugom je, pri nekim pokušajima, merilac sprečavao da lopta upadne u šolju, dok je u trećem merilac neočekivano ubacivao loptu. Tokom eksperimenta autori su manipulirali težinom lopte, dodatnim opterećenjem na instrumentu, teksturom hvatne površine, kao i visinom sa koje se lopta ispušta, ne menjajući vizuelni izgled mernog instrumenta. U pojedinim pokušajima, kada je ispitanik ispuštao loptu, od njega je zahtevano da drži oči zatvorene kako bi se sprečio uticaj vizuelne informacije. Na određenom broju ispitanika sproveden je i odvojen eksperiment u kom su prilikom izvođenja zadatka, ispitanicima postavljene površinske elektrode na 4 para antagonističkih mišića ruke i šake. Tokom eksperimenta mereni su S , P , vertikalni pomeraj, S/P i *sigurnosna margina*, kao i elektromišićna aktivnost, koja je beležena u odvojenom eksperimentu.

Na osnovama opisanih istraživanja, čiji je zadatak bio podizanje instrumenta i stacionarno zadržavanje u vazduhu, S - P koordinacija procenjivana je i pri dinamičnijim zadacima (Flanagan, Tresilian, & Wing, 1993; Flanagan & Wing, 1993; Zatsiorsky, et al., 2005). Flanagan (Flanagan) i Ving (Wing) sproveli su istraživanje u kom su varijacije u P nastajale kao posledica sile inercije u zavisnosti od izvedenog pokreta (Flanagan & Wing, 1993). Merni instrument je predstavljao cilindričan senzor sile na kome su se nalazile dve čelične pločice koje su predstavljale хватne površine. Centar mase nalazio se u njegovom geometrijskom centru, na sredini rastojanja između prstiju, što je omogućavalo da pod uticajem sila ne dođe do rotiranja instrumenta tokom stabilnog držanja ili pokretanja ruke. Na senzoru se nalazio i akcelerometar koji je merio ubrzanje u pravcu izvođenja pokreta.

Istraživanje se sastojalo od četiri eksperimenta. Držeći instrument palcem i kažiprstom ispitanici su u prvom eksperimentu imali zadatak da ga pomeraju pravolinijski gore-dole, velikom amplitudom. Od njih je zahtevano da pokrete izvode umerenom ili većom brzinom. U drugom eksperimentu zadatak je bio da se ciklus „gore-dole“ izvede dva puta, ležerno, sa zaustavljanjem kretanja nakon prvog ciklusa. Treći je podrazumevao izvođenje pokreta vertikalno gore, prateći zadati nivo maksimalne P , dok su u četvrtom pokreti vršeni pravolinijski levo-desno, umerenom ili većom brzinom. U pojedinim pokušajima pri pomeranju ruke u horizontalnoj ravni, od ispitanika je traženo da sve vreme pokreta S održavaju konstantnom.

Tokom eksperimenta pored S , P , i S/P , praćena je i S - P modulacija, kao i S - P uparivanje. Modulacija S u odnosu na P posmatrana je preko regresione linije dobijene iz S - P dijagrama, pri čemu nagib regresione linije predstavlja *prirast sile* (PRS , eng. *gain*), a odesčak *početni nivo sile* (PNS , eng. *offset*). S - P uparivanje posmatrano je preko kroskorelacionog koeficijenta S i P (r) i vremenskog ispoljavanja jedne sile u odnosu na drugu (*kašnjenje*, eng. *lag*).

1.2.1. Procena funkcije šake metodom po autorima Krišnan i Jarić

U cilju evaluacije metode za ustanovljavanje specifičnih aspekata funkcionalne slabosti kod pacijenata obolelih od multiple skleroze, Krišnan (Krishnan) i Jarić su dizajnirali merni instrument u vidu ručke, čije su hvatne površine bile prekrivene gumom (Krishnan & Jaric, 2008). Ručka je mogla biti fiksirana ili se slobodno pomerati. U sredini instrumenta, između hvatnih površina, nalazio se jednoosni senzor sile koji je beležio S prstiju i palca, dok se ispod ručke nalazio višeosni senzor sile (de Freitas, Krishnan, & Jaric, 2007) koji je beležio P . Na donjem delu instrumenta postojala je mogućnost dodavanja tegova od po 100 g, kako bi se ukupna težina instrumenta mogla prilagoditi svakom ispitaniku ponaosob.

1.2.1.1. Manipulativni zadaci

Tokom izvođenja manipulativnih zadataka ispitanici su udobno sedeli u stolici ispred mernog instrumenta koji je bio rotiran pod uglom od oko 45° u odnosu na frontalnu ravan. Visina stolice bila je podešena tako da pri držanju instrumenta ruka bude u fleksiji u zglobu lakta pod uglom od 90° , pri čemu se nadlaktica nalazila u vertikalnom položaju, a podlaktica u srednjoj pronaciji. Položaj instrumenta omogućavao je ergonomski prirodan hvat i udoban položaj zgloba šake prilikom izvođenja zadatka. Instrument je hvatan jagodicama prstiju, tako što se palac nalazio sa jedne, a ostala četiri prsta sa druge strane ručke.

Procedura je počinjala brisanjem jagodica prstiju alkoholom. Potom su ispitanici dobijali instrukciju da stegnu ručku najviše što mogu, pri čemu je beležena maksimalna sila stiska (S_{max}). S obzirom na činjenicu da su prethodna istraživanja istih autora (Jaric et al., 2005) pokazala da pri prolongiranim zadacima P mora biti manja od 15 % od S_{max} kako ne bi došlo do zamora, procena S_{max} služila je da bi se odredilo maksimalno opterećenje (P_{max}) za svakog ispitanika ponaosob. U svim zadacima P_{max} iznosila je 10 % od S_{max} slabije ruke. Ispitanici su izvodili jedan dinamički (*Zadatak sa podizanjem*, eng. *Lifting task*) i dva statička zadatka (*Zadatak sa zadatim profilom P*, eng. *Ramp and Hold* i *Zadatak sa oscilatornim*

variranjem nivoa P , eng. *Oscillatory task*) koji su izvođeni jednom i drugom rukom ponaosob. Redosled zadataka, kao i izbor ruke bili su nasumični. Tokom eksperimenta ispitanici su bili fokusirani samo na zadatak baziran na P , dok im S nikad nije pominjana.

U *Zadatu sa podizanjem (POD)* na osnovu izračunate P_{max} na ručku se zavrtao teg odgovarajuće težine, kako bi instrument i dodatno opterećenje zajedno odgovarali procenjenoj P_{max} . Ispitanici su dobijali instrukciju da pripreme ruku za hvatanje instrumenta tako što će obaviti prste oko ručke, ali je ne doticati. Na prvi zvučni signal (kompjuterski generisan) hvatali su instrument i podizali ga oko 3 cm, zadržavali u vazduhu do sledećeg zvučnog signala (3 s kasnije), a zatim vraćali ponovo na sto.

Pri izvođenju *Zadatka sa zadatim profilom P (ZP)* instrument je bio fiksiran za sto. Od ispitanika se očekivalo da povlačenjem instrumenta nagore, odgovore na postepeno povećanje, a potom stabilan intenzitet P . Zadati profil P_{max} , kao i trenutnu vrednost P , ispitanici su mogli da prate na monitoru koji se nalazio ispred njih. Profil je imao tri faze: nultu fazu P (1 s), fazu postepenog povećanja P (3 s) i fazu konstantne P . Početak svake faze, kao i kraj poslednje, označavani su kompjuterski generisanim zvučnim signalom.

U *Zadatu sa oscilatornim variranjem nivoa P (OSC)* od ispitanika se očekivalo da odgovore na brze promene P . Ispitanici su dobijali instrukcije da povlačenjem fiksnog instrumenta gore-dole, na monitoru ispisuju P sinusoidu tako da maksimalna i minimalna vrednost P odgovaraju 0 N, kao i određenoj P_{max} . Na monitoru su se nalazile dve paralelne linije koje su predstavljale zadati minimalni i maksimalni nivo P , kao i trenutna vrednost P . Frekvencija oscilatornih variranja (1,33 Hz) bila je zadata metronomom, dok je trajanje zadatka iznosilo 8 s.

1.2.1.2. Varijable za procenu funkcije šake

Merene veličine koje su dobijane tokom izvođenja zadataka podeljene su u dve grupe:

1. varijable zadatka i
2. varijable koordinacije sila.

Varijable zadatka opisivale su sposobnost ispitanika da prati zadati profil P . Uspešnost izvođenja zadatka u fazi stabilnog držanja instrumenta praćena je preko korena srednje kvadratne greške u P (eng. *root mean square error*, RMSE) za ZP , kao i koeficijenta varijacije P (eng. *coefficient of variation*, CV_P) u POD . Sposobnost ispitanika da postigne zadate maksimalne i minimalne vrednosti P u OSC , praćena je preko konstantne greške (eng. *constant error*, CE) i varijabilne greške (eng. *variable error*, VE).

Varijable koordinacije sila predstavljale su merene veličine na osnovu kojih je procenjivana relacija S i P u vremenu. *S-P skaliranje*, koje daje informaciju o veličini S u odnosu na veličinu P , procenjivano je preko S/P , koji je u POD i ZP izračunavan iz faze stabilnog držanja, dok je u OSC izračunavan preko usrednjenih vrednosti S i P . *S-P uparivanje* procenjivano je preko r u POD (Flanagan & Wing, 1997) i r u ostala dva zadatka (Jaric, Knight, Collins, & Marwaha, 2005). Pošto je *kašnjenje* bilo malo i nekonzistentno, izračunavan je Pirsonov koeficijent korelacije (Jaric, et al., 2006; Krishnan, et al., 2008). *S-P modulacija* procenjivana je iz $S-P$ dijagrama faze podizanja u POD i u OSC (de Freitas, et al., 2007; Flanagan & Wing, 1993; Zatsiorsky, et al., 2005). Kao i u prethodnim istraživanjima nagib regresione linije predstavljao je PRS , a odsečak PNS .

1.2.1.3. Nedostaci metode

Kao što je navedeno u opisu instrumenta, merni instrument je bio opremljen sa dva senzora sile. Prvi senzor, koji se nalazio unutar improvizovane ručke, merio je horizontalnu silu S , a drugi, koji je predstavljao vezu između ručke i nepokretnog oslonca, merio je vertikalnu silu P . U prvobitnoj verziji mernog instru-

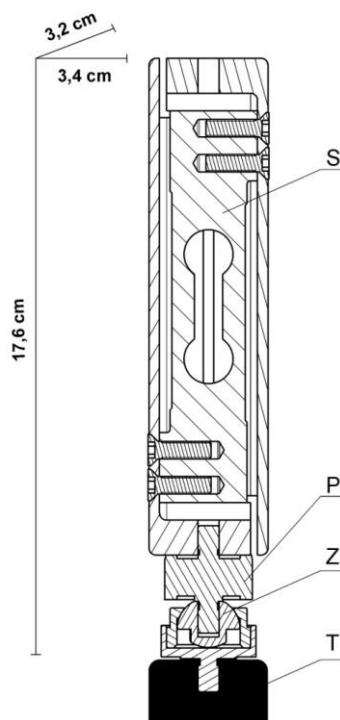
menta i S i P beležene su jednoosnim senzorima sile (Jaric, et al., 2005). No, u slučaju korišćenja fiksiranih jednoosnih senzora sile za procenu P , silom stiska vrši se i blagi bočni pritisak na sondu koja meri P , usled čega se prilikom vertikalnog povlačenja ukupno ostvarena sila razlaže na najmanje dve komponente, što bi moglo da utiče na validnost i pouzdanost prikupljenih podataka. Iz navedenog razloga, u cilju bolje kontrole eksperimentalnih uslova, autori su izvršili modifikaciju instrumenta i u opisanom eksperimentu koristili instrument koji je umesto jednoosnog senzora za beleženje P , bio opremljen višeosnim senzorom sile.

S obzirom na činjenicu da istraživanja procene funkcije šake za krajnji cilj imaju evaluaciju metode koja će ući u svakodnevnu primenu (kako u dijagnostici neuroloških oboljenja, tako i u biomehaničkom ispitivanju zdravih osoba tokom treninga), primena višeosnog senzora sile, koji je i do nekoliko puta skuplji od jednoosnog, predstavlja vidan nedostatak opisane metode.

1.2.2. Predloženo tehničko rešenje opreme za ispitivanje funkcije šake

U cilju prevazilaženja nedostatka metode po autorima Krišnan i Jarić, za potrebe ovog rada dizajnirano je tehničko rešenje mernog instrumenta (Jovanović, Milanović, Pavlović, & Nedeljković, 2013) kojim se problem bočnih pritisaka na senzor sile P rešava montiranjem sfernog zgloba.

Merni instrument (**Slika 2**) se sastoji od ručke u vidu poluge i čeličnog postolja koje se fiksira za sto. Poluga, sa gornjim i donjim poklopcem, predstavlja kućište u kojem je smešten jednoosni senzor sile S (SW-20L, CAS Cor., NY, USA; opseg 200 N). Gornji i donji poklopac su istovetni, a pričvršćeni su pomoću dva zavrtnja za gornji i donji kraj senzora. Na donjem delu ručke fiksiran je jednoosni senzor sile P (LCM300 FUTEK Advanced Sensor Technology, Inc, CA, USA; opseg 450 N). Senzor sile P svojim donjim delom povezan je sa sfernim zglobovom, čime se sila, koja se prilikom povlačenja ručke nagore prenosi na fiksirani senzor sile, uvek projektuje u idealnom – vertikalnom smeru. Preko sfernog zgloba, ručka se može fiksirati za postolje ili povezati sa dodatnim opterećenjem (tegom).



Slika 2. Šematski prikaz tehničkog rešenja ručke mernog instrumenta. S – senzor sile stiska i P – senzor sile podizanja beleže silu stiska i silu podizanja, zasebno; Z – sferni zglobov koji omogućava da se sila koja se tokom povlačenja ručke nagore prenosi na fiksirani senzor sile P uvek projektuje u idealnom, vertikalnom smeru; T – označava dodatno opterećenje (teg) ili, u drugom slučaju, fiksiranje ručke za čelično postolje.

Merenje se ostvaruje specijalnim elektromehaničkim mernim sklopom koji je putem USB porta povezan sa akvizicionim sistemom National Instruments NI-9001 (**Slika 3**).



Slika 3. Izgled sistema na stolu za ispitivanje.

2. PROBLEM, PREDMET I CILJ ISTRAŽIVANJA

Problem istraživanja jeste nedovoljna razvijenost testova za procenu funkcije šake u manipulativnim zadacima.

Predmet istraživanja je procena funkcije šake na osnovu koordinacije sila u manipulativnim zadacima.

Cilj istraživanja jeste evaluacija metode za procenu funkcije šake.

Specifični ciljevi su:

1. Ispitati pouzdanost metode.
2. Ispitati osetljivost metode na razlike u funkciji šake zdravih osoba i neuroloških bolesnika.
3. Ispitati osetljivost metode na efekte različitih intervencija primenom transkranijalne magnetne stimulacije.

Na osnovu ciljeva dizajnirana su tri odvojena eksperimenta:

- EKSPERIMENT 1 – Ispitivanje pouzdanosti metode za procenu funkcije šake.
- EKSPERIMENT 2 – Ispitivanje osetljivosti metode na razlike u funkciji šake zdravih osoba i neuroloških bolesnika.
- EKSPERIMENT 3 – Ispitivanje osetljivosti metode na efekte različitih intervencija primenom transkranijalne magnetne stimulacije.

3. EKSPERIMENT 1 – Ispitivanje pouzdanosti metode za procenu funkcije šake

U eksperimentu *Ispitivanje pouzdanosti metode za procenu funkcije šake* postavljen je sledeći cilj:

Cilj 1: Ispitati pouzdanost metode.

3.1. UVOD

Svakodnevne aktivnosti obiluju rukovanjem predmetima koje zahteva adekvatno hvatanje, tj. preciznu koordinaciju S i spoljašnje P , pri čemu ispoljena S mora biti dovoljna da obezbedi držanje predmeta, ali ne i prejaka, kako ne bi dovela do njegovog oštećenja ili nepotrebnog mišićnog zamora (Westling & Johansson, 1984). Istraživanja su pokazala da kod zdravih osoba prilikom rukovanja predmetima (Flanagan & Wing, 1995; Scholz & Latash, 1998) ili kretanju (Gysin, Kaminski, & Gordon, 2003) postoji fina koordinacija između S i P , te da je uparivanje dve sile stabilno i kontinuirano bez obzira na promene P . Bilo da se radi o dinamičkim zadacima (Blank, et al., 2001; Flanagan & Wing, 1995; Gysin, et al., 2003; Serrien & Wiesendanger, 1999) ili statičkim, u situaciji kada dođe do nagle promene P (Johansson & Westling, 1988), S se konstantno prilagođava promenama P , bez vidnog kašnjenja.

Iako je sproveden veliki broj istraživanja koja su se bavila procenom funkcije šake na osnovu S - P koordinacije u manipulativnim zadacima, ona su se uglavnom bazirala na zadacima koji su izvođeni držanjem mernog instrumenta *hvatom pincete* (Chiu, et al., 2013; Flanagan & Wing, 1993; Westling & Johansson, 1984). No, u svakodnevnom životu, mnogo je veći broj aktivnosti koje zahtevaju upotrebu svih pet prstiju. U literaturi se mogu pronaći podaci o istraživanjima i na tu temu (Blank, et al., 2001; Nowak, Hermsdorfer, Marquardt, & Fuchs, 2002), ali s

obzirom na to da je krajnji cilj svih istraživanja koja se bave procenom funkcije šake evaluacija metode koja bi mogla postati deo standardnih protokola koji se koriste u proceni funkcije šake, mali je broj onih koja su prikazala rezultate pouzdanosti primenjenih metoda. Polazeći od činjenice da je konzistentnost rezultata jedna od osnovnih karakteristika svakog merenja (Morrow, Jackson, Disch, & Mood, 2005), procena pouzdanosti metode spada u imperativ svakog istraživanja.

U istraživanju Jarića i sar. (Jaric, et al., 2005) praćena je relativna pouzdanost dobijenih rezultata preko intraklasnog koeficijenta korelacije (ICC). Dobijeni rezultati ukazuju na umerenu do visoku relativnu pouzdanost za sve praćene varijable. Naime, kada su u pitanju varijable zadatka CE je imala najveću pouzdanost u *POD* (ICC = 0,96) i u *OSC* (ICC = 0,85). Pouzdanost RMSE bila je umerena (ICC = 0,79), dok je pouzdanost VE bila umerena u *POD*, odnosno veoma niska (ICC = 0,22) u *OSC*. Varijable koordinacije sila pokazale su umerenu i visoku pouzdanost. Izuzetak je mala vrednost ICC za *r* u *OSC*. Činjenica da većina ICC-a upućuje na visoku ($0,80 < ICC < 1,00$) ili prihvatljivu ($0,60 < ICC < 0,80$) pouzdanost izvedenih varijabli (Sleivert & Wenger, 1994), autori smatraju da evaluirana metoda i većina izabranih varijabli mogu biti preporučene za buduća istraživanja procene funkcije šake.

3.1.1. Hipoteze

S obzirom na činjenicu da je opšti cilj ovog rada bio evaluacija metode za procenu funkcije šake koja je nastala na bazi istraživanja Jarića i sar. (de Freitas, et al., 2007; Jaric, et al., 2005; Krishnan & Jaric, 2008), cilj ovog istraživanja bio je da se ispita pouzdanost metode, odnosno povezanost varijabli između ponovljenih pokušaja unutar istog merenja, kao i između ponovljenih merenja u različitim danima. Na osnovu cilja postavljene su sledeće hipoteze:

- Hipoteza 1.1: Metoda će pokazati visoku povezanost i odsustvo razlika između ponovljenih pokušaja unutar istog merenja.
- Hipoteza 1.2: Metoda će pokazati visoku povezanost i odsustvo razlika između ponovljenih merenja u različitim danima.

3.2. METODE

3.2.1. Uzorak ispitanika

Uzorak ispitanika činilo je 10 ispitanika (5 muškog i 5 ženskog pola) starosti $31,8 \pm 6,6$ (srednja vrednost [SV] $\pm$ standardna devijacija [SD]) godina, bez prethodnog iskustva u izvođenju testova za procenu funkcije šake. Uslov za učestvovanje u istraživanju bio je da su osobe desnoruke, da nemaju neuroloških poremećaja niti problem sa vidom (osim ukoliko ga ne koriguju nošenjem naočara ili sočiva), da nisu imale skorašnje povrede gornjih ekstremiteta (što bi moglo da se odrazi na izvođenje zadatka) kao i da ne koriste nikakve CNS-aktivne agense. Dominantnost ruke ustanovljena je na osnovu Edinburškog upitnika za procenu dominantne ruke (eng. *Edinburgh Handedness Inventory*, u daljem tekstu EHI) (Oldfield, 1971). Pre testiranja, svakom od ispitanika saopšten je kompletan protokol nakon čega su potpisali pristanak za učestvovanje u istraživanju, prethodno odobren od strane lokalnog Etičkog odbora Vojnomedicinske akademije (VMA). Sve procedure su sprovedene u skladu sa Helsinškom deklaracijom.

3.2.2. Merni instrumenti

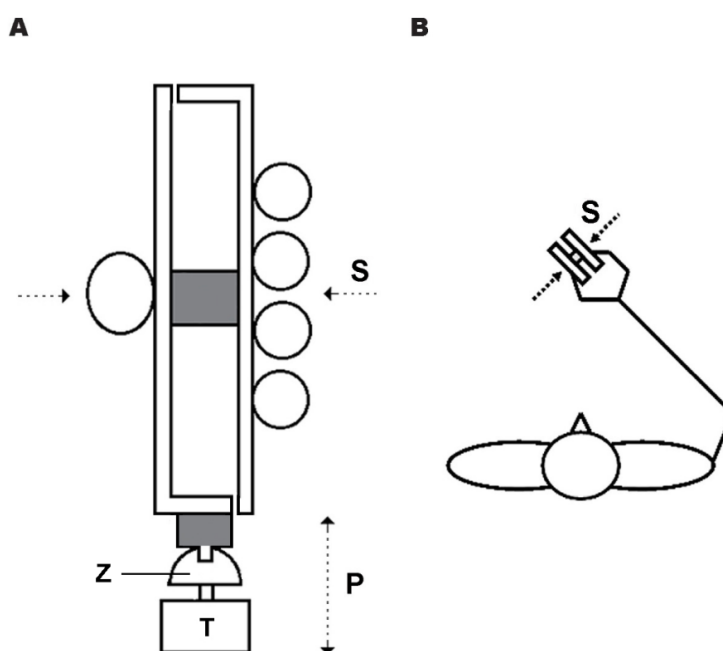
Sva merenja izvršena su predloženim mernim instrumentom za ispitivanje funkcije šake (videti poglavlje *Predloženo tehničko rešenje opreme za ispitivanje funkcije šake*, str. 12). Za potrebe ovog rada hvatne površine ručke bile su presvučene gumom.

3.2.3. Protokol testiranja

Sva merenja u okviru istraživanja realizovana su u Laboratoriji za neinvazivnu stimulaciju mozga Odeljenja za kliničku neurofiziologiju Klinike za neurologiju VMA u Beogradu. Eksperiment je realizovan kroz tri pojedinačne sesije u razmaku od po 7 dana. Na početku prve sesije ispitanici su popunjavali EHI. Tokom

jedne sesije ispitanici su izvodili tri manipulativna zadatka – dva „statička“ (*ZP* i *OSC*) i jedan „dinamički“ (*POD*).

Pre svake sesije od ispitanika je traženo da operu ruke vodom i sapunom, a zatim da ih obrišu papirnim ubrusom. Potom su im jagodice prstiju čišćene alkoholom. Svakom zadatku prethodilo je jasno objašnjenje i demonstracija od strane ispitivača. Na **Slici 4** prikazan je šematski prikaz mernog instrumenta (**Slika 4A**) i horizontalne projekcije tela ispitanika tokom izvođenja zadatka (**Slika 4B**).



Slika 4. [A] Šematski prikaz mernog instrumenta. Krugovima su predstavljene jagodice prstiju ispitanika prilikom hvata ručke. Z – sferni zglobov. T – dodatno opterećenje ili, u drugom slučaju, fiksiranje ručke za čelično postolje. Osenčeni pravougaonici predstavljaju senzore sila koji beleže silu stiska (*S*), normalnu na hvatne površine i silu podizanja (*P*). Strelicama je predstavljen smer beleženih sila. [B] Šematski prikaz horizontalne projekcije tela ispitanika tokom izvođenja zadatka.

Nakon objašnjenja i demonstracije ispitanici su imali tri probna pokušaja u cilju upoznavanja sa zadatkom. Nakon probnih, usledili su eksperimentalni pokušaji. Izbor zadatka, kao i izbor ruke bio je nasumičan. U toku prve sesije ispitanici su izvoditi po četiri eksperimentalna pokušaja, od kojih su poslednja tri uzeta za

dalju analizu. U drugoj i trećoj sesiji izvođena su po dva eksperimentalna pokušaja, od kojih je drugi analiziran. Sva merenja sproveo je jedan iskusni ispitivač.

3.2.4. Procedura testiranja

U okviru eskperimenta ispitanici su izvodili manipulativne zadatke (*Zadatak sa zadatim profilom P – ZP*, *Zadatak sa oscilatornim variranjem nivoa P – OSC* i *Zadatak sa podizanjem – POD*) po metodi autora Krišnan i Jarić (za detaljan opis videti poglavlje *Manipulativni zadaci*, str. 9). Između svakog pokušaja od ispitanika je traženo da skloni prste sa mernog instrumenta kako usled znojenja ne bi došlo do promene μ .

3.2.5. Uzorak varijabli

Pored osnovnih varijabli S i P , u istraživanju su praćene i dve grupe izvedenih varijabli (za opis varijabli videti poglavlje *Varijable za procenu funkcije šake*, str. 11):

- *Varijable zadatka* koje daju informaciju o tome koliko su ispitanici bili uspešni u izvođenju zadatka, odnosno praćenju zadatog P profila. Praćene su preko korena srednje kvadratne greške u P (RMSE), konstantne greške (CE), varijabilne greške (VE) i koeficijenta varijacije P (CV_P).
- *Varijable koordinacije sile* pokazatelji su koordinacije S i P . *S-P skaliranje*, koje daje informaciju o veličini S u odnosu na P , procenjivano je preko odnosa S i P (S/P). Korelacija S i P (r) pokazatelj je *S-P uparivanja*, dok su prirast sile (PRS) i početni nivo sile (PNS) pokazatelji *S-P modulacije*.

3.2.6. Prikupljanje i obrada podataka

Za potrebe prikupljanja i obrade dobijenih podataka korišćena je aplikacija napravljena u LabVIEW programu (National Instruments Corp. Austin, TX; USA). Signali S i P bili su AD konvertovani i snimljeni pri frekvenciji od 200 Hz, a dobijeni zapis je filtriran primenom niskopropusnog Batervort (Butterworth) filtra četvrtog

reda od 10 Hz (Krishnan & Jaric, 2008). U *ZP*, faza postepenog povećanja i konstantna faza, posebno su analizirane. Da bi se izbeglo inicijalno i finalno prilagođavanje, u *OSC* analiziran je samo interval od 5 s. U *POD*, inicijalna faza – faza podizanja (interval počinje kada P dostigne 8 % od P_{max} i završava se dostizanjem P_{max}) i faza konstantne P (interval od 2 s, nakon trenutka od 0,25 s kad P dostigne maksimalnu vrednost), takođe su analizirane odvojeno.

Na osnovu direktno merenih varijabli (S i P) dobijenih pomoću LabVIEW aplikacije, izračunavane su izvedene varijable. U svrhu procene uspešnosti izvođenja zadatka procenjivana je razlika između ostvarene vrednosti P i zadate P . Uspešnost izvođenja *ZP* određivana je preko RMSE, koji je računat iz razlike između ostvarene P i zadatog P profila (Krishnan & Jaric, 2008). U *OSC*, CE je računata kao razlika između maksimalnih i minimalnih vrednosti P i unapred određenog nivoa P , dok VE predstavlja standardnu devijaciju maksimalnih i minimalnih vrednosti P . Uspešnost izvođenja *POD* procenjivana je preko CV_P između ostvarene i zadate vrednosti P . Varijable koordinacije sila računate su iz relacije S i P . Pre statističke analize r je transformisan Z transformacijom.

Podaci dobijeni merenjem analizirani su posebno za svaki od tri eksperimentalna zadatka, za svaku varijablu posebno. U svrhu procene eventualnih razlika između dominantne i nedominantne ruke analizirani su usrednjeni rezultati tri pokušaja iz prve sesije. U svrhu procene pouzdanosti metode da zabeleži razlike između uzastopnih pokušaja unutar istog merenja analizirana su tri uzastopna pokušaja iz prve sesije. Procena pouzdanosti metode da zabeleži razlike između ponovljenih merenja vršena je analizom drugih pokušaja iz prve, druge i treće sesije.

3.2.7. Statistička analiza

Osnovni deskriptivni pokazatelji (srednja vrednost [SV] i standardna devijacija [SD]) izračunavani su za sve varijable.

Procena normalnosti raspodele rezultata rađena je primenom Šapiro-Vilk (Shapiro-Wilk) testa. Na osnovu dobijenih rezultata, varijabla RMSE logaritamski je transformisana. Isti postupak nije bio moguć za varijablu *PNS*, usled velikog broja rezultata koji su bili blizu nule. Normalnost raspodele nije bila zadovoljena ni za varijablu CV_P za dominantnu ruku, čiji je rezultat Šapiro-Vilk testa za drugi pokušaj u prvoj sesiji i nakon transformacije ostao ispod graničnog nivoa značajnosti ($D_{(10)} = 0,81, p < 0,05$). Pošto se rezultati neparametrijske statistike za navedene varijable (*PNS* i CV_P), nisu razlikovali od rezultata dobijenih parametrijskim testovima, u radu su prikazani rezultati dobijeni parametrijskom statističkom procedurom.

U cilju ispitivanja potencijalnih razlika između dominantne i nedominantne ruke, primenjen je *t*-test za zavisne uzorke. Kako nisu zabeležene razlike između ruku, ni za jednu od praćenih varijabli, rezultati za obe ruke su usrednjeni i sprovedene su dalje statističke procedure.

Za procenu pouzdanosti rezultata dobijenih uzastopnim merenjima korišćen je ICC za dva uzastopna merenja (Hopkins, 2000). Apsolutna pouzdanost procenjivana je preko koeficijenta varijacije (CV) i standardne greške merenja (eng. *standard error of measurement*, SEM) (Hopkins, 2000).

Za utvrđivanje eventualnih razlika između ponovljenih pokušaja unutar istog merenja, kao i ponovljenih merenja u različitim danima primenjena je jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) za ponovljena merenja. U slučaju značajnosti glavnog faktora, rađen je post hoc test sa Bonferonijevim (Bonferroni) prilagođavanjem.

Prag značajnosti statističkih analiza bio je na nivou poverenja $p = 0,05$. Statistički testovi računati su korišćenjem SPSS 20.0 softvera (SPSS Inc, Chicago, IL) i Office Exel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, WA).

3.3. REZULTATI

T-testom za zavisne uzorke procenjivano je eventualno prisustvo razlika između zavisnih varijabli između dominantne i nedominantne ruke (**Tabela 1**). Utvrđeno je odsustvo razlika između ruku po svim praćenim varijablama (*t* vrednosti su bile u opsegu od -2,21 do 1,36, $p > 0,05$). Shodno tome, rezultati za obe ruke su usrednjeni i sprovedene su dalje statističke procedure.

Tabela 1. Osnovni deskriptivni pokazatelji ($SV \pm SD$, osim za *r*, koja je prikazana kao medijana i interval) i rezultati poređenja zavisnih varijabli između dominantne i nedominantne ruke po zadacima.

		D	N		
		($SV \pm SD$)	($SV \pm SD$)	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>ZP</i>	RMSE	$3,7 \pm 1,2$	$3,3 \pm 1,4$	1,36	0,207
	<i>S/P</i>	$0,99 \pm 0,10$	$0,95 \pm 0,16$	0,82	0,436
	<i>r</i>	0,995 (0,989-0,997)	0,995 (0,980-0,998)	0,32	0,756
<i>OSC</i>	CE	$-0,43 \pm 3,19$	$-0,50 \pm 3,55$	0,17	0,872
	VE	$7,35 \pm 1,71$	$6,23 \pm 1,57$	1,20	0,263
	<i>S/P</i>	$0,96 \pm 0,15$	$0,98 \pm 0,18$	-0,59	0,571
	<i>r</i>	0,982 (0,975-0,992)	0,989 (0,976-0,992)	-2,21	0,055
	<i>PRS</i>	$1,09 \pm 0,16$	$1,06 \pm 0,13$	0,96	0,363
	<i>PNS</i>	$-0,25 \pm 0,70$	$-0,08 \pm 0,14$	-1,05	0,320
<i>POD</i>	CV_P	$0,88 \pm 0,15$	$0,83 \pm 0,16$	1,05	0,323
	<i>S/P</i>	$1,04 \pm 0,17$	$1,05 \pm 0,13$	-0,20	0,846

ZP – zadatak sa zadatim profilom *P*; *OSC* – zadatak sa oscilatornim variranjem nivoa *P*; *POD* – zadatak sa podizanjem; RMSE – koren srednje kvadratne greške u *P*; *S/P* – odnos sile stiska (*S*) i sile podizanja (*P*); *r* – koeficijent korelacije *S* i *P*, prikazan kao medijana i interval; CE – konstantna greška; VE – varijabilna greška; *PRS* – prirast sile; *PNS* – početni nivo sile; CV_P – koeficijent varijacije *P*; D – dominantna ruka; N – nedominantna ruka; SV – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; *t* – rezultat *t*-testa; *p* – nivo značajnosti.

Osnovni deskriptivni pokazatelji ($SV \pm SD$ za sve varijable osim za *r*, koja je prikazana kao medijana [Mdn] i interval [Int]), kao i podaci o pouzdanosti zavisnih varijabli između uzastopnih ponavljanja unutar jedne sesije, prikazani su po zadacima u tabelama 2, 3 i 4. U **Tabeli 2** prikazani su pokazatelji pouzdanosti zavisnih varijabli između uzastopnih ponavljanja u *ZP*. Dobijeni rezultati ukazuju na

visoku relativnu ($ICC < 0,80$) pouzdanost svih varijabli (kako varijable zadatka, tako i varijabli koordinacije sila). Apsolutna pouzdanost procenjivana preko SEM bila je zadovoljavajuća za sve varijable i kretala se u opsegu od 0,06 do 0,42. Koeficijent varijacije (CV), kao indikator ponovljivosti rezultata bio je zadovoljavajući za varijable koordinacije sila, dok je za RMSE (varijablu zadatka) zabeležena nešto veća vrednost ($CV = 12,22 \%$). Između uzastopnih ponavljanja u *ZP* nije ustanovljeno prisustvo razlika ni za jednu zavisnu varijablu (F vrednosti su bile u opsegu od 0,15 do 0,96, $p > 0,05$).

Pokazatelji pouzdanosti zavisnih varijabli između ponovljenih merenja u *OSC* prikazani su u **Tabeli 3**. Zabeležene su vrednosti koje ukazuju na visoku relativnu pouzdanost svih varijabli ($ICC < 0,80$), osim za varijablu koordinacije sila *r*, za koju je relativna pouzdanost bila umerena ($ICC = 0,69$). Ponovljivost rezultata, takođe je bila zadovoljavajuća za većinu praćenih varijabli. Vrednosti CV nalazile su se u opsegu od 0,40 do 1,70 %, za sve varijable osim za *VE* ($CV = 11,00 \%$), dok su vrednosti SEM bile u opsegu od 0,19 do 0,57. Između uzastopnih ponavljanja nisu zabeležene razlike ni za jednu zavisnu varijablu (F vrednosti su bile u opsegu od 0,14, do 1,82, $p > 0,05$).

Tabela 4 prikazuje pokazatelje pouzdanosti zavisnih varijabli između ponovljenih merenja u *POD*. Pokazatelji pouzdanosti ukazuju na umerenu relativnu pouzdanost za varijablu zadatka CV_P ($ICC = 0,62$), kao i nešto veće vrednosti pokazatelja apsolutne pouzdanosti ($CV = 14,60 \%$ i $SEM = 0,63$), dok su za varijablu koordinacije sila *S/P* zabeležene vrednosti koje ukazuju na visoku relativnu i zadovoljavajuću apsolutnu pouzdanost. Između rezultata dobijenih uzastopnim ponavljanjima u *POD* nisu zabeležene razlike, kako za varijablu zadatka (CV_P), tako ni za varijablu koordinacije sila (*S/P*).

Tabela 2. Osnovni deskriptivni pokazatelji i podaci o pouzdanosti zavisnih varijabli između uzastopnih pokušaja u *Zadatku sa zadatim profilom P*.

	Sesija 1			<i>F</i>	CV %	SEM	ICC	IP 95 %
	1 (SV ± SD)	2 (SV ± SD)	3 (SV ± SD)					
RMSE	3,6 ± 1,6	3,8 ± 1,7	3,8 ± 1,5	0,83	12,22	0,33	0,90	0,79-0,95
<i>S/P</i>	0,97 ± 0,16	1,01 ± 0,19	1,01 ± 0,21	0,96	6,53	0,06	0,90	0,79-0,95
<i>r</i>	0,995 (0,987-0,997)	0,995 (0,985-0,997)	0,995 (0,988-0,997)	0,15	0,10	0,42	0,84	0,67-0,92

RMSE – koren srednje kvadratne greške u *P*; *S/P* – odnos sile stiska (*S*) i sile podizanja (*P*); *r* – koeficijent korelacije *S* i *P*, prikazan kao medijana i interval; SV – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; *F* – ANOVA; CV – koeficijent varijacije; SEM – standardna greška merenja; ICC – intraklasni koeficijent korelacije; IP – interval pouzdanosti.

Tabela 3. Osnovni deskriptivni pokazatelji i podaci o pouzdanosti zavisnih varijabli između uzastopnih pokušaja u *Zadatku sa oscilatornim variranjem nivoa P*.

	Sesija 1			<i>F</i>	CV %	SEM	ICC	IP 95 %
	1 (SV ± SD)	2 (SV ± SD)	3 (SV ± SD)					
CE	-1,30 ± 3,21	-1,63 ± 4,40	-1,72 ± 4,73	0,14	1,70	0,40	0,85	0,70-0,93
VE	7,45 ± 1,34	7,27 ± 1,64	7,78 ± 2,30	0,78	11,00	0,45	0,81	0,61-0,91
<i>S/P</i>	1,06 ± 0,20	1,03 ± 0,18	1,04 ± 0,18	1,82	3,50	0,20	0,96	0,92-0,98
<i>r</i>	0,988 (0,970-0,994)	0,985 (0,975-0,994)	0,985 (0,970-0,991)	0,67	0,40	0,57	0,69	0,40-0,85
<i>PRS</i>	1,10 ± 0,21	1,12 ± 0,19	1,08 ± 0,19	1,11	4,40	0,23	0,95	0,89-0,98
<i>PNS</i>	-0,13 ± 0,64	-0,14 ± 0,58	-0,08 ± 0,53	0,73	1,20	0,19	0,97	0,92-0,98

CE – konstantna greška; VE – varijabilna greška; *S/P* – odnos sile stiska (*S*) i sile podizanja (*P*); *r* – koeficijent korelacije *S* i *P*, prikazan kao medijana i interval; *PRS* – prirast sile; *PNS* – početni nivo sile; SV – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; *F* – ANOVA; CV – koeficijent varijacije; SEM – standardna greška merenja; ICC – intraklasni koeficijent korelacije; IP – interval pouzdanosti.

Tabela 4. Osnovni deskriptivni pokazatelji i podaci o pouzdanosti zavisnih varijabli između uzastopnih pokušaja u *Zadatku sa podizanjem*.

	Sesija 1							
	1 (SV ± SD)	2 (SV ± SD)	3 (SV ± SD)		CV %	SEM	ICC	IP 95 %
CV_P	0,85 ± 0,15	0,87 ± 0,16	0,95 ± 0,25	1,80	14,60	0,63	0,62	0,29-0,81
S/P	1,04 ± 0,22	1,02 ± 0,20	1,06 ± 0,19	1,38	5,40	0,29	0,93	0,84-0,97

CV_P – koeficijent varijacije P ; S/P – odnos sile stiska (S) i sile podizanja (P); SV – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; F – ANOVA; CV – koeficijent varijacije; SEM – standardna greška merenja; ICC – intraklasni koeficijent korelacije; IP – interval pouzdanosti.

U tabelama 5, 6 i 7 prikazani su osnovni deskriptivni pokazatelji ($SV \pm SD$ za sve varijable osim za r , koja je kao i u prethodnom tekstu prikazana kao Mdn i Int) i podaci o pouzdanosti zavisnih varijabli između ponovljenih merenja u različitim danima.

Tabela 5 pokazuje pokazatelje pouzdanosti zavisnih varijabli između ponovljenih merenja u *ZP*. Dobijeni rezultati ukazuju na generalno malu do umerenu relativnu pouzdanost za sve praćene varijable, kao i zadovoljavajuću apsolutnu pouzdanost za varijable koordinacije sila, dok je za varijablu zadatka RMSE ponovljivost rezultata procenjivana preko CV bila niska ($CV = 30,89\%$). Između ponovljenih merenja nisu zabeležene razlike ni za jednu zavisnu varijablu (F vrednosti su bile u opsegu od 0,50 za r , do 2,99 za RMSE, $p > 0,05$).

U **Tabeli 6** prikazani su pokazatelji pouzdanosti zavisnih varijabli između ponovljenih merenja u *OSC*. Za varijablu zadatka CE zabeležena je visoka relativna i zadovoljavajuća apsolutna pouzdanost, dok je za VE relativna pouzdanost bila niska ($ICC = 0,45$), kao i ponovljivost rezultata ($CV = 17,40\%$; $SEM = 0,76$). Generalno posmatrano, varijable koordinacije sila pokazale su umerenu do visoku relativnu i zadovoljavajuću apsolutnu pouzdanost, osim r , za koju su zabeležene vrednosti koje ukazuju, kako na nisku relativnu ($ICC = 0,32$), tako i na nisku apsolutnu pouzdanost procenjivanu preko SEM (0,83). Između rezultata ponovljenih merenja značajnost razlika zabeležena je za varijablu VE ($F_{(2,18)} = 3,88$, $p < 0,05$, $\eta_p^2 = 0,30$) između prvog i trećeg merenja.

Pokazatelji pouzdanosti zavisnih varijabli između ponovljenih merenja u različitim danima u *POD*, prikazani su u **Tabeli 7**. Varijabla zadatka (CV_P), kao i varijabla koordinacije sila (S/P), pokazale su generalno malu relativnu pouzdanost ($ICC > 0,60$), dok je ponovljivost rezultata bila zadovoljavajuća za S/P i nešto niža za CV_P (12,90 %). Između rezultata ponovljenih merenja u *POD*, nije zabeleženo prisustvo razlika.

Tabela 5. Osnovni deskriptivni pokazatelji i podaci o pouzdanosti zavisnih varijabli između uzastopnih merenja u *Zadatku sa zadatim profilom P*.

	Sesija 1	Sesija 2	Sesija 3					
	1	2	3					
	(SV ± SD)	(SV ± SD)	(SV ± SD)	<i>F</i>	CV %	SEM	ICC	IP 95 %
RMSE	3,6 ± 1,6	3,5 ± 1,4	2,7 ± 0,8	2,99	30,89	0,78	0,41	-0,01-0,68
<i>S/P</i>	0,97 ± 0,16	0,98 ± 0,11	0,94 ± 0,09	1,05	9,05	0,65	0,60	0,26-0,80
<i>r</i>	0,995 (0,987-0,997)	0,995 (0,990-0,998)	0,995 (0,968-0,998)	0,50	0,40	0,75	0,45	0,05-0,71

RMSE – koren srednje kvadratne greške u *P*; *S/P* – odnos sile stiska (*S*) i sile podizanja (*P*); *r* – koeficijent korelacije *S* i *P*, prikazan kao medijana i interval; SV – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; *F* – ANOVA; CV – koeficijent varijacije; SEM – standardna greška merenja; ICC – intraklasni koeficijent korelacije; IP – interval pouzdanosti.

Tabela 6. Osnovni deskriptivni pokazatelji i podaci o pouzdanosti zavisnih varijabli između uzastopnih merenja u *Zadatku sa oscilatornim variranjem nivoa P*.

	Sesija 1	Sesija 2	Sesija 3					
	1	2	3					
	(SV ± SD)	(SV ± SD)	(SV ± SD)	<i>F</i>	CV %	SEM	ICC	IP 95 %
CE	-1,30 ± 3,21	-1,31 ± 3,36	0,15 ± 4,10	1,96	1,70	0,47	0,80	0,58-0,90
VE	7,45 ± 1,34	7,21 ± 1,92	6,28 ± 0,97 ¹	3,88*	17,40	0,76	0,45	0,04-0,71
<i>S/P</i>	1,06 ± 0,20	1,03 ± 0,15	1,04 ± 0,11	0,49	9,20	0,61	0,65	0,33-0,82
<i>r</i>	0,988 (0,970-0,994)	0,989 (0,980-0,993)	0,987 (0,970-0,994)	0,06	0,60	0,83	0,32	-0,11-0,63
<i>PRS</i>	1,10 ± 0,21	1,08 ± 0,11	1,06 ± 0,10	0,32	7,90	0,54	0,72	0,46-0,86
<i>PNS</i>	-0,13 ± 0,64	-0,17 ± 0,43	-0,25 ± 0,53	1,26	1,90	0,32	0,96	0,80-0,96

CE – konstantna greška; VE – varijabilna greška; *S/P* – odnos sile stiska (*S*) i sile podizanja (*P*); *r* – koeficijent korelacije *S* i *P*, prikazan kao medijana i interval; *PRS* – prirast sile; *PNS* – početni nivo sile; SV – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; *F* – ANOVA; CV – koeficijent varijacije; SEM – standardna greška merenja; ICC intraklasni koeficijent korelacije; IP – interval pouzdanosti.

* – razlike između ponovljenih merenja značajne na nivou $p < 0,05$

Tabela 7. Osnovni deskriptivni pokazatelji i podaci o pouzdanosti zavisnih varijabli između uzastopnih merenja u *Zadatku sa podizanjem*.

	Sesija 1	Sesija 2	Sesija 3					
	1	2	3					
	(SV ± SD)	(SV ± SD)	(SV ± SD)	<i>F</i>	CV %	SEM	ICC	IP 95 %
CV_P	0,85 ± 0,15	0,88 ± 0,14	0,85 ± 0,14	0,17	12,90	0,69	0,55	0,18-0,77
S/P	1,04 ± 0,22	1,06 ± 0,09	1,05 ± 0,13	0,19	9,80	0,67	0,57	0,21-0,78

CV_P – koeficijent varijacije P ; S/P – odnos sile stiska (S) i sile podizanja (P); SV – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; F – ANOVA; CV – koeficijent varijacije; SEM – standardna greška merenja; ICC – intraklasni koeficijent korelacije; IP – interval pouzdanosti.

3.4. DISKUSIJA

Cilj EKSPERIMENTA 1 bio je da se ispita pouzdanost predložene metode za procenu funkcije šake, odnosno povezanost varijabli između ponovljenih pokušaja unutar istog merenja, kao i povezanost varijabli između ponovljenih merenja u različitim danima.

U Uvodu ovog eksperimenta navedeno je da je krajnji cilj istraživanja koja se bave procenom funkcije šake, pored boljeg razumevanja mehanizama koji njom upravljaju i evaluacija metode koja bi svoju primenu mogla naći u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Shodno tome, jedan od glavnih imperativa svake metode jeste njena pouzdanost, a dužnost istraživača jesta da je proveriti i prikaže dobijene nalaze (Zaki, Bulgiba, Nordin, & Azina Ismail, 2013).

No, u praksi to često nije slučaj. U svom preglednom radu, razmatrajući studije koje su se bavile pouzdanošću medicinskih instrumenata u kojima su proučene kontinuirane varijable (radovi objavljeni u periodu od 2007. do 2009. godine) Zaki i sar. (Zaki, et al., 2013), pored toga što su naišli na veliki broj studija koje nisu prikazale rezultate vezano za pouzdanost metode, ustanovili su da je u velikom procentu (19 %) primenjena neadekvatna statistička procedura za procenu pouzdanosti i tamo gde su ti rezultati prikazani. Prema navedenim autorima, to može značiti da se u kliničkoj praksi trenutno koristi oprema čija je pouzdanost diskutabilna, što bi potencijalno moglo uticati na rezultat lečenja i kvalitet nege bolesnika, a u najgorem slučaju biti opasno po život lečene osobe. U studijama u kojima je primenjena adekvatna statistička procedura, najviše je onih koje su pouzdanost procenjivale preko intraklasnog koeficijenta korelacije (ICC), ali je samo 7 % njih prikazalo i interval pouzdanosti (IP), bez kojeg interpretacija rezultata ne može biti kompletna. Nakon ICC-a, sledeći pokazatelj pouzdanosti po učestalosti u opserviranim studijama bila je razlika u srednjim vrednostima između ponovljenih merenja, što prema navedenim autorima (pozivajući se na Brutona i sar., 2000) ne predstavlja najbolji izbor pokazatelja pouzdanosti, kao ni Blandov i Altmanov metod (eng. *Bland-Altman limits of agreement*), u čemu su se složili sa Hopkinsom (2000).

Sa sličnim problemom suočio se i autor ove doktorake disertacije pregledom literature vezane za istraživanja procene funkcije šake. Naime, i pored velikog broja istraživanja koja su se bavila procenom funkcije šake na osnovu koordinacije sila u manipulativnim zadacima, mali je broj onih koja su prikazala rezultate pouzdanosti predložene metode. Shodno tome dalji tekst će se bazirati na analizi dobijenih rezultata u EKSPERIMENTU 1 i poređenju tih nalaza sa nalazima koje su dobili Jarić i sar. (Jaric, et al., 2005) u istraživanju sprovedenom po sličnoj metodologiji.

Prema Hopkinsu (Hopkins, 2000), koji za izbor pokazatelja relativne pouzdanosti prednost daje ICC-u, u odnosu na koeficijent korelacije, dobri pokazatelji apsolutne pouzdanosti su standardna greške merenja (SEM), koeficijenta varijacije (CV) i razlike u srednjim vrednostima između ponovljenih merenja. Kad se radi o poređenju srednjih vrednosti kao pokazatelju pouzdanosti, Hopkins naglašava da se ono može koristiti u eksperimentima u kojima je efekat učenja (vežbanja) mali ili da se ispitanicima omogući dovoljan broj ponavljanja u cilju upoznavanja sa zadatkom, kako bi se osiguralo da promene u srednjim vrednostima između ponovljenih merenja u što manjoj meri budu posledica učenja. Prema mišljenju Krišnan i Jarića (Krishnan & Jaric, 2008) „statički“ zadaci, koji su primenjeni i ovom eksperimentu, ispitanicima su bili teži za razumevanje. Shodno tome, polazeći od činjenice da su svi ispitanici imali isti broj pokušaja u cilju upoznavanja sa zadatkom, a da postoji mogućnost da je pojedinim osobama potrebno više uvežbavanja kako bi se smanjio efekat učenja na rezultate ponovljenih merenja, u ovom istraživanju su za pokazatelje apsolutne pouzdanosti odabrani standardna greška merenja (SEM) i koeficijent varijacije (CV). Za procenu relativne pouzdanosti prihvaćena je preporuka Hopkinsa (Hopkins, 2000) i izračunavan ICC.

Generalni nalaz EKSPERIMENTA 1 jeste da je pouzdanost metode (kako relativna, tako i apsolutna) zadovoljavajuća. Bolja povezanost varijabli zabeležena je između ponovljenih pokušaja unutar istog merenja, gde su zabeležene vrednosti koje ukazuju na visoku relativnu pouzdanost većine varijabli, osim za koeficijent korelacije (r) u *Zadatku sa oscilatornim variranjem nivoa P (OSC)* i koeficijent varijacije P (CV_P) u *Zadatku sa podizanjem (POD)*, za koje je zabeležena umerena rela-

tivna pouzdanost, što je donekle u skladu sa nalazima Jarića i sar. (Jaric, et al., 2005), kod kojih je većina varijabli pokazala umerenu do visoku relativnu pouzdanost, ali su zabeležene i niske vrednosti ICC-a za varijabilnu grešku (VE) i r u *OSC*. No, treba naglasiti da su Jarić i sar. procenu pouzdanosti metode vršili pri zadacima koji su izvođeni bimanuelno, što bi mogao da bude jedan od razloga za dobijanje takvih nalaza, te se shodno tome ne može sa sigurnošću dati prednost metodi evaluiranoj u ovom radu.

Ponovljivost rezultata između ponovljenih merenja unutar jednog dana (koju Jarić i sar. nisu procenjivali), procenjivana preko CV, bila je zadovoljavajuća za varijable koordinacije sila, dok je za varijable zadatka bila nešto niža, izuzev za konstantnu grešku (CE) u *OSC*, za koju je bila zadovoljavajuća. Drugi pokazatelj apsolutne pouzdanosti – SEM, bila je zadovoljavajuća za sve praćene varijable.

Između ponovljenih merenja u različitim danima zabeležene su vrednosti koje generalno ukazuju na nešto nižu povezanost varijabli u odnosu na njihovu povezanost pri ponovljenim merenjima unutar jednog dana. Zabeležene su vrednosti koje ukazuju na nisku do visoku relativnu pouzdanost. Varijable zadatka pokazale su nisku relativnu pouzdanost u *Zadatku sa zadatim profilom P (ZP)* i *POD*, kao i u *OSC* za VE, za koju su zabeležene i razlike između 1. i 3. merenja, dok je za CE povezanost varijabli bila visoka. Za varijable koordinacije sila visoka povezanost zabeležena je za početni nivo sile (*PNS*), umerena za prirast sile (*PRS*) i odnos sile stiska (*S*) i sile podizanja (*P*) – S/P u *ZP* i *OSC*, dok je u *POD* za S/P zabeležena niska relativna pouzdanost, kao i za r u sva tri eksperimentalna zadatka.

Slično pokazateljima relativne pouzdanosti, ponovljivost rezultata između ponovljenih merenja u različitim danima, takođe je bila nešto niža u odnosu na ponovljivost rezultata između ponovljenih merenja u istom danu. Pokazatelj uspešnosti izvođenja *ZP* (koren srednje kvadratne greške u *P*, RMSE) pokazao je nisku apsolutnu pouzdanost procenjivanu preko CV, dok su pokazatelji uspešnosti izvođenja *POD* (CV_P) i *OSC* (procenjivani preko VE) pokazali ponovljivost rezultata nešto iznad granice prihvatljivosti, dok je za CE ponovljivost rezultata bila zadovoljavajuća. Apsolutna pouzdanost procenjivana preko SEM uglavnom je bila zadovo-

ljavajuća za sve zavisne varijable. Treba naglasiti da su dobijene vrednosti SEM bile u skladu sa vrednostima dobijenim procenom relativne pouzdanosti. Za varijable koje su pokazale visoku relativnu pouzdanost, vrednosti SEM bile su niske i obrnuto.

Shodno dobijenim nalazima, može se izvesti generalni zaključak da je predložena metoda dovoljno pouzdana da bi mogla biti preporučena za dalja istraživanja funkcije šake, s naglaskom da se od tri manipulativna zadatka za buduća istraživanja prednost daje *OSC*, u odnosu na *ZP* i *POD*, kako sa aspekta varijabli zadatka, tako i sa aspekta varijabli koordinacije sila.

4. EKSPERIMENT 2 – Ispitivanje osetljivosti metode na beleženje razlika u funkciji šake zdravih osoba i neuroloških bolesnika.

U eksperimentu *Ispitivanje osetljivosti metode na beleženje razlika u funkciji šake zdravih osoba i neuroloških bolesnika* postavljen je sledeći cilj:

Cilj 2: Ispitati osetljivost metode na beleženje razlika u funkciji šake zdravih osoba i neuroloških bolesnika.

4.1. UVOD

Većina dnevnih aktivnosti koje podrazumevaju rukovanje predmetima zahteva finu koordinaciju između sile stiska (S) i spoljašnje sile P (Flanagan & Wing, 1995; Scholz & Latash, 1998). Međutim, odnos ove dve sile menja se sa starenjem, tako da je za decu karakteristična istaknuta faza kašnjenja i relativno nizak nivo koordinacije (Blank, et al., 2001), dok je kod starijih osoba stisak jači, duži i sa većim variranjima (Gilles & Wing, 2003; Kinoshita & Francis, 1996). Veličina odnosa između S i P u velikoj meri zavisi i od stanja neuroloških funkcija, pa je tako kod neuroloških bolesnika prisutno izrazito narušavanje koordinacije S i P , koje karakteriše ispoljavanje prekomerne S (Nowak & Hermsdorfer, 2002; Rost, Nowak, Timmann, & Hermsdorfer, 2005; Serrien & Wiesendanger, 1999) i neusklađenost promena S u odnosu na spoljašnje opterećenje (Fellows, Noth, & Schwarz, 1998; Gordon, Forssberg, Johansson, Eliasson, & Westling, 1992; Nowak, et al., 2002; Nowak, Hermsdorfer, & Topka, 2003b).

Poznato je da neurološka oboljenja mogu da dovedu do izrazitih poremećaja manipulativnih sposobnosti, stoga procena funkcije šake zauzima značajno mesto u dijagnostici neuroloških bolesnika. U standardnoj kliničkoj praksi primenjuju se različiti kvalitativni testovi koji mogu biti u vidu skale procene izvođenja

zadatka (npr. *Grip Ability Test*, *Sequential Occupational Dexterity Assessment* – SODA) ili upitnika u vidu samoizveštaja (npr. *Michigan Hand Outcomes Questionnaire* – MHQ, *Alderson McGall Hand Function Questionnaire*, *Disabilities of Arm, Shoulder and Hand* – DASH), ali se njihova objektivnost često dovodi u pitanje (de Freitas, 2007). Pored toga, za procenu funkcije šake različitih populacija često se koristi niz kvantitativnih testova (npr. *the Jebsen Hand Function Test*, *the Minnesota Rate of Manipulation Test*, *the Purdue Pegboard test*, *the Crawford Small Parts Dexterity Test*, *the Bennett Hand-Tool Dexterity Test*), međutim njihovi rezultati se ne mogu generalizovati na populaciju bolesnika pošto je većina normativnih podataka dobijena na osnovu testiranja opšte populacije (Bear-Lehman & Abreu, 1989). I pored visoke test-retest pouzdanosti ovih testova, kao i očigledne i sadržajne validnosti, diskutabilna je njihova ekološka validnost, odnosno koliko ovi testovi procenjuju funkciju šake na pravi način (npr. kod *Jebsen Hand Function Test*, glavni prediktor funkcije šake je izmereno vreme).

S obzirom na činjenicu da funkcija šake zavisi od koordinacije *S* i *P*, koja je visoko kontrolisana od strane CNS-a, nameće se zaključak da većina kliničkih testova (pošto se zasnivaju ili na subjektivnoj proceni merioca ili izvršavanju jednostavnih zadataka za određeno vreme), nisu dovoljno validni instrumenti za procenu funkcije šake (Bear-Lehman & Abreu, 1989; Krishnan & Jaric, 2008). Iz tog razloga praćenje koordinacije sila koja karakteriše manipulativne aktivnosti zdravih osoba, mogla bi da pruži mogućnost ne samo za razumevanje određenih aspekata narušavanja funkcije šake kod različitih neuroloških oboljenja, već i za konstruisanje kvantitativnih kliničkih testova za procenu funkcije šake (Krishnan & Jaric, 2008). Pored *S-P* koordinacije, za preciznu manipulaciju neophodan je i tačan vremenski obrazac *P* tako da bi tačnost vršenja zadatka (praćenje zadanog *P* profila) mogla da otkrije efekte dominantnosti ruke, kao i razliku između funkcije šake zdravih osoba i neuroloških bolesnika (de Freitas, et al., 2007; Ferrand & Jaric, 2006; Krishnan, et al., 2008; Marwaha, et al., 2006).

Procenjujući konkurentsku validnost zavisnih varijabli u manipulativnim zadacima (RMSE, CE, VE, CV_P , S/P , r , *Kašnjenje*, *PNS* i *PRS*) u odnosu na tri klinička testa za procenu funkcije šake (*Expanded Disability Status Scale* – EDSS, *the 9-hole*

peg i *Jebsen-Taylor test*) kod bolesnika obolelih od multiple skleroze (MS), Krišnan i Jarić (Krishnan & Jaric, 2008) su dobili rezultate koji ukazuju na slabu i nekonzistentnu povezanost zavisnih varijabli i kliničkih tekstova. Zabeleženo je postojanje samo dve značajne korelacije. *S/P* odnos u *Zadatku sa podizanjem*, pozitivno je korelirao sa sva tri klinička testa. Autori veruju da je relativno slaba povezanost kinetičkih varijabli sa kliničkim testovima ograničenog značaja, da je teško poverovati da bi vremenski ograničene akcije, koje se procenjuju u kliničkim testovima, mogle biti više značajne u proceni funkcije šake od kinetičkih varijabli.

Pored validnosti, Krišnan i Jarić procenjivali su i osetljivost metode u beleženju razlika u funkciji šake između zdravih osoba i MS bolesnika. Rezultati su pokazali da između ove dve grupe ispitanika postoje razlike i po pitanju tačnosti izvođenja zadatka i po pitanju *S-P* koordinacije. Bolesnici nisu bili u stanju da dosledno prate zadati profil *P*, kao ni da na adekvatan način prilagode *S* promena *P*, što je u skladu sa prethodnim istraživanjima sprovedenim na drugim neurološkim bolesnicima (Ingvarsson, Gordon, & Forssberg, 1997; Nowak & Hermsdorfer, 2002; Nowak, et al., 2003a; Serrien, et al., 2002; Thonnard, et al., 1997).

4.1.1. Hipoteza

Nakon pregleda literature i sagledavanja rezultata prethodnih istraživanja postavljen je cilj EKSPERIMENTA 2 – da se ispita osetljivost predložene metode na beleženje razlika u funkciji šake zdravih osoba i neuroloških bolesnika. Na osnovu cilja postavljena je sledeća hipoteza:

- Hipoteza 2: Na osnovu koordinacije sila u manipulativnim zadacima, metoda će zabeležiti razlike u funkciji šake između bolesnika obolelih od Parkinsonove bolesti i zdravih osoba.

4.2. METODE

4.2.1. Uzorak ispitanika

U EKSPERIMENT 2 bile su uključene dve grupe ispitanika: eksperimentalna i kontrolna grupa. Eksperimentalnu grupu (PB) činilo je 10 osoba muškog pola (starosti $69,3 \pm 6,0$ godina) obolelih od Parkinsonove bolesti [3. stadijum bolesti po skali Hoen i Jar (*Hoehn and Yahr*, u daljem tekstu H&Y)] koji su redovno uzimali *levodopa* terapiju prepisanu od strane neurologa, dok je kontrolnu grupu (ZO) činio isti broj zdravih ispitanika (7 muškog i 3 ženskog pola) koji su po godinama starosti odgovarali ispitanicima u eksperimentalnoj grupi ($69,1 \pm 7,9$ godina). Svi ispitanici su bili bez prethodnog iskustva u izvođenju testova za procenu funkcije šake. Pre testiranja svakom od ispitanika saopšten je kompletan protokol, nakon čega su potpisali pristanak za učestovanje u istraživanju, prethodno odobren od strane lokalnog Etičkog odbora VMA. Sve procedure su sprovedene u skladu sa Helsinškom deklaracijom.

4.2.2. Merni instrumenti

Za procenu motorne funkcije PB korišćena je skala H&Y (Hoehn & Yahr, 1967), dok je za procenu funkcije šake u manipulativnim zadacima za obe grupe ispitanika korišćen merni instrument kao u EKSPERIMENTU 1.

4.2.3. Protokol testiranja

Sva merenja u okviru ovog istraživanja, kao i u EKSPERIMENTU 1, realizovana su u Laboratoriji za neinvazivnu stimulaciju mozga Odeljenja za kliničku neurofiziologiju Klinike za neurologiju VMA u Beogradu. Eksperiment se sastojao od jedne sesije tokom koje su ispitanici izvodili manipulativne zadatke kao u prethodnom eksperimentu, levom i desnom rukom posebno (za detaljan opis protokola videti poglavlje *Protokol testiranja*, str. 17). Svakom zadatku prethodilo je jasno objašnjenje i demonstracija od strane ispitivača, a ispitanici su potom imali tri probna

pokušaja u cilju upoznavanja sa zadatkom. Nakon probnih, sledila su dva eksperimentalna pokušaja, od kojih je drugi analiziran. Procena motorne funkcije PB (H&Y) rađena je od strane istog neurofiziologa, dok je sva merenja kinetičkih varijabli sproveo jedan isti, iskusni ispitivač.

4.2.4. Procedura testiranja

U okviru eksperimenta ispitanici su izvoditi manipulativne zadatke kao u EKSPERIMENTU 1: *Zadatak sa zadatim profilom P (ZP)*, *Zadatak sa oscilatornim variranjem nivoa P (OSC)* i *Zadatak sa podizanjem (POD)*. Za detaljan opis videti poglavlja *Manipulativni zadaci*, str. 9 i *Procedura testiranja*, str. 19.

4.2.5. Uzorak varijabli

Pored osnovnih varijabli sile stiska (S) i sile podizanja (P), kao i u EKSPERIMENTU 1, u istraživanju su praćene i dve grupe izvedenih varijabli: *varijable zadatka* (koren srednje kvadratne greška u P – RMSE, koeficijent varijacije P – CV_P , konstantna greška – CE i varijabilna greška – VE) i *varijable koordinacije sile* (odnos S i P – S/P , korelacija S i P – r , prirast sile – PRS i početni nivo sile – PNS). Za detaljan opis varijabli videti poglavlja *Varijable za procenu funkcije šake* na str. 11 i *Uzorak varijabli*, str. 19.

4.2.6. Prikupljanje i obrada podataka

Postupak prikupljanja i obrade dobijenih podataka bio je identičan postupku u EKSPERIMENTU 1 (videti poglavlje *Prikupljanje i obrada podataka*, str. 19). Drugi pokušaji za svaki od tri eksperimentalna zadatka, za svaku ruku posebno – analizirani su odvojeno. Pre primene statističkih procedura r je transformisan Z transformacijom.

4.2.7. Statistička analiza

Osnovni deskriptivni pokazatelji ($SV \pm SD$) izračunavani su za sve varijable.

Procena normalnosti raspodele rezultata rađena je primenom Šapiro-Vilk testa. Shodno dobijenim rezultatima, CV_P i PRS logaritamski su transformisane. Isti postupak nije bio moguć za PNS usled velikog broja rezultata blizu nule, no s obzirom na to da su neparametrijskim testovima ustanovljeni isti nalazi po pitanju efekta grupe PNS je, takođe, analizirana parametrijskom tehnikom.

Za ispitivanje razlika između ruku (leva nasuprot desnoj, kod ZO i više obolela nasuprot manje oboleloj, kod PB) korišćen je t -test za zavisne uzorke. Kako nisu zabeležene razlike između ruku, ni za jednu od dve grupe ispitanika, rezultati za obe ruke su usrednjeni, za svaku grupu posebno i sprovedene su dalje statističke procedure.

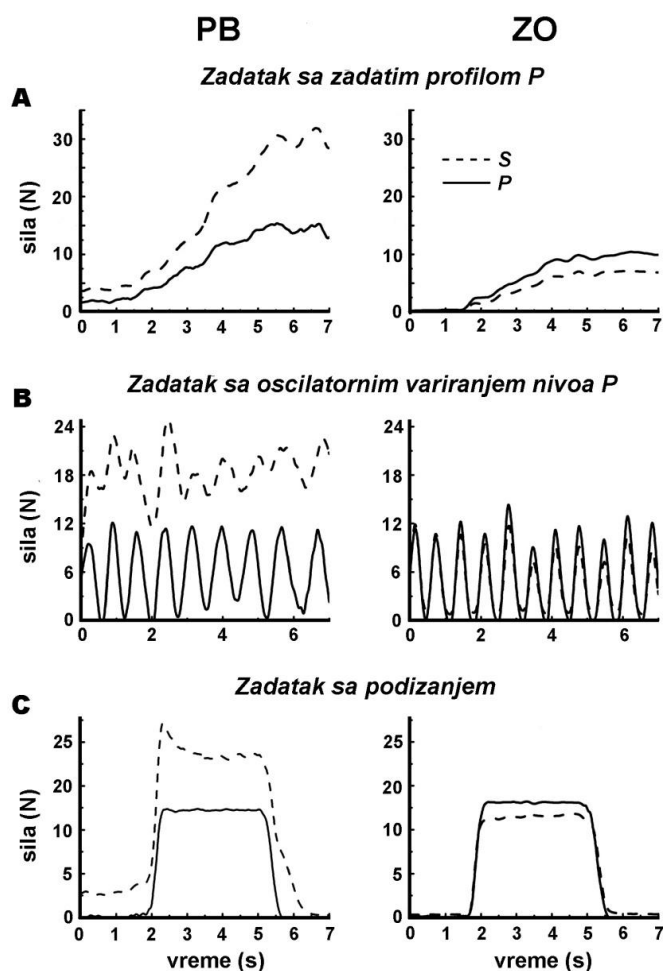
Osetljivost metode za beleženje razlika u funkciji šake između PB i ZO za varijable zadatka, kao i za PRS i PNS procenjivana je primenom t -testa za nezavisne uzorke. U slučaju značajnosti razlika izračunavana je veličina efekta *eksponent Eta* (η^2). Za tumačenje veličine efekta korišćene su smernice po Koenu (Cohen, 1988), gde su vrednosti 0,01, smatrane za mali efekat, 0,06 – umereni i 0,14 – veliki efekat (Pallant, 2011).

Za ispitivanje osetljivosti metode na beleženje razlika između dve grupe ispitanika, kao i razlika između zadataka za varijablu S/P , primenjena je dvostruka mešovita ANOVA (2×3) sa faktorima „ispitanici“ (PB i ZO) i „zadatak“ (ZP , OSC i POD), a za varijablu r dvostruka mešovita ANOVA (2×2 , faktori: ispitanici [PB i ZO] x zadatak [ZP i OSC]). U slučaju značajnosti glavnog faktora i postojanja interakcije između faktora, primenjen je post hoc test sa Bonferonijevim prilagođavanjem. Veličina efekta procenjivana je preko *parcijalnog eksponenta Eta* (η_p^2). Prema Koenu (1988), vrednosti η_p^2 od 0,01, 0,06 i 0,14, smatrane su kao mali, umereni i veliki efekat (Pallant, 2011).

Prag značajnosti statističkih analiza bio je na nivou poverenja $p = 0,05$. Statistički testovi računati su korišćenjem SPSS 20.0 softvera (SPSS Inc, Chicago, IL) i Office Exel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, WA).

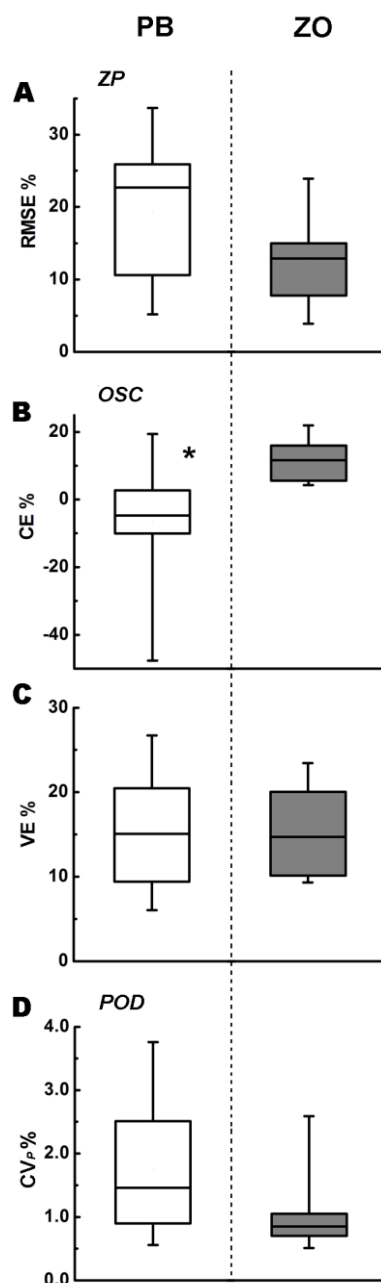
4.3. REZULATATI

Na Slici 5 predstavljeni su profili sila S i P u tri različita manipulativna zadatka, na primeru jednog tipičnog ispitanika obolelog od Parkinsonove bolesti (PB) – levi panel slike i jednog zdravog ispitanika (ZO) – desni panel slike. Na osnovu prikazanih profila može se uočiti da je u sva tri zadatka, kod PB prisutno povećano skaliranje S . Postizanje maksimalnih i minimalnih vrednosti P od strane PB u *OSC*, takođe je bilo vidno varijabilno. Modulacija S u odnosu na promene P bila je slabija kod PB, što bi moglo biti posledica relativno malog *PRS* i velikog *PNS*, kao i niske korelacije između S i P .



Slika 5. Sila stiska (S) i sila podizanja (P) ispoljene nasuprot mernom instrumentu, jednog tipičnog Parkinsonovog bolesnika (PB) i jednog zdravog ispitanika (ZO) u Zadatku sa zadatim profilom P [A], Zadatku sa oscilatornim variranjem nivoa P [B] i Zadatku sa podizanjem [C].

Na **Slici 6** prikazani su osnovni deskriptivni pokazatelji (mediana [Mdn] i interval [Int]) za varijable zadatka, usrednjeni za sve ispitanike po grupama (PB i ZO).



Slika 6. Osnovni deskriptivni pokazatelji za varijable zadatka osoba obolelih od Parkinsonove bolesti (PB) i zdravih ispitanika (ZO). RMSE – koren srednje kvadratne greške u *P*, CE – konstantna greška, VE – varijabilna greška, CV_P – koeficijent varijacije *P*, ZP – Zadatok sa zadatim profilom *P*, OSC – Zadatok sa oscilatornim variranjem nivoa *P* i POD – Zadatok sa podizanjem. Pravougaoni dijagrami predstavljaju interkvartilni raspon, dok središnja linija predstavlja medijanu.

* – razlike između PB i ZO značajne na nivou $p < 0,05$

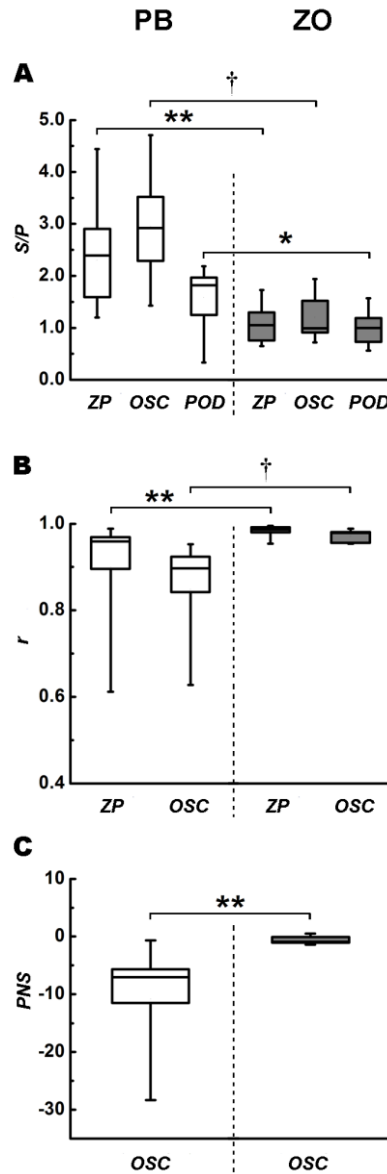
T-testom za nezavisne uzorke nisu zabeležene razlike između PB i ZO po pitanju uspešnosti izvođenja *ZP* (**Slika 6A**) procenjivne preko RMSE ($t_{(18)} = 1.90$, $p > 0,05$) i *POD* (**Slika 6D**), procenjivane preko CV_P ($t_{(18)} = 2,057$, $p > 0,05$). U *OSC* (**Slika 6B i C**) CE je bila veća kod PB nego kod ZO ($t_{(18)} = -2,90$, $p < 0,05$) uz veliku razliku ($\eta^2 = 0,32$), dok kod VE nisu zabeležene razlike između ispitivanih grupa ($t_{(18)} = -0,35$, $p > 0,05$).

Slika 7 prikazuje osnovne deskriptivne pokazatelje (Mdn i Int) varijabli koordinacije *S* i *P*, usrednjene za sve ispitanike po grupama (PB i ZO). Dvostruka mešovita ANOVA primenjena na varijablu *S/P* (**Slika 7A**) zabeležila je značajan efekat faktora „ispitanici“ ($F_{(1,18)} = 21,36$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,94$) i faktora „zadatak“ ($F_{(2,36)} = 8,93$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,33$), kao i prisustvo interakcije između ova dva faktora ($F_{(2,36)} = 5,05$, $p < 0,05$, $\eta_p^2 = 0,20$). Može se uočiti da je efekat oba faktora veliki, kao i njihova interakcija.

Post hoc test sa Bonferonijevim prilagođavanjem za faktor „ispitanici“ pokazao je da postoje razlike između PB i ZO na nivou značajnosti $p < 0,001$ u vidu lošijeg *S-P skaliranja* za PB. Za faktor „zadatak“, naknadnim poređenjem ustanovljeno je prisustvo razlika između *ZP* i *POD* ($p < 0,05$), kao i između *OSC* i *POD* ($p < 0,01$). Rezultati PB bili su značajno lošiji od rezultata ZO u sva tri eksperimentalna zadatka (*ZP*, $p < 0,01$; *OSC*, $p < 0,001$; *POD*, $p < 0,05$). Za PB zabeležene su razlike između *ZP* i *POD* ($p < 0,01$) i *OSC* i *POD* ($p < 0,001$) sa velikim efektom $\eta_p^2 = 0,66$, dok za ZO nije ustanovljeno prisustvo razlika između zadataka po pitanju varijable *S/P*.

Osnovni deskriptivni pokazatelji (Mdn i Int) za varijablu *r*, usrednjeni za sve ispitanike po grupama, prikazani su na **Slici 7B**. Rezultati dvostruke mešovite ANOVE, primenjene na *Z*-transformisanim vrednostima, pokazali su značajan efekat faktora „ispitanici“ ($F_{(1,18)} = 38,14$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,98$), kao i faktora „zadatak“ ($F_{(1,18)} = 21,25$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,54$). Prisustvo interakcije faktora nije zabeleženo ($F_{(1,18)} = 1,09$, $p > 0,05$, $\eta_p^2 = 0,57$). Naknadnim poređenjem sa Bonferonijevim prilagođavanjem utvrđeno je prisustvo razlika između PB i ZO ($p < 0,001$) u vidu

lošijeg S - P uparivanja za PB, dok je za faktor „zadatak“ zabeleženo prisustvo razlika između ZP i OSC ($p < 0,001$).



Slika 7. Osnovni deskriptivni pokazatelji za varijable koordinacije sila osoba obolelih od Parkinsonove bolesti (PB) i zdravih ispitanika (ZO) u *Zadatku sa zadatim profilom P (ZP)*, *Zadatku sa oscilatornim variranjem nivoa P (OSC)* i *Zadatku sa podizanjem (POD)*. S/P – odnos sile stiska (S) i sile podizanja (P), r – koeficijent korelacije S i P i PNS – početni nivo sile. Pravougaoni dijagrami predstavlja interkvartilni raspon, dok središnja linija predstavlja medijanu. * – razlike između PB i ZO značajne na nivou $p < 0,05$, ** – razlike između PB i ZO značajne na nivou $p < 0,01$, † – razlike između PB i ZO značajne na nivou $p < 0,001$.

Procenjujući *S-P modulaciju* u *OSC* nisu zabeležene razlike između dve ispitivane grupe (PB i ZO) za varijablu *PRS* ($t_{(18)} = -0,09$, $p > 0,05$), dok su za *PNS* (**Slika 7C**), PB pokazali značajno lošije rezultate u odnosu na ZO ($t_{(18)} = -3,64$, $p < 0,01$) sa velikom razlikom ($\eta^2 = 0,42$).

4.4. DISKUSIJA

Cilj EKSPERIMENTA 2 bio je da se ispita osetljivost predložene metode na beleženje razlika u funkciji šake između bolesnika obolelih od Parkinsonove bolesti (PB) i zdravih osoba (ZO). U tu svrhu praćene su zavisne varijable koje su davale informaciju o uspešnosti ispitanika da dosledno izvrše zadatak, kao i koordinisanosti sile stiska (*S*) i sile podizanja (*P*) u tri različita manipulativna zadatka.

Glavni nalaz ovog istraživanja je taj, da je metoda uspela da zabeleži narušenu funkciju šake kod PB jednim delom po pitanju varijabli zadatka i u velikoj meri po pitanju varijabli koordinacije sila. Dalji tekst uglavnom će biti usmeren na poređenje tih nalaza sa nalazima istraživanja autora Krišnan i Jarić (Krishnan & Jaric, 2008) i nalaza drugih autora koji su se bavili procenom funkcije šake kod PB, kao i važnosti dobijenih nalaza za razumevanje mehanizama funkcije šake PB i neuroloških bolesnika, uopšte.

Parkinsonova bolest je neurološko oboljenje koje se u svojoj ranoj fazi manifestuje unilateralno, a kako bolest napreduje prelazi u bilateralnu zahvaćenost (Hoehn & Yahr, 1967). Ovim istraživanjem nije ustanovljena razlika u funkciji šake između više i slabije zahvaćene ruke, što bi se moglo objasniti činjenicom da su u istraživanje bili uključeni PB kod kojih je kliničkom skalom za procenu motorne funkcije (H&Y) ustanovljen 3. stadijum bolesti, koji podrazumeva bilateralnu zahvaćenost.

Za razliku od MS, koja je bila u fokusu interesovanja autora Krišnan i Jarić (Krishnan & Jaric, 2008), po pitanju uspešnosti izvođenja zadataka PB se nisu razlikovali od ZO u *Zadatku sa zadatim profilom P (ZP)* i *Zadatku sa podizanjem (POD)*.

Značajno lošije izvođenje PB su pokazali samo u *Zadatku sa oscilatornim variranjem nivoa P (OSC)*, gde su pravili veću grešku u praćenju zadatog *P* profila (dostizanje zadatih maksimalnih i minimalnih vrednosti *P*). Dobijeni nalazi upućuju na zaključak da je kod PB narušena funkcija šake pri brzim promenama smera kretanja. S obzirom na to da je u ovom istraživanju frekvencija oscilatornih variranja bila zadata metronomom i konstantna, u cilju provere ovakvog nalaza u nekom od budućih istraživanja mogao bi se dizajnirati eksperiment u kom bi ispitanici ispisi-vali sinusoidu bez zadate frekvencije, kao i pri različitim frekvencijama. Na taj način bi se moglo proceniti koliko brzina promene pravca kretanja utiče na tačnost vršenja zadatka kod PB. Takođe treba naglasiti, da su prethodna istraživanja pokazala da PB kasne sa inicijalizacijom pokreta, a da spoljašnje navođenje (verbalno, od strane ispitivača ili neki zvučni stimulus, npr.) poboljšavaju bradikiniziju (sporost pokreta) (Majsak, Kaminski, Gentile, & Flanagan, 1998; Marsden, 1989; Nowak, et al., 2006). S obzirom na to da su u ovom istraživanju u svim zadacima korišćeni kompjuterski generisani zvučni signali (pri prelasku iz faze u fazu u *ZP* i *POD*, kao i pri promeni pravca kretanja u *OSC*), shodno nalazima prethodnih istraživanja, može se pretpostaviti da bi to mogao biti jedan od razloga koji je uticao na uspešnost izvođenja zadataka PB i izostanak većih razlika u funkciji šake između PB i ZO.

Procenom varijabli koordinacije *S* i *P* ustanovljeno je da je kod PB narušeno *S-P skaliranje*, što je zabeleženo u sva tri zadatka. Naime, PB su ispoljavali značajno veću *S* u odnosu na ZO, što je u skladu sa nalazima prethodnih istraživanja (Fellows & Noth, 2004; Fellows, et al., 1998; Gordon & Reilmann, 1999; Nowak & Hermsdorfer, 2006). Treba istaći da su prethodna istraživanja pokazala da postoji uticaj *levodopa* terapije na povećanje *S* (Fellows & Noth, 2004; Gordon & Reilmann, 1999; Wenzelburger, Zhang, Poepping, et al., 2002; Wenzelburger, Zhang, Pohle, et al., 2002), a s obzirom na to da su PB, uključeni u ovo istraživanje, bili pod redovnom terapijom, na osnovu dobijenog nalaza ne može se sa sigurnošću izvesti generalni zaključak da se prekomerna *S* kod PB javlja kao posledica bolesti. No, kao što je navedeno na početku ovog poglavlja, cilj ovog istraživanja bio je da se ispita osetljivost metode na beleženje razlika između PB i ZO. Imajući u vidu da su svi PB

imali isti stadijum bolesti i da su bili približno istih godina, uzorak se može smatrati homogenim, a dobijeni nalazi relevantnim u smislu procene osetljivosti metode da zabeleži razlike između PB i ZO. Predmet nekog od budućih istraživanja mogao bi biti uticaj terapije na koordinaciju *S* i *P* i shodno tome procena osetljivosti metode da zabeleži razlike između ispitanika koji nisu pod terapijom i onih koji je redovno koriste.

Za razliku od nalaza prethodnih istraživanja po kojima Parkinsonovu bolest ne karakteriše narušeno *S-P uparivanje* i *S-P modulacija* (Fellows & Noth, 2004; Fellows, et al., 1998; Marsden, 1989; Nowak & Hermsdorfer, 2002; Wenzelburger, et al., 2003) rezultati EKSPERIMENTA 2 ukazuju na značajnu narušenost *S-P uparivanja* i *modulacije* kod PB i to sa velikom razlikom u odnosu na ZO. Moguće objašnjenje ovakvog nalaza može se naći u izboru zadataka koji angažuju u većoj meri proksimalnu muskulaturu ruke, nego što je to slučaj u navedenim istraživanjima, u kojima su zadaci izvođeni držanjem mernog instrumenta palcem i kažiprstom, samimim tim angažujući distalnu muskulaturu.

Pored navedenih nalaza, od značaja za ovaj rad jeste i prisustvo interakcije između ispitivanih grupa i zadataka korišćenih u istraživanju za varijablu *S/P*, što daje prednost ovoj metodi u odnosu na metodu po autorima Krišnan i Jarić. Naime, Krišnan i Jarić u svom istraživanju sprovedenom po sličnoj metodologiji, u okviru rezultata nisu dobili nalaze koji bi izvdajili bilo koji od ova tri zadatka kao najpogodniji za dalju procenu funkcije šake neuroloških bolesnika. Na osnovu ukupnih rezultata i lične procene, preporuka navedenih autora jeste da je *POD*, zbog svoje jednostavnosti izvođenja najpogodniji za primenu u budućim testiranjima. Između statičkih zadataka, prednost su dali *ZP* u odnosu na *OSC*, smatrajući ga jednostavnijim i lakše razumljivijim za ispitanike (Krishnan & Jaric, 2008).

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da za procenu funkcije šake ZO izbor zadatka nije bitan, dok su za PB značajno veći efekti zabeleženi pri *ZP* i *OSC* u odnosu na *POD*. Između dva statička zadatka, nije zabeležen značajan efekat, no pri procenjivanju razlika između PB i ZO, kao i unutar PB grupe veće razlike dobijene su u *OSC*. Takođe, procenjujući varijable zadatka, u *ZP* nisu zabeležene razlike

između dve grupe ispitanika, dok je u *OSC* zabeleženo lošije izvođenje za PB, sa velikim efektom. Uzimajući u obzir da kod ZO nisu zabeležene razlike između zadataka, a da su PB ispitanici očuvane mentalne funkcije i po godinama identični ZO, preporuka zadatka koji bi trebalo biti korišćen u budućim istraživanja procene funkcije šake neuroloških bolesnika, na osnovu nalaza dobijenih ovim istraživanjem, jeste *OSC*.

Pored navedenog, među varijablama koodrinacije sila, *S/P* se pokazala najosetljivijom na beleženje razlika, te se može smatrati najadekvatnijom za procenu funkcije šake, što je u skladu sa nalazima autora Krišnan i Jarić (Krishnan & Jaric, 2008).

Naposletku, s obzirom na to da je jedan od krajnjih ciljeva istraživanja koja se bave procenom funkcije šake praćenjem kinetičkih varijabli evaluacija metode koja bi ušla u svakodnevnu kliničku praksu, ona mora biti jednostavna, kao i da kompletna procedura traje što kraće. U tu svrhu treba istaći da su nalazi ovog istraživanja dobijeni samo jednim pokušajem, dok su u istraživanju drugih autora dobijeni na usrednjenim vrednostima više uzastopnih pokušaja, što bi moglo da predstavlja još jednu prednost predložene metode u odnosu na dosadašnje.

5. EKSPERIMENT 3 – Ispitivanje osetljivosti metode na efekte različitih intervencija primenom transkranijalne magnetne stimulacije

U eksperimentu *Ispitivanje osetljivosti metode na efekte različitih intervencija primenom transkranijalne magnetne stimulacije* postavljen je sledeći cilj:

Cilj 3: Ispitati osetljivost metode na efekte različitih intervencija primenom transkranijalne magnetne stimulacije.

5.1. UVOD

Razvoj vešte i precizne tehnike hvata predstavlja jednu od ključnih evolucionarnih prednosti ljudskih bića u odnosu na primata (Whishaw & Karl, 2014). Uzimajući u obzir značaj preciznog hvatanja predmeta u svakodnevnom životu proučavanje mehanizama zaslužnih za precizan hvat predstavlja sferu interesovanja mnogih istraživača od samog nastanka neuronauka (Napier, 1960). U više navrata je napomenuto da je kontrola funkcije šake pod direktnom kontrolom centralnog nervnog sistema (CNS). CNS predstavlja složeni sistem za koji se pretpostavljalo da nakon perioda maturacije ima minimalne mogućnosti funkcionalnog i morfološkog preoblikovanja (Ilic & Ilic, 2012). Međutim, istraživanja na životinjama, gde su primenjivane metode invazivne mikrostimulacije i mapiranja moždane kore (*korteksa*), donela su nova saznanja po kojima se na nivou moždane kore, u interakciji sa spoljašnjom sredinom, dešava plastična reorganizacija, kako na nivou reprezentacionih mapa, tako i u aktivnosti manjih grupa neurona ili pojedinačnih sinapsi. Danas se kortikalni plasticitet definiše kao niz adaptivnih promena funkcionalnih ili morfoloških svojstava moždane kore u procesima interakcije sa spoljašnjom sredinom i/ili nakon patoloških procesa i oštećenja mozga.

Nervni sistem na osnovu mehaničkih karakteristika predmeta (njegove težine i strukture materijala od kojeg je napravljen), vrši prilagođavanje S u odnosu na spoljašnju P (Danion, 2007; Johansson & Westling, 1984), u vidu optimalnog skaliranja S , uparivanja ove dve sile i njihove modulacije. Činjenica da između S i P nema vidnog kašnjenja, potvrđuje da je CNS, na osnovu senzornih informacija o karakteristikama predmeta i zadatka koji treba izvršiti, u stanju da predvidi varijacije P i pre nego što se započne sa rukovanjem određenim predmetom. Međutim, pored aferentnih mehanizama motorne kontrole, precizna modulacija S u odnosu na P obezbeđuje se aktivacijom primarnih i ne-primarnih motornih polja moždane kore. Dok primarna motorna kora (M-1) i njena glavna projekcija – kortikospinalni trakt predstavljaju neurološku osnovu za dominantnost ruke (šake), ne-primarna motorna polja (premotorno, suplementarno i cingularno motorno polje) uključujući i delove frontalnog režnja, imaju ulogu u modulaciji eferentne aktivnosti M-1 na nivou kičmene moždine (Geyer, Matelli, Luppino, & Zilles, 2000).

Suprotno ekstenzivno proučavanoj ulozi M-1 i kortikospinalnih projekcija u kontroli veštih pokreta šake, uloga premotornog korteksa u ovoj funkciji nesrazmerno je slabije poznata. Uspešnost vešte manipulacije šakom, veruje se, zavisi i od podešavanja hvata (šake), pre nego što se predmet dosegne, za što je neophodna saradnja vizuo-motornih i senzomotornih petlji, vrsta transformacije koja se odvija unutar parijeto-frontalnih veza, uključujući M-1, ali ne i manje značajno – ventralni premotorni korteks (PMv) (Castiello & Begliomini, 2008; Rizzolatti, et al., 1998). S druge strane, funkcija premotornog dorzalnog područja (PMd) kod majmuna, odnosi se na planiranje i izvršnja pokreta u cilju dohvatanja predmeta. Kod ljudi se smatra da doprinos PMd u izvršenju kompleksne modulacije stiska šake ima značajnu ulogu u povezivanju senzornih informacija sa motornim radnjama (Rizzolatti & Luppino, 2001), kao i vizuelno vođenim aktivnostima (Rizzolatti, et al., 1998), premda su mnogi aspekti i dalje suštinski nepoznati.

Međutim, studije zasnovane ne funkcionalnom slikanju (eng. *imaging*) pokazale su da postoji još jedna razlika između M-1 i PMd, koja se ogleda u tome da se prilikom izvođenja najrazličitijih motornih zadataka, uključujući i izolovane

pokrete distalnih delova ruke (npr. otvaranje fioke i uzimanje hrane istom rukom) aktiviraju premotorne oblasti obe hemisfere u odnosu na M-1, koja se primarno aktivira samo na kontralateralnoj strani (Kollias, Alkadhi, Jaermann, Crelier, & Hepp-Reymond, 2001; Nirkko, et al., 2001).

Većina nalaza vezanih za ulogu ne-primarnih polja motorne kore zasnovana su na istraživanjima sprovedenim na majmunima (Hao, et al., 2014). No, u cilju ispitivanja funkcije moždane kore koja, pored visokog potencijala plastične reorganizacije, pruža mogućnost praćenja izlaznih signala putem registrovanja amplituda izazvanih motornih odgovora (motorni evocirani potencijali – MEP) vremenom su se razvile metode neinvazivne kortikalne stimulacije, od kojih transkranijalna magnetna stimulacija zauzima primat u istraživanjima ovih procesa kod ljudi (Ilic & Ilic, 2012).

Transkranijalna magnetna stimulacija (TMS) predstavlja tehniku neinvazivne stimulacije ljudskog mozga, pri kojoj se u skladu sa Faradejevim zakonom elektromagnetne indukcije, prislanjanjem kalema za magnetnu stimulaciju na glavu ispitanika, u projekciji reprezentacije primarne motorne kore indukuje magnetno polje, koje nastaje usled toka električne struje unutar namotaja bakarne žice u kalemu sa usmerenjem upravo orijentisanim u odnosu na taj tok (Hallett, 2007). Tako indukovano magnetno polje potom indukuje sekundarno električno polje u svim površnim slojevima moždane kore, usled čega dolazi do pobuđivanja neuralnih elemenata korteksa (Cukic, Kalauzi, Ilic, Miskovic, & Ljubisavljevic, 2009). Kao posledica takvog pobuđivanja dešava se niz decedentnih pražnjenja duž kortikospinalnih aksona (sa frekvencijom oko 600 Hz), što dovodi do aktivacije alfa motoneurona izazivajući pokrete i registrovanje kompleksnog sinusoidnog odgovora sa relativno kratkom latencom (20-25 ms) u ciljnom mišiću kontralateralne strane tela (Kujirai, et al., 1993).

Pored mogućnosti registrovanja MEP-a, čime se obezbeđuje kontinuirano praćenje indukovanih promena, primenom niza ponavljanih magnetnih stimulusa u serijama ili specifičnim obrascima, moguće je podstaći plastične promene na sistemsom nivou, za koje se spekuliše da odgovaraju promenama sinaptičke

transmisije (Hallett, 2007; Kujirai, et al., 1993). U poslednje vreme posebnu pažnju pobuđuje obrazac strukturisane ponavljane stimulacije TMS-om (rTMS), tzv. *theta-burst* stimulacija (TBS), tj. primena specifičnog obrasca stimulacije koja oponaša teta ritam (5 Hz) hipokampusa (Huang, Edwards, Rounis, Bhatia, & Rothwell, 2005). Kao i kod svih metoda neinvazivne stimulacije mozga, i kod TBS je moguće indukovati facilitatorne ili inhibitorne promene ciljnog (stimulisanog) područja moždane kore, čemu su namenjena i dva osnovna protokola: intermitentni (iTBS) koji izaziva ekscitaciju motorne kore i kontinuirani (kTBS) protokol, koji izaziva inhibiciju. Ekscitatorni protokol podrazumeva da se tokom 2 s, na svakih 200 ms emituju salve od 3 TMS stimulusa niskog intenziteta (80 % vrednosti praga podražaja) sa učestalošću od 50 Hz, nakon čega sledi pauza od 8 s. Ovaj ciklus se ponavlja 20 puta, tako da se emituje ukupno 600 pulseva, čime dolazi do povećanja MEP amplitude u periodu od oko 20 minuta. Inhibitorni protokol podrazumeva kontinuirano ponavljanje salvi impulsa na svakih 200 ms, u trajanju od 40 s, pri čemu dolazi do pada MEP amplitude (Huang, et al., 2005).

Na ovaj način, primenom salvi magnetnih pulseva, dobijena je nova alatka koja se na bezbolan i bezbedan način može koristiti za ispitivanje motornog odgovora kod ljudi u budnom stanju. S obzirom na to da se efekti rTBS-a zadržavaju i izvesno vreme nakon perioda stimulacije, u mogućnosti su da moduliraju plastičnost motorne kore. U slučaju stvaranja tzv. virtualnih lezija ograničenih područja mozga, salve TMS impulsa privremeno ometaju neuralno procesiranje tokom vršenja zadatka od strane ispitanika. No, pored moduliranja funkcija na stimulisanoj strani, podjednako je moguće izazvati šum na sekundarnoj lokaciji neutrališući inhibiciju distalne strane sa kojom je povezana sinaptičkim vezama. Preciznom evaluacijom motornih deficita nastalih usled ove virtualne lezije mogla bi se utvrditi uzročno-posledična veza između inaktivacije (inhibicije) izazvane rTMS-om i fizioloških zadataka koritkalnih oblasti koje se ispituju (Walsh & Cowey, 2000).

5.1.1. Hipoteze

Polazeći od činjenica da primena specifičnih protokola TMS-a može dovesti do izmene plastičnosti moždane kore, a samim tim i do izmene motornog odgovora, cilj ovog eksperimenta bio je da se ispita osetljivost predložene metode za procenu funkcije šake na beleženje razlika u *S-P* koordinaciji pri ekscitatornom (iTBS), inhibitornom (kTBS) i lažnom (eng. *sham*) TMS protokolu.

Na osnovu cilja istraživanja, postavljene su sledeće hipoteze:

- Hipoteza 3: Na osnovu koordinacije sila u manipulativnim zadacima, metoda će zabeležiti razlike u efektima intervencije primenom različitih protokola TMS-a.
 - Hipoteza 3.1: Primenom iTBS protokola metoda će zabeležiti razlike u vidu poboljšanja koordinacije sila u manipulativnim zadacima.
 - Hipoteza 3.2: Primenom kTBS protokola metoda će zabeležiti razlike u vidu narušavanja koordinacije sila u manipulativnim zadacima.
 - Hipoteza 3.3: Primenom lažnog TMS protokola metoda neće zabeležiti razlike na osnovu koordinacije sila u manipulativnim zadacima.

5.2. METODE

5.2.1. Uzorak ispitanika

Uzorak ispitanika činilo je 10 zdravih ispitanika (6 muškog i 4 ženskog pola), starosti $29 \pm 3,9$ godina. Prema EHI (Oldfield, 1971) kod 9 ispitanika desna ruka je bila dominantna, dok je kod 1 ispitanika, dominantna ruka bila leva. Pored kriterijuma eliminacije za uključivanje ispitanika u istraživanje primenjenih u prethodna dva eksperimenta, uslov za uključivanje u EKSPERIMENT 3 bio je odsustvo neuroloških i psihijatrijskih oboljenja, kao i metalnih i elektronskih implanata.

Nijedna osoba nije uzimala nikakve CNS-aktivne agense, a takođe su primenjeni svi kriterijumi eliminacije ispitanika u pogledu mera bezbedne primene rTMS (Rossi, Hallett, Rossini, & Pascual-Leone, 2009)

Pre testiranja, svakom od ispitanika saopšten je kompletan protokol, prethodno odobren od strane lokalnog Etičkog odbora VMA, nakon čega su, u skladu sa Helsinškom deklaracijom, potpisali pristanak za učestvovanje u istraživanju.

5.2.2. Merni instrumenti

Za procenu funkcije šake korišćen je merni instrument kao u EKSPERIMENTU 1 i 2.

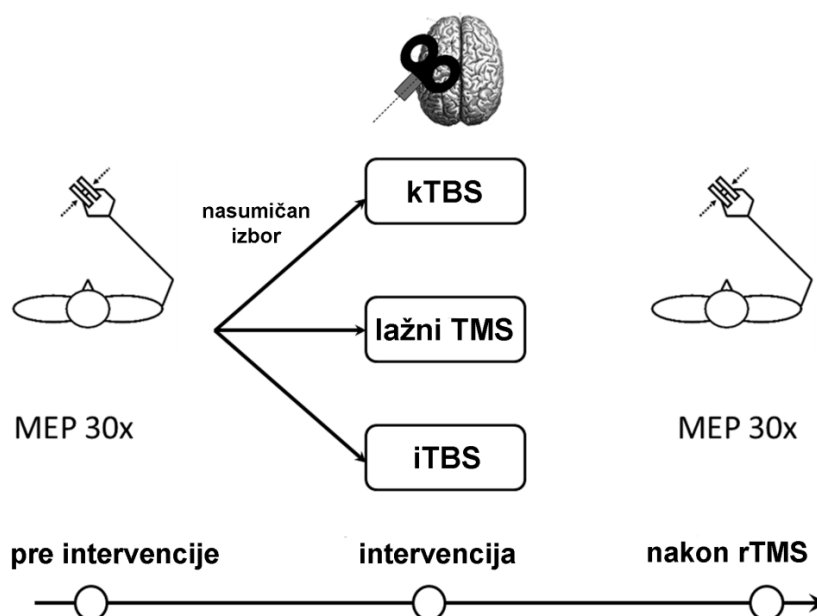
Za procenu ekscitabilnosti (nadražljivosti) motorne kore korišćen je sistem Magstim BiStim² sa dva Magstim magnetna stimulatora (Magstim Co., Whitland, UK), a za potrebe intervencije sistem Magstim Rapid² (Magstim Co., Whitland, UK). U oba slučaja korišćen je 70 mm kalem u obliku osmice (eng. *Figure-of-eight coil*), sa posteriorno-anteriornom orijentacijom sa otklonom za 45° (P-A 45°) od medio-sagitalne linije (Kaneko, Kawai, Fuchigami, Morita, & Ofuji, 1996). Za potrebe lažnog TMS protokola intervencije korišćen je kalem koji je po izgledu identičan kalemu za stimulaciju, koji je davao i zvučni podražaj nalik autentičnoj stimulaciji, ali prema svom izvođenju nije proizvodio magnetno polje na poziciji kalema kojom bi se vršila *verum* stimulacija.

5.2.3. Dizajn eksperimenta

Sva merenja u okviru ovog istraživanja, kao i u prethodna dva eksperimenta, realizovana su u Laboratoriji za neinvazivnu stimulaciju mozga Odeljenja za kliničku neurofiziologiju Klinike za neurologiju VMA u Beogradu. Istraživanje je realizovano kroz tri pojedinačne sesije u razmaku ne kraćem od 7 dana. Na početku prve sesije ispitanicima je procenjivana dominantna ruka.

Svaka od tri sesije, odvijala se po sledećem protokolu (**Slika 10**):

1. Preinterventni protokol:
 - a. procena ekscitabilnosti motorne kore,
 - b. procena funkcije šake.
2. Intervencija (iTBS, kTBS ili lažni TMS)
3. Postinterventni protokol:
 - a. procena funkcije šake,
 - b. procena ekscitabilnosti motorne kore.



Slika 10. Dizajn eksperimenta.

Sesija je započinjala tako što su ispitanici bili smeštani u relaksirajući položaj u stolici sa podesivim naslonom za glavu, u atmosferi potpune tišine. U toku merenja ispitanici su bili podsticani da ostanu budni i da ne dremaju, a od njih je traženo da ne razgovaraju sa okolinom. Pošto se merenje odnosilo na registrovanje parametara magnetne stimulacije za koje se zahteva potpuna relaksacija ciljnog mišića, ispitivaču je bilo obezbeđeno kontinuirano vizuelno praćenje EMG aktivnosti na ekranu monitora, kao i uporednom zvučnom povratnom informacijom.

Protokol je započinjao pranjem ruku ispitanika, vodom i sapunom i brisanjem papirnim ubrusom. Ispitaniku su zatim na ciljni mišić (*m. abductor policis brevis* – APB) šake dominantne ruke postavljane površinske EMG elektrode (Medelec Synergy, VIASYS Healthcare, UK) sa filtrom propusnikom opsega od 20 do 2000 Hz. Pri tome, aktivna elektroda postavljana je na trbuh mišića u predelu motorne tačke, a referentna elektroda uz najbližu koštanu prominenciju, tj. distalni zglob palca – tzv. *belly-tendon* montaža (Ilic & Petkovic, 2005). Potom je na kontralateralnoj strani skalpa, određivana optimalna pozicija (eng. *hot-spot*) za stimulaciju kortikalnog areala prezentacije APB, odnosno pozicija pri kojoj se nepromenjenim intenzitetom stimulacije dobijaju MEP najviših amplituda u kontralateralnom ciljnom mišiću (Rossini, et al., 2015). Optimalna pozicija (OP) određivana je pomeranjem kalema duž skalpa u „malim koracima“, prema zamišljenom koordinatnom sistemu od pretpostavljene tačke kortikalnog areala prezentacije (na oko 5-6 cm ulevo/udesno od najviše tačke svoda lobanje – *verteksa*), a zatim je označavana markerom na koži glave ispitanika, u cilju očuvanja reproduktibilnosti stimulacije tokom sesije. Potom je sledila procena ekscitabilnosti motorne kore.



Slika 9. Položaj ispitanika i ispitivača tokom procene ekscitabilnosti motorne kore.

Nakon procene ekscitabilnosti motorne kore, ispitanicima su skidane površinske EMG elektrode, a mesto gde su bile postavljene obeležavano je markerom. Ispitanici su zatim prelazili za radni sto gde je obavljano ispitivanje funkcije šake pri manipulativnim zadacima. Pre početka testiranja, alkoholom su im čišćene jagodice prstiju. Procedura testiranja bila je identična proceduri u EKSPERIMENTU 1 i 2.

Potom je sledila intervencija TMS-om po inhibitornom (iTMS), ekscitatornom (iTBS) ili lažnom TMS protokolu. Izbor intervencije bio je nasumičan. Tokom intervencije kalem stimulatora postavljan je na pretpostavljenu tačku kortikalnog areala prezentacije šake u premotornoj kori mozga. Mesto stimulacije je određeno u na osnovu preporuka Busana i sar., koji su pokazali da se vreme reakcije značajno skraćuje samo kada se TMS primeni na mestu koje je 2 cm rostralno (prema nosu) u odnosu na reprezentaciju mišića šake u M-1 (polovina rastojanja između Cz i Fz, i 15 % ulevo/udesno od polovine rastojanja između dva tragus) (Busan, et al., 2009).

Nakon intervencije, ispitanici su se vraćali za radni sto, gde su im prsti ponovo čišćeni alkoholom. Potom se pristupalo ponovnoj proceni funkcije šake pri manipulativnim zadacima koja se obavljala u vremenskom intervalu do 20 minuta nakon intervencije. Nakon toga, sledilo je ponovno postavljanje EMG elektroda na mesta obeležena markerom i ponovna procena ekscitabilnosti motorne kore.

Vreme trajanja jedne sesije iznosilo je od 2 do 2,5 sata. U slučaju potrebe ispitanika za pauzom, ona je bila moguća u periodu pre intervencije, budući da se ne može sa sigurnošću definisati trajanje postintervencionog efekta, te stoga ovaj deo eksperimenta mora biti precizno vremenski ograničen.

5.2.3.1. Procena ekscitabilnosti motorne kore

Procena ekscitabilnosti motorne kore započinjala je određivanjem *praga motornog podražaja u mirovanju* (PMP) koji je definisan kao minimalni iznos intenziteta magnetnog polja (izražen u procentima maksimalne izlazne snage stimulatora – MSO) potreban da u 5 od 10 ponavljanih stimulacija izazove MEP

amplitude (mereno od negativnog do pozitivnog vrha izazvanog odgovora) veće od 50 μ V (Rossini, et al., 1994; Rothwell, et al., 1999). PMP je određivan na način na koji to preporučuje komitet Međunarodne federacija za kliničku neurofiziologiju (*International Federation of Clinical Neurophysiology*, IFCN) (Rossini, et al., 1994). Vrednosti PMP-a služile su kao referentne vrednosti intenziteta stimulacije pri proceni praćenih varijabli (Kujirai, et al., 1993), npr. 120 % od PMP-a.

Nakon određivanja PMP-a sledilo je određivanje *aktivnog praga motornog podražaja* (APMP) pri 5-10 % maksimalne voljne kontrakcije (od ispitanika je zahtevano da blago stegnu palac i kažiprst, kako bi se obezbedila blaga mišićna kontrakcija), na osnovu kojeg je kasnije određivan intenzitet stimulacije prilikom intervencije (Rossini, et al., 1999). U ovom slučaju reč je o usrednjavanju 5 do 10 sukcesivnih MEP-ova, uz izazvani odgovor amplitude između 200 i 300 μ V, koji se pouzdano izdvaja iz osnovne EMG aktivnosti. Nivo kontrakcije praćen je audiovizuelnom povratnom informacijom.

Procena ekscitabilnosti motorne kore, vršena je na osnovu PMP i MEP amplitude (od vrha do vrha, odnosno od maksimalne donje, do maksimalne gornje vrednosti) pri intenzitetu stimulacije neophodnom da se izazove MEP od 1 mV (otprilike 120-130 % od PMP-a). Po ispitaniku je snimano 30 ponavljanja.

5.2.3.2. *Intervencija transkranijalnom magnetnom stimulacijom*

U istraživanju je primenjena intervencija primenom rTMS-a metodom TBS stimulacije (opisanom u Uvodu ovog eksperimenta), u skladu sa njenom bezbednom primenom (Rossi, et al., 2009). Stimulacija je vršena iznad PMd dominantne hemisfere i to po inhibitornom (iTBS), ekscitatornom (iTBS) i lažnom TMS protokolu. Nivo stimulacije iznosio je 80 % APMP.

5.2.3.3. *Procena funkcije šake u manipulativnim zadacima*

U cilju procene funkcije šake ispitanici su testirani pri manipulativnim zadacima primenjenim u EKSPERIMENTU 1 i 2 (videti poglavlje *Manipulativni zadaci*,

str. 9) pri čemu su praćene identične varijable kao u prethodna dva eksperimenta (za detaljan opis videti *Varijable za procenu funkcije šake*, str. 11).

U cilju procene uspešnosti izvođenja *Zadatka sa zadatim profilom P (ZP)* praćena je varijabla RMSE (koren srednje kvadratne greške u *P*). Uspešnost izvođenja *Zadatka sa oscilatornim variranjem nivoa P (OSC)* procenjivana je preko konstantne greške (CE) i varijabilne greške (VE). Koeficijent varijacije *P (CV_P)* pokazatelj je uspešnosti izvođenja *Zadatka sa podizanjem (POD)*. Varijeble koordinacije sile, kao pokazatelji u kom stepenu su *S* i *P* bile koordinisane, praćene su preko odnosa *S* i *P (S/P)*, korelacije *S* i *P (r)*, prirasta sile (*PRS*) i početnog nivoa sile (*PNS*). U sve tri sesije ispitanici su izvodili po četiri eksperimentalna pokušaja, od kojih su poslednja tri analizirana.

5.2.4. Prikupljanje i obrada podataka

Postupak prikupljanja i obrade podataka dobijenih ispitivanjem funkcije šake bio je identičan postupku u EKSPERIMENTU 1 i 2 (za detaljan opis videti poglavlje *Prikupljanje i obrada podataka*, str. 19). Kako je od interesa za ovo istraživanje bila procena eventualnog uticaja intervencije na povećanje ili smanjenje greške u izvođenju zadatka, a ne smer u kom su ispitanici grešili, za CE su računale apsolutne vrednosti. Za svaku varijablu, rezultati tri poslednja pokušaja, za svaku ruku posebno, usrednjeni su i primenjene su dalje statističke procedure.

Za potrebe prikupljanja i obrade podataka dobijenih procenom ekscitabilnosti motorne kore korišćena je aplikacija u programu *Spike2 5* sa skriptumima koji su posebno pripremljeni za potrebe istraživanja. Po ispitaniku je mereno 30 ponavljanja, čija je srednja vrednost uzimana za dalju analizu.

5.2.5. Statistička analiza

Osnovni deskriptivni pokazatelji (Mdn i Int) izračunavani su za sve varijable.

Procena normalnosti raspodele dobijenih rezultata rađena je primenom Šapiro-Vilk testa. Shodno dobijenim rezultatima, za procenu osetljivosti metode da zabeleži efekte intervencije na funkciju šake, primenjena je neparametrijska statistika.

Za beleženje eventualnih razlika između intervencija u pretestu (PRE), kao i u posttestu (POST), za dominantnu (D) i nedominantnu (N) ruku posebno, korišćen je Fridmanov test (*Friedman test*) za ponovljena merenja. Za beleženje razlika između D i N, PRE i POST ponaosob, kao i rezultata dobijenih PRE i POST za svaku od tri intervencije, za svaku ruku posebno, korišćen je Vilkoksonov test ranga (*Wilcoxon signed-rank test*). U svrhu procene razlika između intervencija, rezultati dobijeni PRE i POST su relativizovani (POST/PRE) i primenjen je Fridmanov test.

U svim slučajevima kada je Fridmanov test pokazao prisustvo razlika između ponovljenih merenja, primenjivani su naknadni Vilkoksonovi testovi ranga uz Bonferonijevo prilagođavanje granične alpha vrednosti i računata je veličina efekta (r). Prema Koenovom (1988) kriterijumu vrednosti od 0,1, 0,3 i 0,5 smatrane su za mali, umereni i veliki efekat (Pallant, 2011).

Za procenu efekata intervencije (lažni TMS x kTBS x iTBS) na ekscitabilnost motorne kore, rezultati dobijeni PRE i POST su relativizovani (POST/PRE) i primenjena je jednofaktorska ANOVA za ponovljena merenja i post hoc test sa Bonferonijevim prilagođavanjem. Veličina efekta je procenjivana preko *parcijalnog eksponenta Eta* (η_p^2). Prema Koenu (1988), vrednosti η_p^2 od 0,01, 0,06 i 0,14, smatrane su kao mali, umereni i veliki efekat (Pallant, 2011).

Prag značajnosti statističkih analiza bio je na nivou poverenja $p = 0,05$. Statistički testovi računati su korišćenjem SPSS 20.0 softvera (SPSS Inc, Chicago, IL) i Office Exel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, WA).

5.3. REZULTATI

U istraživanju koje je trajalo tokom dve godine učestvovalo je 10 ispitanika bez prethodnog iskustva u izvođenju manipulativnih zadataka primenjenih u istraživanju. S obzirom na to da su svi ispitanici po prvi put izloženi TMS proceduri, nisu mogli razlikovati lažnu stimulaciju od autentične. Među ispitanicima nije bilo razlike, kako po pitanju funkcije šake (**Tabela 8, 9 i 10**), tako i po pitanju ekscitabilnosti motorne kore (**Tabela 11**).

Tabela 8. Osnovni deskriptivni pokazatelji (Mdn i Int) varijabli za procenu funkcije šake (usrednjeni za sve ispitanike) u *Zadatku sa zadatim profilom P*, pre intervencije.

		lažni TMS	kTBS	iTBS	
		Mdn (Int)	Mdn (Int)	Mdn (Int)	<i>p</i>
RMSE	D	2,3 (1,7-3,1)	3,3 (2,2-4,5)	2,9 (2,2-3,4)	0,202
	N	2,6 (1,9-3,5)	2,8 (2,4-3,2)	2,7 (1,8-3,1)	0,273
<i>S/P</i>	D	1,03 (0,98-0,10)	0,95 (0,80-1,06)	1,01 (0,87-1,11)	0,407
	N	0,93 (0,83-1,07)	0,89 (0,80-0,98)	0,93 (0,72-1,08)	0,905
<i>r</i>	D	0,995 (0,994-0,996)	0,995 (0,993-0,996)	0,996 (0,993-0,996)	0,497
	N	0,996 (0,991-0,997)	0,995 (0,993-0,997)	0,996 (0,994-0,997)	0,905

RMSE – koren srednje kvadratne greške u *P*; *S/P* – odnos sile stiska (*S*) i sile podizanja (*P*); *r* – koeficijent korelacije; D – dominantna ruka; N – nedominantna ruka; lažni TMS – lažna transkranijalna magnetna stimulacija; kTBS – kontinuirana *theta burst* stimulacija; iTBS – intermitentna *theta burst* stimulacija; Mdn (Int) – medijana i interval; *p* – nivo značajnosti.

Tabela 9. Osnovni deskriptivni pokazatelji (Mdn i Int) varijabli za procenu funkcije šake (usrednjeni za sve ispitanike) u *Zadatku sa oscilatornim variranjem nivoa P*, pre intervencije.

		lažni TMS	kTBS	iTBS	
		Mdn (Int)	Mdn (Int)	Mdn (Int)	<i>p</i>
CE	D	2,01 (0,82-6,32)	2,70 (0,34-6,24)	2,22 (0,39-9,57)	0,497
	N	2,40 (1,16-6,02)	3,56 (0,80-10,69)	2,62 (0,53-11,97)	0,273
VE	D	6,72 (6,15-8,09)	6,30 (5,78-7,65)	6,80 (6,15-8,12)	0,326
	N	5,76 (5,40-7,06)	7,44 (5,90-8,30)	7,14 (3,76-9,32)	0,497
<i>S/P</i>	D	1,18 (1,02-1,24)	1,00 (0,87-1,18)	0,96 (0,80-1,31)	0,497
	N	1,01 (0,84-1,12)	1,01 (0,79-1,14)	0,95 (0,83-1,11)	0,670
<i>r</i>	D	0,980 (0,974-0,988)	0,981 (0,974-0,992)	0,982 (0,976-0,989)	0,741
	N	0,986 (0,979-0,991)	0,986 (0,978-0,988)	0,986 (0,984-0,989)	0,407
<i>PRS</i>	D	0,96 (0,90-1,17)	1,05 (0,88-1,31)	1,07 (0,90-1,29)	0,497
	N	1,08 (0,94-1,20)	1,09 (0,91-1,20)	1,07 (0,93-1,31)	0,407
<i>PNS</i>	D	-0,46 (-0,90,-0,08)	-0,56 (-0,50-0,40)	-0,21 (-0,41-0,10)	0,067
	N	-0,20 (-1,00-0,28)	-0,18 (-0,51-0,14)	-0,28 (-0,60-0,14)	0,895

CE – konstantna greška; VE – varijabilna greška; *S/P* – odnos sile stiska (*S*) i sile podizanja (*P*); *r* – koeficijent korelacije; *PRS* – prirast sile; *PNS* – početni nivo sile; D – dominantna ruka; N – nedominantna ruka; lažni TMS – lažna transkranijska magnetna stimulacija; kTBS – kontinuirana *theta burst* stimulacija; iTBS – intermitentna *theta burst* stimulacija; Mdn (Int) – medijana i interval; *p* – nivo značajnosti.

Tabela 10. Osnovni deskriptivni pokazatelji (Mdn i Int) varijabli za procenu funkcije šake (usrednjeni za sve ispitanike) u *Zadatku sa podizanjem*, pre intervencije.

		lažni TMS	kTBS	iTBS	
		Mdn (Int)	Mdn (Int)	Mdn (Int)	<i>p</i>
<i>S/P</i>	D	2,01 (0,82-6,32)	2,70 (0,34-6,24)	2,22 (0,39-9,57)	0,497
	N	2,40 (1,16-6,02)	3,56 (0,80-10,69)	2,62 (0,53-11,97)	0,273
<i>CV_P</i>	D	0,81 (0,67-1,04)	0,89 (0,62-1,58)	1,01 (0,83-1,15)	0,905
	N	1,01 (0,77-1,24)	0,91 (0,86-1,22)	0,96 (0,56-1,39)	0,670

S/P – odnos sile stiska (*S*) i sile podizanja (*P*); *CV_P* – koeficijent varijacije *P*; D – dominantna ruka; N – nedominantna ruka; lažni TMS – lažna transkranijska magnetna stimulacija; kTBS – kontinuirana *theta burst* stimulacija; iTBS – intermitentna *theta burst* stimulacija; Mdn (Int) – medijana i interval; *p* – nivo značajnosti.

Tabela 11. Osnovni deskriptivni pokazatelji (SV $\pm$ SD) varijabli za procenu ekscitabilnosti motorne kore pre intervencije, usrednjeni za sve ispitanike.

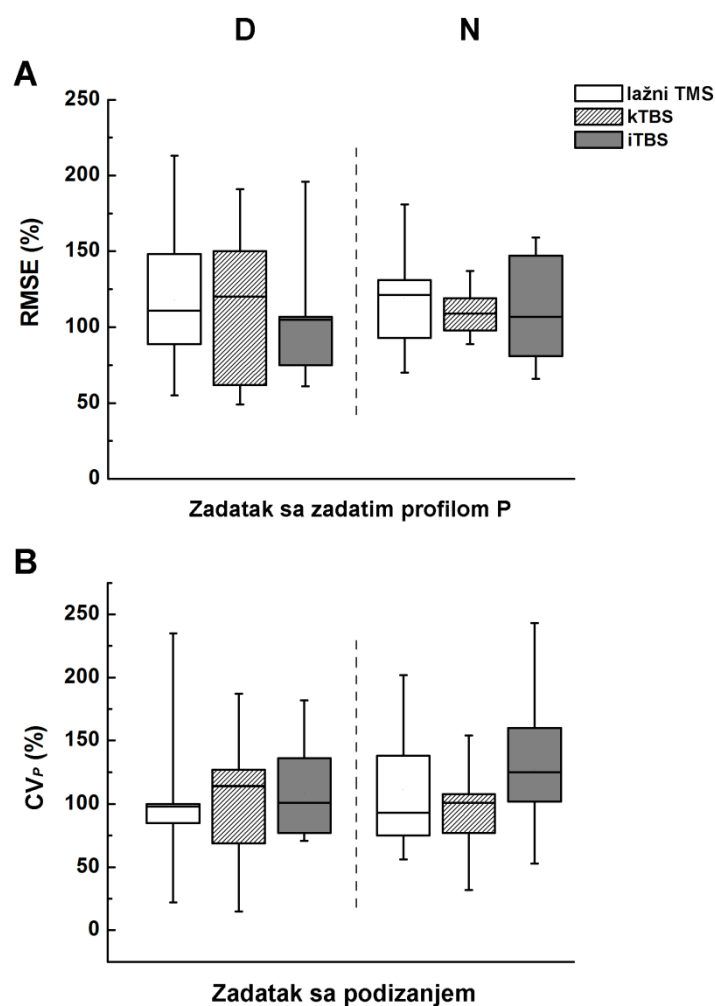
	lažni TMS	kTBS	iTBS	
	SV $\pm$ SD	SV $\pm$ SD	SV $\pm$ SD	<i>p</i>
PMP	50,78 $\pm$ 9,88	51,44 $\pm$ 10,06	53,33 $\pm$ 8,97	0,567
MEP 1 mV	0,95 $\pm$ 0,27	1,01 $\pm$ 0,27	0,93 $\pm$ 0,20	0,600

PMP – prag motornog podražaja u mirovanju; MEP 1mV – evocirani motorni potencijal od 1 mV; lažni TMS – lažna transkranijalna magnetna stimulacija; kTBS – kontinuirana *theta burst* stimulacija; iTBS – intermitentna *theta burst* stimulacija; SV – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; *p* – nivo značajnosti.

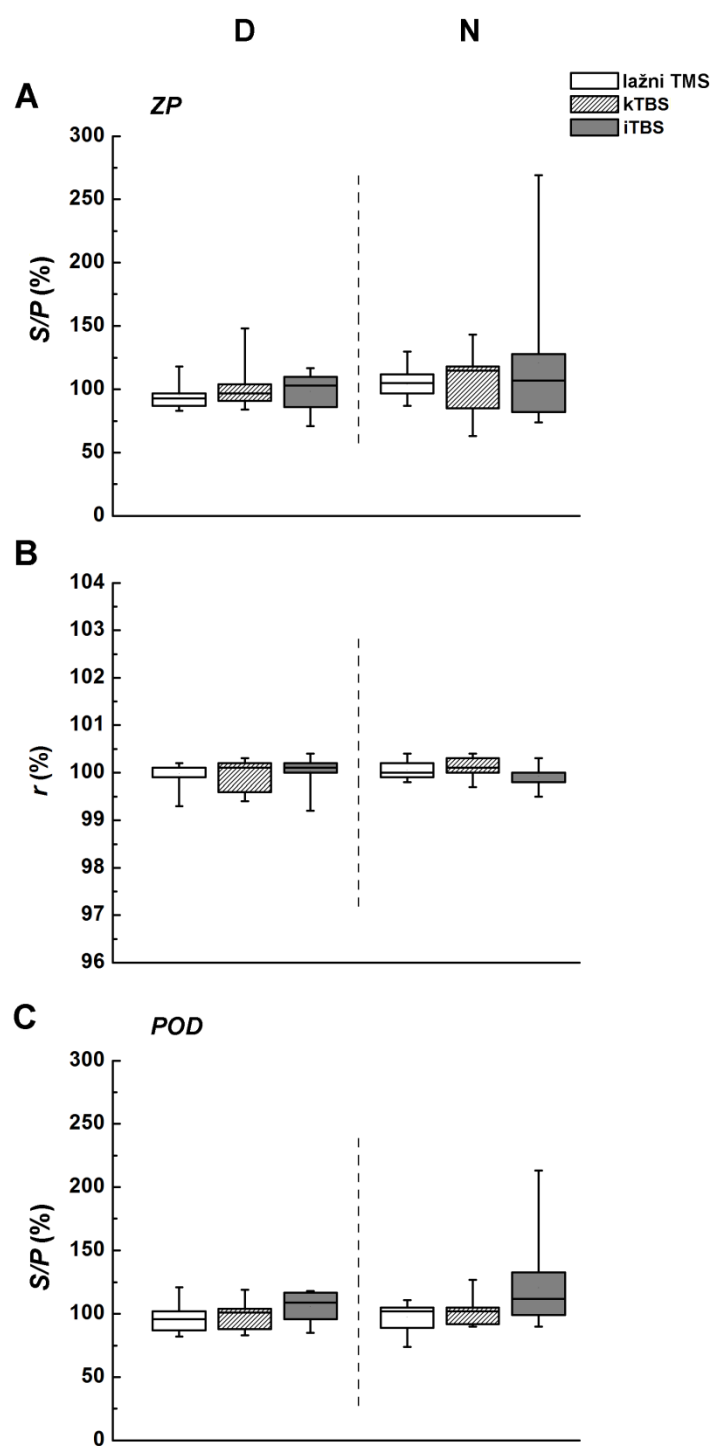
Efekti intervencije na funkciju šake

Rezultati istraživanja nisu zabeležili efekte intervencije na funkciju šake pri ZP i POD (**Slika 11**). Uspešnost izvođenja ZP, praćena preko RMSE (**Slika 11A**), nije bila narušena nakon intervencije TMS-om, kako za D [lažni TMS (Mdn = 1,05) x kTBS (Mdn = 1,15) x iTBS (1,02), $\chi^2_{(2)} = 0,60$, $p > 0,05$] tako ni za N [lažni TMS (Mdn = 1,17) x kTBS (Mdn = 1,07) x iTBS (0,96), $\chi^2_{(2)} = 0,60$, $p > 0,05$]. Koeficijent varijacije *P* (CV_P), pokazatelj uspešnosti izvođenja POD (**Slika 11B**), takođe je ostao nepromenjen nakon tri različita TMS protokola [D, lažni TMS (Mdn = 1,00) x kTBS (Mdn = 0,65) x iTBS (Mdn = 0,69), $\chi^2_{(2)} = 0,20$, $p > 0,05$; N, lažni TMS (Mdn = 0,87) x kTBS (Mdn = 0,94) x iTBS (Mdn = 0,66), $\chi^2_{(2)} = 0,60$, $p > 0,05$].

Intervencija TMS-om nije uticala ni na koordinaciju S i P u navedenim zadacima (**Slika 12**). *S-P skaliranje* (praćeno preko *S/P*) nije bilo narušeno kako u ZP (**Slika 12A**) [D, lažni TMS (Mdn = 0,93) x kTBS (Mdn = 0,96) x iTBS (Mdn = 1,00), $\chi^2_{(2)} = 0,20$, $p > 0,05$; N, lažni TMS (Mdn = 1,03) x kTBS (Mdn = 1,14) x iTBS (Mdn = 1,05), $\chi^2_{(2)} = 0,20$, $p > 0,05$], tako ni u POD (**Slika 12C**) [D, lažni TMS (Mdn = 0,94) x kTBS (Mdn = 0,99) x iTBS (Mdn = 1,09), $\chi^2_{(2)} = 4,20$, $p > 0,05$; N, lažni TMS (Mdn = 1,00) x kTBS (Mdn = 1,01) x iTBS (Mdn = 1,10), $\chi^2_{(2)} = 2,60$, $p > 0,05$], kao i *S-P uparivanje* (praćeno preko *r*) u ZP (**Slika 12B**) [D, lažni TMS (Mdn = 1,000) x kTBS (Mdn = 1,000) x iTBS (Mdn = 1,001), $\chi^2_{(2)} = 0,60$, $p > 0,05$; N, lažni TMS (Mdn = 1,000) x kTBS (Mdn = 1,000) x iTBS (Mdn = 1,000), $\chi^2_{(2)} = 4,20$, $p > 0,05$].



Slika 11. Osnovni deskriptivni pokazatelji za varijable zadatka u *Zadatku sa zadatim profilom P* i *Zadatku sa podizanjem* za dominantnu (D) i nedominantnu (N) ruku, usrednjeni za sve ispitanike i relativizovani u odnosu na rezultate pre intervencije (POST/PRE). Lažni TMS – lažna transkranijska magnetna stimulacija; kTBS – kontinuirana *theta burst* stimulacija; iTBS – intermitentna *theta burst* stimulacija. (A) RMSE – koren srednje kvadratne greške u *P*. (B) CV_P – koeficijent varijacije *P*. Pravougaoni dijagrami predstavljaju interkvartilni raspon, dok središnja linija predstavlja medijanu.

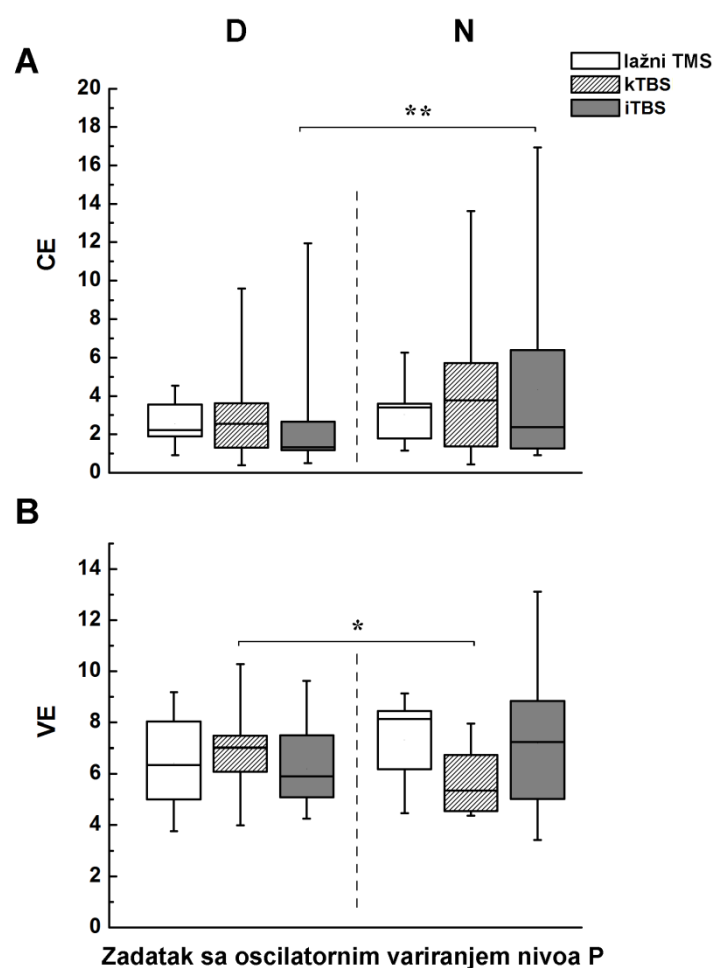


Slika 12. Osnovni deskriptivni pokazatelji za varijable koordinacije sila u *Zadatku sa zadatim profilom P (ZP)* i *Zadatku sa podizanjem (POD)* za dominantnu (D) i nedominantnu (N) ruku, usrednjeni za sve ispitanike i relativizovani u odnosu na rezultate pre intervencije (POST/PRE). Lažni TMS – lažna transkranijalna magnetna stimulacija; kTBS – kontinuirana *theta burst* stimulacija; iTBS – intermitentna *theta burst* stimulacija. (A) S/P – odnos sile stiska i sile podizanja u ZP. (B) r – koeficijent korelacije u ZP. (C) S/P – odnos sile stiska i sile podizanja u POD. Pravougaoni dijagrami predstavljaju interkvartilni raspon, dok središnja linija predstavlja medijanu.

U *OSC* uspešnost izvođenja zadatka praćena je preko apsolutne CE i VE (**Slika 13**). Rezultati istraživanja zabeležili su prisustvo razlika za varijablu CE (**Slika 13A**) između D i N nakon iTBS intervencije ($z = -2,60, p < 0,01, r = 0,58$), u vidu boljeg izvođenja za D. Medijana rezultata za obe ruke opala je nakon iTBS intervencije, s tim što je razlika između PRE i POST za D veća (od Mdn = 2,22, PRE do Mdn = 1,28, POST) u odnosu na N (Mdn = 2,61, PRE, nasuprot Mdn = 2,22, POST). Između intervencija nisu zabeležene razlike kako za D [lažni TMS (Mdn = 1,08) x kTBS (Mdn = 0,85) x iTBS (Mdn = 0,95), $\chi^2_{(2)} = 1,40, p > 0,05$], tako ni za N [lažni TMS (Mdn = 1,03) x kTBS (Mdn = 0,95) x iTBS (Mdn = 0,98), $\chi^2_{(2)} = 0,60, p > 0,05$]. $\chi^2_{(2)}$

Rezultati Vilkoksonovog testa za varijablu VE (**Slika 13B**), pokazali su poboljšanje rezultata za N nakon kTBS intervenicije ($z = -2,80, p < 0,01$) uz veliku razliku ($r = 0,63$). Medijana rezultata za N opala je od Mdn = 7,44 PRE, do Mdn = 5,28, POST. Za D nisu ustanovljene razlike između rezultata PRE (Mdn = 6,30) i POST (Mdn = 6,73), $z = -0,56, p > 0,05$). Između D i N nije bilo razlika posle intervecije primenom lažnog TMS [D (Mdn = 5,87) x N (7,52), $z = -1,27, p > 0,05$] i iTBS [D (Mdn = 5,60) x N (6,70), $z = -1,27, p > 0,05$] protokola, dok je nakon primene kTBS protokola došlo do poboljšanja rezultata za N (Mdn = 5,28) u odnosu na D (Mdn = 6,73), $z = -2,09, p < 0,05, r = 0,47$.

Rezultati Fridmanovog testa nisu pokazali prisustvo razlika između lažne TMS (Mdn = 1,00), kTBS (Mdn = 0,83) i iTBS (Mdn = 0,87) intervencije za D ruku ($\chi^2_{(2)} = 4,20, p > 0,05$). Za N ustanovljeno je prisustvo razlika između intervencija [lažni TMS (Mdn = 0,81) x kTBS (Mdn = 0,81) x iTBS (Mdn = 0,97), $\chi^2_{(2)} = 6,20, p < 0,05$]. Naknadnim testovima sa Bonferonijevim prilagođavanjem ustanovljene su razlike između kTBS i iTBS intervencije ($z = -2,40, p < 0,05$) sa velikim uticajem ($r = 0,54$). Pregled medijana pokazao je lošije izvođenje *OSC* za N nakon primene iTBS protokola.



Slika 13. Osnovni deskriptivni pokazatelji za varijable zadatka u Zadatku sa oscilatornim variranjem nivoa *P* za dominantnu (D) i nedominantnu (N) ruku, usrednjeni za sve ispitanike. Lažni TMS – lažna transkranijalna magnetna stimulacija; ktBS – kontinuirana *theta burst* stimulacija; iTBS – intermitentna *theta burst* stimulacija; CE – konstantna greška; VE – varijabilna greška. Pravougaoni dijagrami predstavljaju interkvartilni raspon, dok središnja linija predstavlja medijanu.

** – razlike između D i N posle intervencije na nivou značajnosti $p < 0,01$

* – razlike između D i N posle intervencije na nivou značajnosti $p < 0,05$

Rezultati dobijeni praćenjem varijabli koordinacije sila u OSC (**Slika 14**) pokazali su narušeno *S-P* skaliranje (**Slika 14A**) za N pri iTBS protokolu, analizirajući rezultate PRE (Mdn = 0,95) i POST (Mdn = 1,02), $z = -2,40$, $p < 0,05$, sa velikim uticajem intervencije ($r = 0,54$). Pri lažnom TMS ($z = -1,27$, $p > 0,05$) i ktBS protokolu ($z = -0,56$, $p > 0,05$) nisu utanovljene razlike za N, pre i nakon intervencije. Za D zabeleženo je odsustvo razlika PRE i POST pri sva tri primenjena protokola [lažni TMS ($z = -0,25$, $p > 0,05$), ktBS ($z = -0,50$, $p > 0,05$) i iTBS ($z = -1,82$, $p > 0,05$)]. Fridmanov test za ponovljena merenja pokazao je odsustvo razlika

između intervencija po pitanju *S-P skaliranja* za obe ruke (D , $\chi^2_{(2)} = 0,80$, $p > 0,05$; N , $\chi^2_{(2)} = 2,40$, $p > 0,05$).

Za razliku od *ZP*, u *Zadatku sa oscilatornim variranjem P*, *S-P uparivanje* (**Slika 14 B**) bilo je narušeno za N nakon iTBS intervencije ($z = -1,99$, $p < 0,05$, $r = 0,44$), dok pri ostala dva protokola (lažni TMS i kTBS), kao i za D pri sva tri TMS protokola, nisu zabeležene razlike u dobijenim rezultatima PRE i POST.

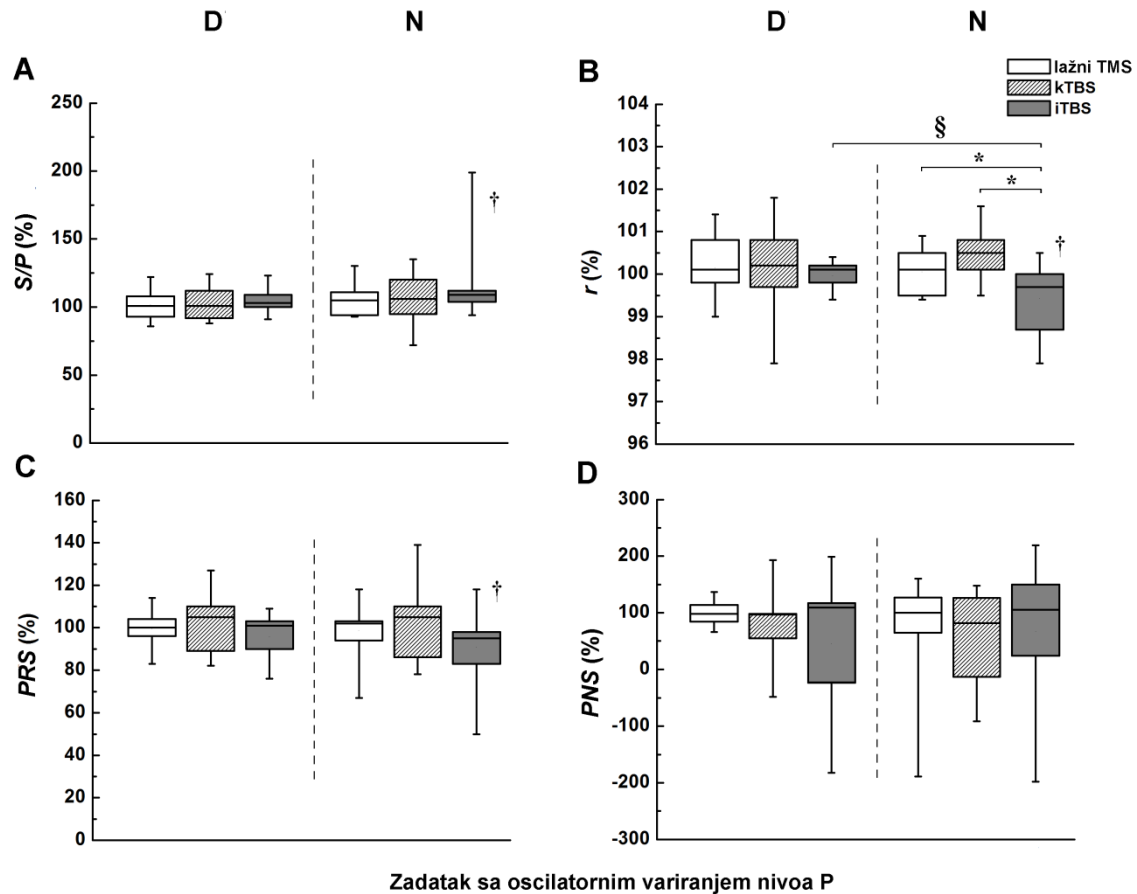
Poredeći rezultate POST pri sva tri TMS protokola, nije zabeležen efekat intervencije na D ($\chi^2_{(2)} = 0,20$, $p > 0,05$), dok je zabeleženo prisustvo razlika za N ($\chi^2_{(2)} = 13,40$, $p < 0,01$). Naknadnim testovima sa Bonferonijevim prilagođavanjem ustanovljena je razlika između kTBS i iTBS protokola ($z = -2,80$, $p < 0,05$), sa velikim uticajem intervencije ($r = 0,63$). Pregled medijana rezultata pokazao je lošije *S-P uparivanje* POST za N pri iTBS protokolu (Mdn = 0,980), u odnosu na kTBS (Mdn = 0,988).

Fridmanov test primenjen na relativizovanim podacima (POST/PRE) zabeležio je odsustvo efekta intervencije za D ($\chi^2_{(2)} = 0,60$, $p > 0,05$), dok je za N zabeleženo prisustvo razlika između eksperimentalnih protokola ($\chi^2_{(2)} = 12,80$, $p < 0,01$) i to između lažnog TMS-a i iTBS-a ($z = -2,29$, $p < 0,05$, $r = 0,51$) i kTBS i iTBS ($z = -2,80$, $p < 0,05$, $r = 0,63$), u vidu lošijeg *S-P uparivanja* nakon iTBS protokola (Mdn = 0,997) u odnosu na lažni TMS (Mdn = 1,000) i kTBS (Mdn = 1,004).

Efekat intervencije (POST/PRE) na D i N , zabeležen je, takođe, pri iTBS protokolu [D (Mdn = 1,000) x NH (Mdn = 0,997), $z = -1,99$, $p < 0,05$, $r = 0,44$], dok pri ostala dva nisu zabeležene razlike između ruku [lažni TMS, D (Mdn = 1,000) x N (Mdn = 1,000), $z = -0,56$, $p > 0,05$ i kTBS, D (Mdn = 1,001) x N (Mdn = 1,004), $z = -0,51$, $p > 0,05$], kao posledica intervencije.

U *Zadatku sa oscilatornim variranjem nivoa P* procenjivana je i *S-P modulacija* (**Slika 14C i D**) preko *PRS* i *PNS*, a prisustvo razlika zabeleženo je samo kod *PRS*. Vilkoksonov test ranga ustanovio je razliku između rezultata PRE i POST pri iTBS protokolu, u vidu pogoršanja rezultata za N nakon intervencije (Mdn = 1,07 PRE, u odnosu na Mdn = 1,01 POST), $z = -1,99$, $p < 0,05$, $r = 0,47$. Poređenjem rezu-

ltata dobijenih POST pri sva tri eksperimentalna protokola, za pomenutu varijablu, nisu ustanovljene razlike između protokola (D, $\chi^2_{(2)} = 0,60$, $p > 0,05$; N, $\chi^2_{(2)} = 5,00$, $p > 0,05$), kao ni razlike između intervencija (POST/PRE) za D ($\chi^2_{(2)} = 1,40$, $p = 0,497$) i N ($\chi^2_{(2)} = 2,60$, $p > 0,05$).



Slika 14. Osnovni deskriptivni pokazatelji za varijable koordinacije sila u *Zadatku sa oscilatornim variranjem nivoa P* za dominantnu (D) i nedominantnu (N) ruku, usrednjeni za sve ispitanike i relativizovani u odnosu na rezultate pre intervencije (POST/PRE). Lažni TMS – lažna transkranijska magnetska stimulacija; kTBS – kontinuirana *theta burst* stimulacija; iTBS – intermitentna *theta burst* stimulacija; [A] *S/P* – odnos sile stiska i sile podizanja; [B] *r* – koeficijent korelacije; [C] *PRS* – prirast sile; [D] *PNS* – početni nivo sile. Pravougaoni dijagrami predstavljaju interkvartilni raspon, dok središnja linija predstavlja medijanu.

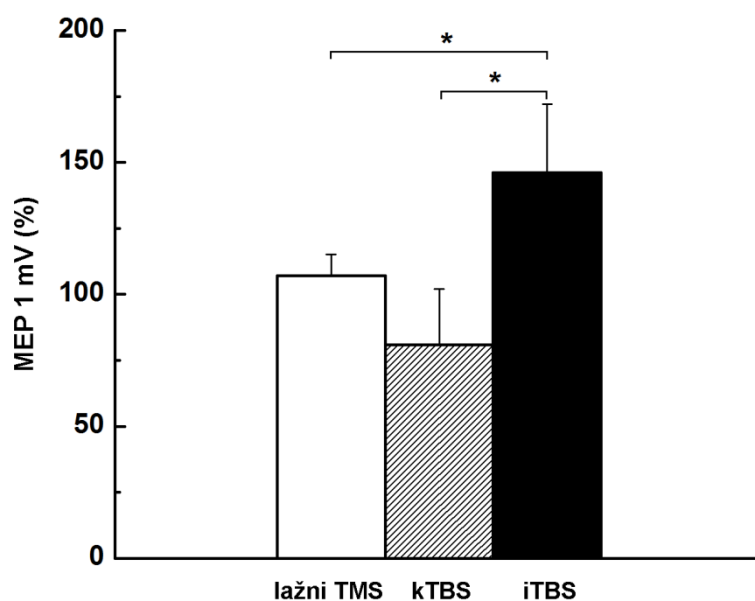
† – razlike između rezultata dobijenih pre i nakon intervencije na nivou značajnosti $p < 0,05$

* – razlike između intervencija na nivou značajnosti $p < 0,05$

§ – razlike između D i N na nivou značajnosti $p < 0,05$, bazirano na relativizovanim podacima (POST/PRE)

Efekti intervencije na eksitabilnost motorne kore

Procenom ekscitabilnosti motorne kore, praćene preko PMP, ustanovljeno je odsustvo razlika između intervencija ($F_{(2,14)} = 0,41, p > 0,05$) dok su za MEP 1mV ustanovljene razlike između iTBS protokola ($137,28 \pm 27,76$) u odnosu na lažni TMS ($99,58 \pm 7,79$) i kTBS ($87,34 \pm 19,54$), $F_{(2,14)} = 10,80$, na nivou značajnosti $p < 0,05$ (**Slika 15**).



Slika 15. Osnovni deskriptivni pokazatelji ($SV \pm SD$) za varijablu MEP 1 mV, usrednjeni za sve ispitanike i relativizovani u odnosu na vrednosti pre intervencije (POST/PRE). Lažni TMS – lažna transkranijalna magnetna stimulacija; kTBS – kontinuirana *theta burst* stimulacija; iTBS – intermitentna *theta burst* stimulacija.

* – razlike između intervencija na nivou značajnosti $p < 0,05$

5.4. DISKUSIJA

Cilj EKSPERIMENTA 3 bio je da se proceni osetljivost predložene metode na beleženje razlika u funkciji šake pri tri različita protokola primenom specifičnih obrazaca ponavljane transkranijalne magnetne stimulacije (rTMS), tj. *theta burst* stimulacije (TBS). U istraživanju su primenjeni ekscitatorni (iTBS), inhibitorni

(kTBS) i lažni TMS iznad dorzalnog premotornog područja motorne kore (PMd) dominantne hemisfere. U prikazanoj studiji primena različitih TBS protokola iznad dominantnog PMd-a zdravih ispitanika, uticala je na tačnost vršenja zadatka, a uzrokovala je i promene u sposobnosti vršenja precizne koordinacije sile stiska (*S*) i sile podizanja (*P*), pre svega za ruku ipsilateralnu u odnosu na hemisferu koja je stimulirana.

Prema saznanjima autora ovog rada, ovo je prvo istraživanje dizajnirano u svrhu procene efekata rTMS intervencije na precizan hvat šake uzimajući u obzir obe hemisfere. Ovo je posebno važno ako se ima u vidu da su u jednom od ranijih istraživanja (Chouinard, Van Der Werf, Leonard, & Paus, 2003) ustanovljeni inhibitorni efekti rTBS-a niske frekvencije (1 Hz) na MEP amplitude, kao i razlike u protoku krvi u više moždanih područja, uključujući motorna područja frontalnog dela kore, kao i više udruženih područja parietalne i prefrontalne moždane kore, kada se primenjuju iznad PMd. Međutim, iza ovih osnovnih parametara ekscitabilnosti korteksa, virtualne lezije nastale primenom niskofrekventnog rTBS-a iznad M-1 i PMd dominantne hemisphere, dovode do poremećaja anticipatornog skaliranja *S* pri *hvalu pincete* (Chouinard, Leonard, & Paus, 2005). Rezultati pomenutog istraživanja su pokazali da virtualne lezije M-1 uzrokuju poremećaj skaliranja *S* na osnovu informacija iz prethodnog pokušaja, dok lezije PMd-a narušavaju skaliranje na osnovu vezanih vizuelnih signala. Ovi nalazi zapravo potvrđuju naglašenu ulogu PMd-a u udruživanju senzornih informacija u motornu radnju (Halsband & Freund, 1990; Petrides, 1985).

U EKSPERIMENTU 3, kao i u prethodna dva eksperimenta, ispitanici su izvodili manipulativne zadatke, jednom i drugom rukom posebno, tokom kojih je procenjivana uspešnost ispitanika da prate zadati profil *P*, kao i koordinacija *S* i *P*. Promene u funkciji šake nakon TBS intervencije, zabeležene su samo u jednom od tri eksperimentalna zadatka, u *Zadatku sa oscilatornim variranjem nivoa P (OSC)*. Prethodna istraživanja su pokazala da primena iTBS intervencije iznad M-1 kod zdravih osoba izaziva relativno proste efekte u vidu povećanja odgovora motornog sistema, dok primena kTBS dovodi do smanjenja motornog odgovora (Huang, et al., 2005). Međutim, na osnovu rezultata dobijenih u EKSPERIMENTU 3 izdvaja se

nalaz prema kojem je većina promena zabeležena nakon primene iTBS protokola. Sa aspekta *varijabli zadatka* pokazalo se da je primena iTBS protokola iznad PMd, dovela do značajnog poboljšanja u praćenju zadatih minimalnih i maksimalnih vrednosti *P*, izraženog u vidu smanjenja konstantne greške (CE), kada je zadatak izvođen dominantnom rukom. Praćenjem *varijabli koordinacije sila* ustanovljeno je narušavanje *S-P skaliranja*, *S-P uparivanja* i *S-P modulacije* kada je *OSC* izvođen nedominantnom rukom. Efekti kTBS intervencije bili su značajni samo u pogledu boljeg izvođenja zadatka nedominantnom rukom, nakon intervencije.

Prema savremenim gledištima, aktivnost korteksa koja je odraz vršenja unimanuelnih voljnih pokreta (ili bimanuelnih, ali uz naglašenu asimetriju) distribuira se preko obe hemisphere (Carson, 2005). Osim toga, komunikacija između hemisfera odvija se putem transkalozalnih vlakana koja prenose i inhibitorne i ekscitatorne signale, iako preovladava mišljenje da su inhibitorni efekti jači (Lenzi, et al., 2007). Međutim, važno je napomenuti da pored najvažnije interhemisferične (IH) komunikacije dva homologna M-1 područja, nekoliko ne-primarnih motornih područja takođe je uključeno u IH inhibitornu mrežu, ali sa znatno manje negativnih uticaja (Fling, Benson, & Seidler, 2013; Grefkes, Eickhoff, Nowak, Dafotakis, & Fink, 2008).

Izražene posredne promene, zabeležene u ovom eksperimentu, mogu se najverovatnije pripisati promenama nivoa IH inhibicije. Naime, u skladu sa teorijom IH kompeticije moždane hemisfere se ponašaju kao opozitni sistemi, tako da modulacija ekscitabilnosti jedne oblasti moždane kore oslobađa homolognu oblast od stalne transkalozalne inhibicije koja je prisutna pod normalnim okolnostima (Di Lazzaro, et al., 2008; Kinsbourne, 1974). Ukoliko se ovaj model IH rivalstva (dveju) hemisfera primeni na rezultate EKSPERIMENTA 3, to bi značilo da primena ekscitatornog rTMS protokola (iTBS), iznad dominantnog PMd-a, pored povećanja ekscitabilnosti motorne kore na strani stimulacije, dovodi i do jačanja IH inhibicije prema homolognoj oblasti nedominantne (nestimulisane) hemisphere. Nasuprot tome, primena inhibitornog (kTBS) protokola iznad dominantne hemisfere, vodi ka slabljenju IH inhibicije koja se prenosi preko transkalozalnih vlakana, pa time i olakšava precizan hvat i sposobnost unimanuelne gradacije *S* u *OSC*.

Prethodne studije su pokazale da primena iTBS-a kod zdravih ispitanika dovodi do posle interventnog smanjenja MEP amplituda preko kontralateralne hemisfere (Di Lazzaro, et al., 2008). U ovom slučaju pretpostavlja se da iTBS menja transkalozalni ulaz i pojačava IH toničnu inhibiciju, što dovodi do smanjenja ekscitabilnosti nestimulisane hemisfere. Nasuprot tome, u studiji u kojoj je kTBS primenjen iznad M-1, pokazano je slabljenje tonične IH inhibicije i kasnije povećanje ekscitabilnosti korteksa nad hemisferom koja nije stimulirana (Neva, Singh, Vesia, & Staines, 2014). Ovakav razvoj događaja može da ukaže na pojačanje motorog odgovora ipsilateralne ruke, što bi moglo da ometa preciznu gradaciju *S* ili dovede do uvećanja greške u izvođenju zadatka.

Generalno posmatrano rezultati EKSPERIMENTA 3 pokazali su da je predložena metoda dovoljno osetljiva da zabeleži efekte TMS intervencije na funkciju šake zdravih osoba. Pored toga, značaj istraživanja ogleda se i u tome što se ova studija bavi daljim ispitivanjem parametara odgovornih za precizan hvat šake posredstvom PMd-a, uključujući uticaj na kontralateralnu i ipsilateralnu šaku. Stoga rezultati ovog istraživanja proširuju saznanja dobijena na osnovu istraživanja sprovedenih na životinjama i studijama sa neuroslikanjem (engl. *Neuroimaging*) na ljudima, potvrđujući ključnu ulogu aktiviranja PMd u gradaciji *S*, povezanoj sa vezanim senzornim informacijama.

6. ZAKLJUČAK

Problemi vezani za primenu standardnih kliničkih testova za procenu motorike, doveli su do potrebe za evaluacijom metode koja će omogućiti kvantitativnu i preciznu procenu funkcije šake, ali i pomoći u rasvetljavanju mehanizama nervnog sistema koji učestvuju u njenoj kontroli. Iz tog razloga, cilj ovog rada odnosio se na procenu pouzdanosti metode i njene osjetljivosti na beleženje razlika između zdravih osoba (ZO) i neuroloških bolesnika (PB), kao i osjetljivosti metode da zabeleži razlike u funkciji šake ZO nakon primene tri različita protokola ponavljane transkranijalne magnetne stimulacije (rTMS). Na osnovu dobijenih nalaza sprovedenih istraživanja, može se zaključiti da je predložena metoda za procenu funkcije šake dovoljno pouzdana i osjetljiva da bi bila korišćena, kako u dijagnostikovanju neuroloških bolesnika, tako i u istraživanjima na zdravim osobama, u cilju daljeg ispitivanja mehanizama koji upravljaju šakom.

Sagledavši rezultate sva tri eksperimenta, može se izvesti generalni zaključak da bi u budućim istraživanjima koja se bave procenom funkcije šake na osnovu kinetičkih varijabli, za procenu koordinacije između sile stiska (S) i sile podizanje (P) trebalo pratiti odnos te dve sile, odnosno varijablu S/P . Takođe, s obzirom na to da se *Zadatak sa oscilatornim variranjem nivoa P* , u sva tri eksperimenta izdvojio kao najpogodniji za beleženje razlika između ispitivanih grupa, preporuka autora ovog rada je da se upravo taj zadatak koristi u budućim istraživanjima funkcije šake.

Poznato je da je funkcija šake pod kontrolom CNS-a, a da narušavanje mehanizama njene kontrole dovodi i do narušavanja same funkcije, te je razumevanje tih mehanizama od krucijalnog značaja u dijagnostikovanju i terapiji oboljenja izazvanih poremećajem CNS-a. S tim u vezi, treba istaći da je prema saznanjima autora, ovo prvo istraživanje koje je dizajnirano u svrhu procene efekata rTMS intervencije na precizan hvat šake uzimajući u obzir obe hemisfere. S obzirom na to da je poznata značajna uloga PMd-a u povezivanju senzornih informacija sa

motornim radnjama u izvršenju kompleksne modulacije stiska šake, ali da su mnogi aspekti i dalje suštinski nepoznati, dobijeni nalazi daju potvrdu o aktiviranju premotorne oblasti (PMd) obe hemisfere prilikom izvođenja različitih motornih zadataka, ali daju i nova saznanja o interakciji dve hemisfere u kontroli funkcije šake. Na taj način dobijeni nalazi predstavljaju osnovu za dalja istraživanja mehanizama koji upravljaju šakom.

Značaj sprovedenih istraživanja ogleda se u rešavanju metodoloških nedostataka vezanih za procenu funkcije šake. Primenom predloženog tehničkog rešenja mernog instrumenta za procenu funkcije šake rešio bi se problem vezan za primenu jednoosnog senzora sile koji meri silu povlačenje (P), u vidu razlaganja P kao posledice bočnog pritiska fiksiranog senzora sile prilikom ispoljavanja sile stiska (S). Značajno niža cena jednoosnog senzora sile u odnosu na višeosni senzor, znatno bi snizila cenu opreme za ispitivanje, što bi moglo da predstavlja komparativnu prednost predloženog tehničkog rešenja u odnosu na navedeno rešenje Jarića i sar. (Jaric, et al., 2005).

Potvrda pretpostavljenih nalaza sprovedenih istraživanja ukazuje na to da je evaluirana metoda dovoljno pouzdana i osetljiva metoda za procenu funkcije šake koja bi mogla postati deo standardnog protokola u ispitivanjima neuroloških bolesnika ili biomehaničkom ispitivanju zdravih osoba. Pored toga, u kombinaciji sa primenom tehnika za neinvazivnu stimulaciju mozga u ispitivanjima plastičnosti motorne kore, primena predložene metoda potpomogla bi u rasvetljavanju mehanizama plastične reorganizacije motorne kore nakon patoloških procesa ili oštećenja mozga.

6.1. PRAVCI BUDUĆIH ISTRAŽIVANJA

U okviru ovog rada ispitivana je relativna i apsolutna pouzdanost predložene metode, a kao nedostatak istraživanja može se smatrati izostanak procene njene validnosti. Shodno tome, a s obzirom na to da je jedan od ciljeva istraživanja koja se bave procenom funkcije šake i evaluacija metode koja bi ušla u stalnu

kliničku praksu, u budućim istraživanjima bi trebalo ispitati i njenu konkurentsku validnost u odnosu na kliničke testove za procenu funkcije šake.

Kao što je ranije navedeno, u budućim istraživanjima bi trebalo ispitati i osetljivost metode na beleženje razlika u funkciji šake PB koji nisu pod terapijom i onih koji je redovno koriste, kako bi se rasvetlio uticaj *levodope* na povećanje *S* kod bolesnika obolelih od PD. U tu svrhu, značajno bi bilo da sa kod osoba koje redovno uzimaju terapiju merenje izvrši i u ON i u OF fazi.

Pored navedenog, u budućim istraživanjima bi trebalo ispitati i osetljivost metode da zabeleži razlike između ZO i PB sa različitim stadijumom bolesti. Ukoliko bi se pokazalo da je metoda dovoljno osetljiva da zabeleži razlike između ispitivanih grupa, dobijeni nalazi bi išli u prilog primeni predložene metode u dijagnostikovanju neuroloških oboljenja. Na taj način bi se bolest mogla otkriti u svojoj ranoj fazi, što bi bilo od izuzetnog značaja za određivanje adekvatne terapije čime bi se oboleloj osobi omogućio kvalitetan način života, a moguće, i usporio tok bolesti.

7. LITERATURA

- Abbruzzese, G., & Berardelli, A. (2003). Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord*, 18(3), 231-240.
- Augurelle, A. S., Smith, A. M., Lejeune, T., & Thonnard, J. L. (2003). Importance of cutaneous feedback in maintaining a secure grip during manipulation of hand-held objects. *J Neurophysiol*, 89(2), 665-671.
- Bara-Jimenez, W., Catalan, M. J., Hallett, M., & Gerloff, C. (1998). Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann Neurol*, 44(5), 828-831.
- Bear-Lehman, J., & Abreu, B. C. (1989). Evaluating the hand: issues in reliability and validity. *Phys Ther*, 69(12), 1025-1033.
- Blank, R., Breitenbach, A., Nitschke, M., Heizer, W., Letzgus, S., & Hermsdorfer, J. (2001). Human development of grip force modulation relating to cyclic movement-induced inertial loads. *Exp Brain Res*, 138(2), 193-199.
- Busan, P., Barbera, C., Semenic, M., Monti, F., Pizzolato, G., Pelamatti, G., et al. (2009). Effect of transcranial magnetic stimulation (TMS) on parietal and premotor cortex during planning of reaching movements. *PLoS One*, 4(2), e4621.
- Carson, R. G. (2005). Neural pathways mediating bilateral interactions between the upper limbs. *Brain Res Brain Res Rev*, 49(3), 641-662.
- Castiello, U., & Begliomini, C. (2008). The cortical control of visually guided grasping. *Neuroscientist*, 14(2), 157-170.
- Chen, R., & Hallett, M. (1998). Focal dystonia and repetitive motion disorders. *Clin Orthop Relat Res*(351), 102-106.
- Chiu, H. Y., Hsu, H. Y., Su, F. C., Jou, I. M., Lin, C. F., & Kuo, L. C. (2013). Setup of a novel biofeedback prototype for sensorimotor control of the hand and preliminary application in patients with peripheral nerve injuries. *Phys Ther*, 93(2), 168-178.
- Chouinard, P. A., Leonard, G., & Paus, T. (2005). Role of the primary motor and dorsal premotor cortices in the anticipation of forces during object lifting. *J Neurosci*, 25(9), 2277-2284.
- Chouinard, P. A., & Paus, T. (2006). The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex. *Neuroscientist*, 12(2), 143-152.
- Chouinard, P. A., Van Der Werf, Y. D., Leonard, G., & Paus, T. (2003). Modulating neural networks with transcranial magnetic stimulation applied over the

- dorsal premotor and primary motor cortices. *J Neurophysiol*, 90(2), 1071-1083.
- Cukic, M., Kalauzi, A., Ilic, T., Miskovic, M., & Ljubisavljevic, M. (2009). The influence of coil-skull distance on transcranial magnetic stimulation motor-evoked responses. *Exp Brain Res*, 192(1), 53-60.
- Danion, F. (2007). The contribution of non-digital afferent signals to grip force adjustments evoked by brisk unloading of the arm or the held object. *Clin Neurophysiol*, 118(1), 146-154.
- de Freitas, P. B. (2007). *Force coordination in object manipulation: Effects of force and grasping technique*. University of Delaware.
- de Freitas, P. B., Krishnan, V., & Jaric, S. (2007). Force coordination in static manipulation tasks: effects of the change in direction and handedness. *Exp Brain Res*, 183(4), 487-497.
- Di Lazzaro, V., Pilato, F., Dileone, M., Profice, P., Oliviero, A., Mazzone, P., et al. (2008). The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *J Physiol*, 586(16), 3871-3879.
- Fahn, S. (1988). Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol*, 50, 1-8.
- Fellows, S. J., & Noth, J. (2004). Grip force abnormalities in de novo Parkinson's disease. *Mov Disord*, 19(5), 560-565.
- Fellows, S. J., Noth, J., & Schwarz, M. (1998). Precision grip and Parkinson's disease. *Brain*, 121 (Pt 9), 1771-1784.
- Ferrand, L., & Jaric, S. (2006). Force coordination in static bimanual manipulation: effect of handedness. *Motor Control*, 10(4), 359-370.
- Flanagan, J. R., Tresilian, J., & Wing, A. M. (1993). Coupling of grip force and load force during arm movements with grasped objects. *Neurosci Lett*, 152(1-2), 53-56.
- Flanagan, J. R., & Wing, A. M. (1993). Modulation of grip force with load force during point-to-point arm movements. *Exp Brain Res*, 95(1), 131-143.
- Flanagan, J. R., & Wing, A. M. (1995). The stability of precision grip forces during cyclic arm movements with a hand-held load. *Exp Brain Res*, 105(3), 455-464.
- Flanagan, J. R., & Wing, A. M. (1997). The role of internal models in motion planning and control: evidence from grip force adjustments during movements of hand-held loads. *J Neurosci*, 17(4), 1519-1528.
- Fling, B. W., Benson, B. L., & Seidler, R. D. (2013). Transcallosal sensorimotor fiber tract structure-function relationships. *Hum Brain Mapp*, 34(2), 384-395.

- Geyer, S., Matelli, M., Luppino, G., & Zilles, K. (2000). Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anat Embryol (Berl)*, 202(6), 443-474.
- Gilles, M. A., & Wing, A. M. (2003). Age-related changes in grip force and dynamics of hand movement. *J Mot Behav*, 35(1), 79-85.
- Gordon, A. M., Forssberg, H., Johansson, R. S., Eliasson, A. C., & Westling, G. (1992). Development of human precision grip. III. Integration of visual size cues during the programming of isometric forces. *Exp Brain Res*, 90(2), 399-403.
- Gordon, A. M., & Reilmann, R. (1999). Getting a grasp on research: does treatment taint testing of parkinsonian patients? *Brain*, 122 (Pt 8), 1597-1598.
- Grefkes, C., Eickhoff, S. B., Nowak, D. A., Dafotakis, M., & Fink, G. R. (2008). Dynamic intra- and interhemispheric interactions during unilateral and bilateral hand movements assessed with fMRI and DCM. *Neuroimage*, 41(4), 1382-1394.
- Gysin, P., Kaminski, T. R., & Gordon, A. M. (2003). Coordination of fingertip forces in object transport during locomotion. *Exp Brain Res*, 149(3), 371-379.
- Hager-Ross, C., Cole, K. J., & Johansson, R. S. (1996). Grip-force responses to unanticipated object loading: load direction reveals body- and gravity-referenced intrinsic task variables. *Exp Brain Res*, 110(1), 142-150.
- Hager-Ross, C., & Johansson, R. S. (1996). Nondigital afferent input in reactive control of fingertip forces during precision grip. *Exp Brain Res*, 110(1), 131-141.
- Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 55(2), 187-199.
- Halsband, U., & Freund, H. J. (1990). Premotor cortex and conditional motor learning in man. *Brain*, 113 (Pt 1), 207-222.
- Hao, Y., Zhang, Q., Controzzi, M., Cipriani, C., Li, Y., Li, J., et al. (2014). Distinct neural patterns enable grasp types decoding in monkey dorsal premotor cortex. *J Neural Eng*, 11(6), 066011.
- Hermesdorfer, J., Hagl, E., & Nowak, D. A. (2004). Deficits of anticipatory grip force control after damage to peripheral and central sensorimotor systems. *Hum Mov Sci*, 23(5), 643-662.
- Hermesdorfer, J., Hagl, E., Nowak, D. A., & Marquardt, C. (2003). Grip force control during object manipulation in cerebral stroke. *Clin Neurophysiol*, 114(5), 915-929.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427-442.

- Hopkins, W. G. (2000). Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med*, 30(1), 1-15.
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), 201-206.
- Ilic, T. V., & Ilic, N. V. (2012). [Plastic reorganisation of human motor cortex]. *Vojnosanit Pregl*, 69(10), 891-898.
- Ilic, T. V., & Petkovic, S. (2005). [Principles and application of transcranial magnetic stimulation]. *Vojnosanit Pregl*, 62(5), 389-402.
- Ingvarsson, P. E., Gordon, A. M., & Forssberg, H. (1997). Coordination of manipulative forces in Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 145(2 Pt 1), 489-501.
- Jaric, S., Collins, J. J., Marwaha, R., & Russell, E. (2006). Interlimb and within limb force coordination in static bimanual manipulation task. *Exp Brain Res*, 168(1-2), 88-97.
- Jaric, S., Knight, C. A., Collins, J. J., & Marwaha, R. (2005). Evaluation of a method for bimanual testing coordination of hand grip and load forces under isometric conditions. *J Electromyogr Kinesiol*, 15(6), 556-563.
- Johansson, R. S. (1998). Sensory input and control of grip. *Novartis Found Symp*, 218, 45-59; discussion 59-63.
- Johansson, R. S., & Birznieks, I. (2004). First spikes in ensembles of human tactile afferents code complex spatial fingertip events. *Nat Neurosci*, 7(2), 170-177.
- Johansson, R. S., & Flanagan, J. R. (2009). Coding and use of tactile signals from the fingertips in object manipulation tasks. *Nat Rev Neurosci*, 10(5), 345-359.
- Johansson, R. S., & Westling, G. (1984). Roles of glabrous skin receptors and sensorimotor memory in automatic control of precision grip when lifting rougher or more slippery objects. *Exp Brain Res*, 56(3), 550-564.
- Johansson, R. S., & Westling, G. (1988). Programmed and triggered actions to rapid load changes during precision grip. *Exp Brain Res*, 71(1), 72-86.
- Jovanović, M. D., Milanović, S., Pavlović, A., & Nedeljković, A. (2013, March). *System for Measurement of Biomechanical Characteristics of the Fingers and Hands*. INFOTEH-JAHORINA, vol. 12, 60-64.
- Kaneko, K., Kawai, S., Fuchigami, Y., Morita, H., & Ofuji, A. (1996). The effect of current direction induced by transcranial magnetic stimulation on the corticospinal excitability in human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 101(6), 478-482.

- Kinoshita, H., & Francis, P. R. (1996). A comparison of prehension force control in young and elderly individuals. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 74(5), 450-460.
- Kinsbourne, M. (1974). Mechanisms of hemispheric interaction in man. In M. K. W. Smith (Ed.), *Hemispheric disconnection and cerebral function* (pp. 260-285). Springfield, Ill.: C. C. Thomas.
- Kollias, S. S., Alkadhi, H., Jaermann, T., Crelier, G., & Hepp-Reymond, M. C. (2001). Identification of multiple nonprimary motor cortical areas with simple movements. *Brain Res Brain Res Rev*, 36(2-3), 185-195.
- Krishnan, V., de Freitas, P. B., & Jaric, S. (2008). Impaired object manipulation in mildly involved individuals with multiple sclerosis. *Motor Control*, 12(1), 3-20.
- Krishnan, V., & Jaric, S. (2008). Hand function in multiple sclerosis: force coordination in manipulation tasks. *Clin Neurophysiol*, 119(10), 2274-2281.
- Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Ferbert, A., et al. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*, 471, 501-519.
- Lenzi, D., Conte, A., Mainero, C., Frasca, V., Fubelli, F., Totaro, P., et al. (2007). Effect of corpus callosum damage on ipsilateral motor activation in patients with multiple sclerosis: a functional and anatomical study. *Hum Brain Mapp*, 28(7), 636-644.
- Lim, V. K., Altenmuller, E., & Bradshaw, J. L. (2001). Focal dystonia: current theories. *Hum Mov Sci*, 20(6), 875-914.
- Macefield, V. G., & Johansson, R. S. (1996). Control of grip force during restraint of an object held between finger and thumb: responses of muscle and joint afferents from the digits. *Exp Brain Res*, 108(1), 172-184.
- Majsak, M. J., Kaminski, T., Gentile, A. M., & Flanagan, J. R. (1998). The reaching movements of patients with Parkinson's disease under self-determined maximal speed and visually cued conditions. *Brain*, 121 (Pt 4), 755-766.
- Marsden, C. D. (1989). Slowness of movement in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 4 Suppl 1, S26-37.
- Marwaha, R., Hall, S. J., Knight, C. A., & Jaric, S. (2006). Load and grip force coordination in static bimanual manipulation tasks in multiple sclerosis. *Motor Control*, 10(2), 160-177.
- McDonnell, M. N., Ridding, M. C., Flavel, S. C., & Miles, T. S. (2005). Effect of human grip strategy on force control in precision tasks. *Exp Brain Res*, 161(3), 368-373.

- Morrow, J. R., Jackson, W. E., Disch, J. G., & Mood, D. P. (2005). *Measurement and Evaluation in Human Performance: Human Kinetics*.
- Napier, J. R. (1960). Studies of the hands of living primates. *Proc Zool Soc*, 134(4), 647-657
- Neva, J. L., Singh, A. M., Vesia, M., & Staines, W. R. (2014). Selective modulation of left primary motor cortex excitability after continuous theta burst stimulation to right primary motor cortex and bimanual training. *Behav Brain Res*, 269, 138-146.
- Nirkko, A. C., Ozdoba, C., Redmond, S. M., Burki, M., Schroth, G., Hess, C. W., et al. (2001). Different ipsilateral representations for distal and proximal movements in the sensorimotor cortex: activation and deactivation patterns. *Neuroimage*, 13(5), 825-835.
- Nowak, D. A., & Hermsdorfer, J. (2002). Impaired coordination between grip force and load force in amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 3(4), 199-207.
- Nowak, D. A., & Hermsdorfer, J. (2006). Objective evaluation of manual performance deficits in neurological movement disorders. *Brain Res Rev*, 51(1), 108-124.
- Nowak, D. A., Hermsdorfer, J., Marquardt, C., & Fuchs, H. H. (2002). Grip and load force coupling during discrete vertical arm movements with a grasped object in cerebellar atrophy. *Exp Brain Res*, 145(1), 28-39.
- Nowak, D. A., Hermsdorfer, J., & Topka, H. (2003a). Deficits of predictive grip force control during object manipulation in acute stroke. *J Neurol*, 250(7), 850-860.
- Nowak, D. A., Hermsdorfer, J., & Topka, H. (2003b). When motor execution is selectively impaired: control of manipulative finger forces in amyotrophic lateral sclerosis. *Motor Control*, 7(3), 304-320.
- Nowak, D. A., Tisch, S., Hariz, M., Limousin, P., Topka, H., & Rothwell, J. C. (2006). Sensory timing cues improve akinesia of grasping movements in Parkinson's disease: a comparison to the effects of subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord*, 21(2), 166-172.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Pallant, J. (Ed.). (2011). *SPSS: priručnik za preživljavanje, prevod četvrtog izdanja*. Beograd: Mikro knjiga.
- Petrides, M. (1985). Deficits in non-spatial conditional associative learning after periarculate lesions in the monkey. *Behav Brain Res*, 16(2-3), 95-101.

- Rizzolatti, G., & Luppino, G. (2001). The cortical motor system. *Neuron*, 31(6), 889-901.
- Rizzolatti, G., Luppino, G., & Matelli, M. (1998). The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 106(4), 283-296.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, 120(12), 2008-2039.
- Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., et al. (1994). 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*, 91(2), 79-92.
- Rossini, P. M., Berardelli, A., Deuschl, G., Hallett, M., Maertens de Noordhout, A. M., Paulus, W., et al. (1999). Applications of magnetic cortical stimulation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52, 171-185.
- Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., Di Iorio, R., et al. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol*, 126(6), 1071-1107.
- Rost, K., Nowak, D. A., Timmann, D., & Hermsdorfer, J. (2005). Preserved and impaired aspects of predictive grip force control in cerebellar patients. *Clin Neurophysiol*, 116(6), 1405-1414.
- Rothwell, J. C., Hallett, M., Berardelli, A., Eisen, A., Rossini, P., & Paulus, W. (1999). Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52, 97-103.
- Scholz, J. P., & Latash, M. L. (1998). A study of a bimanual synergy associated with holding an object. *Human Movement Science*(17), 753-779.
- Serrien, D. J., Burgunder, J. M., & Wiesendanger, M. (2002). Control of manipulative forces during unimanual and bimanual tasks in patients with Huntington's disease. *Exp Brain Res*, 143(3), 328-334.
- Serrien, D. J., & Wiesendanger, M. (1999). Grip-load force coordination in cerebellar patients. *Exp Brain Res*, 128(1-2), 76-80.
- Sheehy, M. P., Rothwell, J. C., & Marsden, C. D. (1988). Writer's cramp. *Adv Neurol*, 50, 457-472.

- Sleivert, G. G., & Wenger, H. A. (1994). Reliability of measuring isometric and isokinetic peak torque, rate of torque development, integrated electromyography, and tibial nerve conduction velocity. *Arch Phys Med Rehabil*, 75(12), 1315-1321.
- Thonnard, J. L., Detrembleur, C., & Van den Bergh, P. Y. (1997). Assessment of hand function in a patient with chronic sensory demyelinating neuropathy. *Neurology*, 49(1), 253-257.
- Walsh, V., & Cowey, A. (2000). Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 1(1), 73-79.
- Wenzelburger, R., Kopper, F., Zhang, B. R., Witt, K., Hamel, W., Weinert, D., et al. (2003). Subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease preferentially improves akinesia of proximal arm movements compared to finger movements. *Mov Disord*, 18(10), 1162-1169.
- Wenzelburger, R., Zhang, B. R., Poepping, M., Schrader, B., Muller, D., Kopper, F., et al. (2002). Dyskinesias and grip control in Parkinson's disease are normalized by chronic stimulation of the subthalamic nucleus. *Ann Neurol*, 52(2), 240-243.
- Wenzelburger, R., Zhang, B. R., Pohle, S., Klebe, S., Lorenz, D., Herzog, J., et al. (2002). Force overflow and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain*, 125(Pt 4), 871-879.
- Westling, G., & Johansson, R. S. (1984). Factors influencing the force control during precision grip. *Exp Brain Res*, 53(2), 277-284.
- Whishaw, I. Q., & Karl, J. M. (2014). The contribution of the reach and the grasp to shaping brain and behaviour. *Can J Exp Psychol*, 68(4), 223-235.
- Wise, S. P., & Murray, E. A. (2000). Arbitrary associations between antecedents and actions. *Trends in Neurosciences*, 23(6), 271-276. doi:10.1016/S0166-2236(00)01570-8
- Zaki, R., Bulgiba, A., Nordin, N., & Azina Ismail, N. (2013). A systematic review of statistical methods used to test for reliability of medical instruments measuring continuous variables. *Iran J Basic Med Sci*, 16(6), 803-807.
- Zatsiorsky, V. M., Gao, F., & Latash, M. L. (2005). Motor control goes beyond physics: differential effects of gravity and inertia on finger forces during manipulation of hand-held objects. *Exp Brain Res*, 162(3), 300-308.

PRILOZI

Prilog 1. Kопija potvrde o prihvatanju rada за publikovanje.



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД
ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА
Црнотравска 17, 11000 Београд, Србија
Тел/факс: +381 11 2669689
vsp@vma.mod.gov.rs

ПОТВРДА

Овим се потврђује да је рад под насловом:

**COMPLEX MODULATION OF FINGERTIP FORCES DURING PRECISION
GRASP AND LIFT AFTER THETA BURST STIMULATION OVER THE
DORSAL PREMOTOR CORTEX**

A u t o r a : Dragana Drljačić, Sanja Pajić, Aleksandar Nedeljković, Sladjan Milanović, Tihomir Ilić.

прихваћен за штампу у Војносанитетском прегледу и биће објављен у једном од наредних бројева.

10. 12. 2015.

Главни и одговорни уредник
Проф. dr sc. pharm.
Силва Добрић



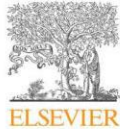
Prilog 2. Kopija upitnika za procenu dominantne strane tela.

	Ime i Prezime		
	Datum rođenja		
	Pol		
Molim Vas popunite upitnik za procenu dominantnosti ruke. Koristite broj "1" za popunjavanje polja ruke koja Vam je dominantna. Za svako pitanje staviti "1" samo u jednom ponuđenom polju (lev ili desna), ako je izrazito dominantna ta ruka, ako ne možete da se odlučite koja ruka je dominantna, staviti 1 u oba polja. Ukoliko nemate iskustva sa nekim od pitanja, molim Vas ne odgovarajte na to pitanje. Hvala!			
		Leva	Desna
1	Pisanje		
2	Crtanje		
3	Bacanje		
4	Korišćenje makaza		
5	Pranje zuba		
6	Korišćenje noža (bez viljuške)		
7	Korišćenje kašike		
8	Korišćenje metle (gornja ruka)		
9	Paljenje šibice		
10	Otvaranje kutije (držanje poklopca)		
i	Kojom nogom šutirate?		
ii	Koje oko koristite ako koristite samo jedno?		

L.Q.	
-------------	--

Prilog 3. Kopija upitnika o bezbednosnim i etičkim smernicama za korišćenje transkranijalne magnetne stimulacije (Rossi, et al., 2009).

Clinical Neurophysiology 122 (2011) 1686



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Neurophysiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinph



Letter to the Editor

Screening questionnaire before TMS: An update

In a recent article published in this Journal (Rossi et al., 2009), we updated, on behalf of the International Federation of Clinical Neurophysiology, the safety and ethical guidelines for the use of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in clinical practice and research, including a proposal for a 15-item standard questionnaire to screen every candidate before TMS.

The questionnaire appears as the last section (number 7.5) of the article, and had been approved by all the participants to the consensus meeting. At that meeting and in the (many) following revisions of the draft, a full consensus emerged that an affirmative answer to one or more of questions 1–13 did not represent an absolute contraindication to TMS, but the risk/benefit ratio should be carefully balanced by the Principal Investigator of the research project or by the responsible (treating) physician.

Now, thanks to the feedback we received from many colleagues, we realize that two of the questions in the published questionnaire ought to be modified.

Question number 12, namely “Did you ever have a surgical procedures to your spinal cord?” is superfluous, since spinal surgery *per se* does not represent a contraindication to TMS. A possible implanted metal device can be captured in question number 6, if modified to ask also about spinal and not solely about brain/skull metal implants.

Question number 13, namely “Do you have spinal or ventricular derivations?” is conceptually misleading and grammatically wrong.

We have also taken the occasion to make a few other edits to the questionnaire, that improve its clarity.

On behalf of all coauthors of the safety paper, we apologize to the scientific community, and provide a revised 13-item screening questionnaire, which should replace the previous one.

Screening 13-item Questionnaire for rTMS Candidates

- (1) Do you have epilepsy or have you ever had a convulsion or a seizure?
- (2) Have you ever had a fainting spell or syncope? If yes, please describe on which occasion(s)?

- (3) Have you ever had a head trauma that was diagnosed as a concussion or was associated with loss of consciousness?
- (4) Do you have any hearing problems or ringing in your ears?
- (5) Do you have cochlear implants?
- (6) Are you pregnant or is there any chance that you might be?
- (7) Do you have metal in the brain, skull or elsewhere in your body (e.g., splinters, fragments, clips, etc.)? If so, specify the type of metal.
- (8) Do you have an implanted neurostimulator (e.g., DBS, epidural/subdural, VNS)?
- (9) Do you have a cardiac pacemaker or intracardiac lines?
- (10) Do you have a medication infusion device?
- (11) Are you taking any medications? (please list)
- (12) Did you ever undergo TMS in the past? If so, were there any problems.
- (13) Did you ever undergo MRI in the past? If so, were there any problems.

Reference

- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. The Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120:2008–39.

Simone Rossi

Dipartimento di Neuroscienze, Sezione Neurologia,
Università di Siena, Italy
E-mail address: rossisimo@unisi.it

Mark Hallett

Human Motor Control Section, NINDS, NIH, Bethesda, USA

Paolo M. Rossini

Università Campus Biomedico, Roma, Italy
Casa di Cura S. Raffaele, Cassino, Italy

Alvaro Pascual-Leone

Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation,
Beth Israel Deaconess Medical Center and
Harvard Medical School, Boston, USA

Available online 11 January 2011

DOI of original article: [10.1016/j.clinph.2009.08.016](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016)

1388-2457/\$36.00 © 2010 International Federation of Clinical Neurophysiology. Published by Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.
[doi:10.1016/j.clinph.2010.12.037](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.12.037)

Prilog 4. Kopija izjave o autorstvu.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а _____ Драгана Дрљачић _____

број индекса _____ 02-ДС/2008 _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„Евалуација методе за процену функције шаке у манипулативним задацима”

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

Потпис докторанда

У Београду, _____ 30. 09. 2015. _____

Драгана Дрљачић

Прилог 2.

**Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада**

Име и презиме аутора Драгана Дрљачић

Број индекса 02-ДС/2008

Студијски програм „Експерименталне методе истраживања хумане локомоције“

Наслов рада „Евалуација методе за процену функције шаке у манипулативним задацима“

Ментор ван. проф. др Александар Недељковић

Потписани/а Драгана Дрљачић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

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

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

Потпис докторанда

У Београду, 30. 09. 2015.

Драгана Дрљачић

Prilog 6. Kopija izjave o korišćenju.

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

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

„Евалуација методе за процену функције шаке у манипулативним задацима“

која је моје ауторско дело.

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

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

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
- ☒ 3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 30. 09. 2015.



1. Ауторство - Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. Ауторство – без прераде. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.

BIOGRAFIJA AUTORA

Dragana Drljačić rođena je 16. 01. 1973. u Šapcu, gde je završila osnovnu školu i srednju medicinsku školu (smer *medicinska sestra-tehničar*) sa odličnim uspehom. Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja Univerziteta u Beogradu završila je 2007. godine sa prosečnom ocenom studiranja 8,78 (78/100). Diplomski rad pod naslovom *Uloga rekvizita ritmičke gimnastike u formiranju pravilnog držanja tela* odbranila je ocenom 10 (deset) i stekla zvanje *Profesor fizičke kulture*.

Tokom osnovnih studija radila je kao saradnik-demonstrator na predmetu *Anatomija*, na Fakultetu sporta i fizičkog vaspitanja, a kao profesor fizičkog vaspitanja u OŠ „Majur“, u Majuru. Posедуje i iskustvo vaspitača u radu sa decom smeštenom u srednjoškolskom domu učenika Srednje poljoprivredne škole u Šapcu. Dugi niz godina radi kao trener sportske gimnastike u Gimnastičkom klubu „Kami“ iz Šapca i kao instruktor pilatesa.

Doktorske akademske studije upisala je 2008. godine na Fakultetu sporta i fizičkog vaspitanja Univerziteta u Beogradu, odsek *Eksperimentalne metode istraživanja humane lokomocije*. Kao doktorad učestvovala je u projektu Fakulteta sporta i fizičkog vaspitanja finansiranom od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološki razvoja, pod nazivom *Mišićni i neuralni faktori humane lokomocije i njihove adaptivne promene* (#175037), kao i projekta Medicinskog fakulteta Ministarstva odbrane u Beogradu pod nazivom *Modulacija adaptivnog plasticiteta primenom neinvazivne stimulacije mozga* (#1/543).

Od 2010. godine zaposlena je kao saradnik-asistent za oblast *Fizička kultura* u Visokoj školi strukovnih studija za vaspitače u Šapcu.

Autor je ili koautor 10 naučnoistraživačkih radova objavljenih u naučnim časopisima ili prezentovanih na naučnim skupovima.