

UNIVERZITET U BEOGRADU
MULTIDISCIPLINARNE DOKTORSKE STUDIJE PRI
UNIVERZITETU
SMER: BIOMEDICINSKO INŽENJERSTVO I TEHNOLOGIJE

Nikola D. Ivančević

**KINEMATIČKA ANALIZA RUKOPISA U
NEUROLOŠKIM I PSIHIJATRIJSKIM
OBOLJENJIMA I NEURORAZVOJNIM
POREMEĆAJIMA DEČJEG I
ADOLESCENTNOG DOBA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2021.

UNIVERSITY OF BELGRADE
MULTIDISCIPLINARY DOCTORAL STUDIES
MODUL: BIOMEDICAL ENGINEERING AND TECHNOLOGY

Nikola D. Ivančević

**KINEMATIC ANALYSIS OF HANDWRITING
IN NEUROLOGICAL, PSYCHIATRIC AND
NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS OF
CHILDHOOD AND ADOLESCENCE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2021.

PODACI O MENTORIMA, ČLANOVIMA KOMISIJE ZA ODBRANU DOKTORSKE DISERTACIJE I DATUM ODBRANE

MENTORI

Mentor: vanredni profesor, Jasna Jančić, neuropsihijatar, specijalista uže specijalizacije iz kliničke farmakologije i farmakoterapije, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet

Mentor: vanredni profesor, Milica Janković, elektroinženjer, Univerzitet u Beogradu - Elektrotehnički fakultet

ČLANOVI KOMISIJE

- 1) Dr Saša Radovanović, naučni savetnik, Institut za medicinska istraživanja Univerziteta u Beogradu (neurologija/neurofiziologija i neuronauke) – predsednik komisije
- 2) Dr Janko Samardžić, vanredni profesor, Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu (klinička farmakologija i neuronauke) – član komisije
- 3) Dr Vera Miler-Jerković, naučni saradnik, Inovacioni centar, Elektrotehnički fakultet, Univerzitet u Beogradu (ICEF) (biomedicina i statistika) – član komisije

DATUM ODBRANE

ZAHVALNICA

Prvenstveno se zahvaljujem svojim mentorkama Prof. dr Jasni Jančić i Prof. dr Milici Janković.

Zahvaljujem se na saradnji, pomoći i podršci tokom izrade disertacije: Prof. dr Mirjani Popović, Mariji Novičić, Vladimiru Kojiću, dr Blažu Nikoliću i dr Dejanu Stevanoviću.

Zahvaljujem se članovima komisije: dr Saši Radovanoviću, Prof. dr Janku Samardžiću i dr Veri Miler – Jerković.

Zahvaljujem se svojoj porodici na nesebičnoj podršci tokom rada na doktorskoj disertaciji.

PODACI O DOKTORSKOJ DISERTACIJI

KINEMATIČKA ANALIZA RUKOPISA U NEUROLOŠKIM I PSIHIJATRIJSKIM OBOLJENJIMA I NEURORAZVOJNIM POREMEĆAJIMA DEČJEG I ADOLESCENTNOG DOBA

Sažetak

Uvod: Rukopis je složena veština koja može biti narušena u mnogim neurološkim i psihijatrijskim oboljenjima. Kinematička analiza rukopisa i motorna pravila su objektivni metod u proceni rukopisa.

Cilj: Cilj ovog istraživanja bila je analiza rukopisa u deficitu pažnje sa hiperaktivnošću (ADHD), multiploj sklerozi kod dece i adolescenata (PedMS), depresiji major kod dece i adolescenata (PedMDD) i poređenje sa zdravim kontrolama u cilju procene narušenja fine motorike i uticaja farmakoterapije. Procenjivan je i uticaj dominantne ruke na rukopis kod zdravih.

Metode istraživanja: Korišćena je digitalna tabla za pisanje koja registruje kinematičke parametre rukopisa i analizirane su i upoređivane eksperimentalne grupe ispitanika sa ADHD, PedMS i PedMDD sa zdravim kontrolama. Takođe su upoređivani levoruki i desnoruki zdravi ispitanici.

Rezultati: Pokazano je kinematičko narušenje rukopisa u eksperimentalnim grupama koje je posledica: narušenja fine motorike, pažnje i anticipacije greške u ADHD, subkliničkog neurološkog i kognitivnog oštećenja u PedMS, psihomotornog usporenja u PedMDD. Farmakoterapija ima uticaja na kinematiku rukopisa u navedenim grupama. Dominantna ruka utiče zanemarljivo na kinematiku rukopisa i to pre svega usled biomehaničkih razlika. Nije pokazano odstupanje od motornih pravila u ispitivanim grupama.

Zaključak: Kinematička analiza rukopisa može biti objektivni i senzitivni metod u kliničkim studijama u dečjoj populaciji. Ovom metodom moguće je detektovati subkliničke neurološke i kognitivne poteškoće u ADHD, PedMS i PedMDD kao i uticaj farmakoterapije na iste. Ruka kojom se piše nije od velikog uticaja na kinematiku rukopisa.

Ključne reči: rukopis, kinematička analiza, motorna pravila, dominantna ruka, deficit pažnje sa hiperaktivnošću, multipla skleroza kod dece i adolescenata, depresija major kod dece i adolescenata, farmakoterapija

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: biomedicinsko inženjerstvo

INFORMATIONS ABOUT DOCTORAL DISSERTATION

KINEMATIC ANALYSIS OF HANDWRITING IN NEUROLOGICAL, PSYCHIATRIC AND NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS OF CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

Abstract

Introduction: Handwriting is a complex skill that can be impaired in many neurological and psychiatric disorders. Kinematic analysis of handwriting and motor rules are an objective method in the evaluation of handwriting.

Aim: The aim of this study was to analyze handwriting in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), multiple sclerosis in childhood and adolescence (PedMS), major depression in childhood and adolescence (PedMDD) and to compare it with healthy controls to assess fine motor impairment and the effects of pharmacotherapy. The influence of the dominant hand on the handwriting in healthy people was also assessed.

Method: A digital writing board which register kinematic parameters of handwriting was used and experimental groups of subjects with ADHD, PedMS and PedMDD with healthy controls were analyzed and compared. Left-handed and right-handed healthy subjects were also compared.

Results: Kinematic impairment of handwriting in experimental groups has been shown as a consequence of: impaired fine motor skills, attention and anticipation of error in ADHD, subclinical neurological and cognitive impairment in PedMS, psychomotor retardation in PedMDD. Pharmacotherapy has an impact on the kinematics of handwriting in these groups. The dominant hand has a negligible effect on the kinematics of the handwriting, primarily due to biomechanical differences. No deviation from motor rules was shown in the examined groups.

Conclusion: Kinematic analysis of handwriting could be an objective and sensitive method in clinical studies in the pediatric population. With this method, it is possible to detect subclinical neurological and cognitive difficulties in ADHD, PedMS and PedMDD, as well as the influence of pharmacotherapy on them. The dominant hand has a minor influence on the kinematics of the handwriting.

Key words: handwriting, kinematic analysis, motor rules, dominant hand, attention deficit/hyperactivity disorder, multiple sclerosis in childhood and adolescence, major depression in childhood and adolescence, pharmacotherapy

Scientific field: medicine

Narrow scientific field: biomedical engineering

SADRŽAJ

UVOD	1
Definicija i značaj rukopisa	1
Organizacija rukopisa kao složene veštine	1
Razvoj rukopisa tokom detinjstva	2
Rukopis i „centri za rukopis“	4
Pristupi proceni rukopisa	5
Kinematička analiza rukopisa	6
Motorna pravila	9
Uticaj različitih varijabli na karakteristike rukopisa	10
Dominantna ruka	11
Primena kinematičke analize rukopisa u kliničkim istraživanjima	11
Rukopis u neurorazvojnim poremećajima (deficit pažnje sa hiperaktivnošću)	12
Rukopis u multiploj sklerozi	13
Rukopis u psihijatrijskim poremećajima (depresija i pridružena anksioznost)	15
CILJEVI I HIPOTEZE	20
METODOLOGIJA	21
ETAPA 1 - Analiza kinematike rukopisa i motornih pravila u ADHD u poređenju sa zdravim kontrolama ..	23
Ispitanici	23
Opis eksperimenta i analiza	23
Rezultati	25
Kinematički parametri	25
Motorna pravila	28
Diskusija	29
ETAPA 2 - Ispitivanje uticaja dominantne ruke na kinematiku rukopisa i motorna pravila kod mladih i zdravih ispitanika	33
Ispitanici	33
Opis eksperimenta i analiza	33
Rezultati	36
Karakteristike ispitanika	36
Kinematički parametri	36
Motorna pravila	38
Diskusija	41
ETAPA 3 - Analiza kinematike rukopisa i motornih pravila u PedMS i PedMDD u poređenju sa zdravim kontrolama	44
Opis eksperimenta i analiza	44

A) Analiza kinematike rukopisa i motornih pravila u PedMS.....	44
Ispitanici	44
Rezultati.....	46
Karakteristike ispitanika	46
Kinematički parametri	46
Motorna pravila	53
Diskusija.....	56
B) Analiza kinematike rukopisa i motornih pravila u PedMDD	59
Ispitanici	59
Rezultati.....	61
Karakteristike ispitanika	61
Kinematički parametri	61
Motorna pravila	68
Diskusija.....	71
ZAKLJUČAK.....	74
LITERATURA	77
PRILOZI.....	87
SKRAĆENICE	93
BIOGRAFIJA AUTORA	95
IZJAVE	96

UVOD

Definicija i značaj rukopisa

Rukopis je složena veština sastavljena od kognitivnih i motornih procesa. Rukopis je svojstven samo čoveku i služi za prikupljenje, manipulisanje, pohranjivanje, razmenjivanje informacija i u svrhu međuljudske komunikacije (Schmandt-Besserat, 2014; Van Galen, 1991). Sposobnost pisanja u sebi sadrži nekoliko paralelnih procesa, a to su kodiranje i egzekucija samog čina pisanja (spadaju u domen praksije) i procese dekodiranja arbitrarnih vizuelnih znakova (domen gnozijske; Čordić & Bojanin, 1997). Ovi procesi su hijerarhijski organizovani i podeljeni u procese „višeg nivoa“ kao što su sintaksički, semantički i ortografski procesi, i motorne procese koji spadaju u procese „nižeg nivoa“ (za više informacija videti dalje u tekstu; Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017).

Dobro razvijen rukopis važan je za razvoj drugih veština poput čitanja i usvajanja jezika, koje su zajedno preduslov za kognitivni napredak deteta i dalja akademska postignuća. Ranija istraživanja pokazala su da kvalitet rukopisa može predvideti uspešnost i u drugim, povezanim kognitivnim domenima poput sastavljanja rečenica i teksta, prepoznavanja slova i drugih ortografskih simbola kao i u čitanju. Može se reći da je ovladavanje rukopisom sastavni deo procesa ovladavanja govorom i jezikom uopšte kao krunskim kognitivnim domenima čoveka. Sa druge strane, za realizaciju rukopisa važna je očuvanost svih navedenih procesa, kako onih „višeg nivoa“ tako i procesa „nižeg nivoa“. U ove poslednje svrstavamo i motoričke procese, a pre svega finu motornu kontrolu. Narušenja funkcionalnosti u bilo kom od navedenih procesa mogu potencijalno voditi poteškoćama u rukopisu (Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017).

Organizacija rukopisa kao složene veštine

Kako je već pomenuto, rukopis je složena veština koja u sebi integriše kognitivne i motorne procese. Veliki je broj istraživanja koja su pokušala da daju modele kojima bi se predstavio rukopis. Većina istraživanja potiče iz oblasti kognitivne neuropsihologije i motorne kontrole (Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017; Van Galen, 1991). Ono što je zajedničko ovim modelima jeste da se oni zalažu za hijerarhijsku organizaciju rukopisa i dele ga uslovno na procese „višeg nivoa“ koji u sebi objedinjuju sintaksičke, semantičke i ortografske procese. Ovi procesi dalje konvergiraju iz svojih centara dugoročne memorije ka centrima za takozvanu ortografsku radnu memoriju. Odatle se proces „preliva“ u tzv. „niže nivoe“ koji odgovaraju motornim radnjama. Ova struktura organizacije rukopisa se nije menjala poslednjih 30ak godina (Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017; Van Galen, 1991).

Prema široko primenjivanom modelu Van Galena iz 1991. godine proces pisanja polazi iz viših kortikalnih centara gde je polazna jedinica ideja i ima sledeću strukturu: ideja → koncept → fraza → reč → grafema (arbitrarni vizuelni znaci od kojih su formirane reči npr. slova ćirilice ili latinice u srpskom jeziku) → alografi (sve moguće varijante pojedinačne grafeme npr. malo, veliko, štampano, pisano slovo „A“ ćirilice) i konvergira do finalne jedinice (kvanta) rukopisa, a to je pojedinačni potez („stroke“ na engleskom) (Van Galen, 1991). Navedene jedinice predstavljene su u apstraktnoj formi do nivoa grafeme (slova) u usmenom jeziku i alografa u pisanom jeziku – rukopisu. Konkretizacija samog procesa počinje njihovom motornom egzekucijom u vidu vokalizacije u govoru odnosno pisanja. Ovde se vidi koliko su govorni i pisani jezik povezani, a samim tim i rukopis sa njima. U srži Van Galenovog modela rukopisa jesu „motorni programi“ koji postoje za svaki pojedinačni alograf i smešteni su u dugoročnoj motornoj memoriji. Ovi „motorni programi“ kodiraju broj i prostorno-vremenski odnos pojedinačnih poteza i „povlače se“ u radnu motornu memoriju sa ciljem izvršenja rukopisa kao motornog zadatka. Ono što je zanimljivo jeste činjenica da je realizacija „motornih programa“ nezavisna od efektor, što će reći, oblik, nagib, odnos i izgled slova biće manje-više isti nezavisno od toga da li je napisan dominantnom ili nedominantnom rukom ili čak imobilizovanom rukom ili nogom (Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017; Van Galen, 1991).

Rukopis se realizuje motornim aktom pisanja u kome učestvuju ruka, zglob ručja i prsti šake. U ovoj poslednjoj fazi samog izvršenja pisanog akta pojedinačni potez (eng. „stroke“) smatra se osnovnom jedinicom rukopisa. Rukopis koji je u osnovi motorna radnja jeste serijski proces: rečenica nastaje serijskim nadovezivanjem reči, reč serijskim nadovezivanjem slova, a slova serijskim nadovezivanjem pojedinačnih poteza (Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017; Van Galen, 1991). Postoji nekoliko definicija poteza: 1) potez se definiše kao deo trajektorije pisanja između dva apsolutna minimuma brzine (Meulenbroek & van Galen, 1988); 2) potez se definiše kao deo trajektorije između dve „nule“ u vertikalnoj brzini (vektor brzine po y osi; Hollerbach, 1981); 3) potez se definiše kao koordinisana aktivnost mišićnog sistema definisana vektorom brzine gde su orijentacija i amplituda vektora brzine kodirani u centralnom nervnom sistemu (Plamondon 1995a, 1995b). Prethodno navedeno vezano za organizaciju rukopisa šematski je prikazano na primeru reči „lopta“ u figuri 1.

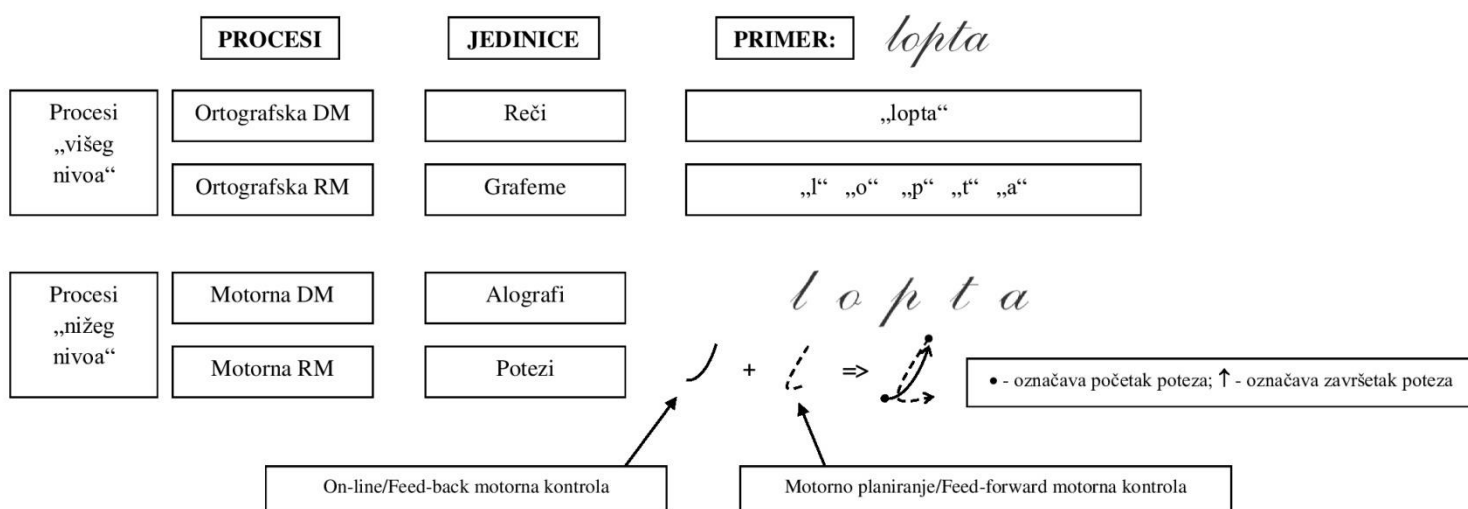


Figura 1. Šematska ilustracija različitih ključnih procesa i podjedinica koje su aktivirane tokom procesa produkcije prva dva poteza prvog slova reči “lopta” pisane malim slovima pisane latinice srpskog jezika. DM – dugoročna memorija; RM – radna memorija. U procesima “višeg nivoa” ortografska DM zadužena je za dugoročno pohranjivanje i prizivanje iz memorije naučenih reči i delova od kojih su reči sastavljene. Ortografska RM zadužena je za privremeno (trenutno/*on – line*) skladištenje i serijski odabir pojedinačnih grafema neophodnih za produkciju pisane reči. U procesima “nižeg nivoa”, motorna DM zadužena je za dugoročno skladištenje i prizivanje iz memorije onih motornih programa koji odgovaraju odabranoj alografskoj prezentaciji svakog pojedinačnog slova koje čini datu reč. Na posletku, motorna RM je zadužena za trenutnu (*on-line*) kontrolu poteza koji se piše (pri tome se služeći *feed-back* mehanizmima motorne kontrole) kao i motorno planiranje narednog poteza koji sledi (*feed-forward* mehanizmi motorne kontrole). Prilagođeno prema Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017.

Razvoj rukopisa tokom detinjstva

Ovladavanje rukopisom kao veštinom veoma je složen, dugotrajan i zahtevan proces koji počinje već u drugoj godini života, kada dete počinje da pravi prve grafičke pokrete u vidu žvrljanja, i nastavlja se do adolescencije. Ipak, najvažnije promene dešavaju se u periodu između pete i desete godine života. Do sada se veći broj ispitivanja bavio razvojem veštine rukopisa u dečjem periodu i postoji velika heterogenost kako u korišćenim metodama (ispitivanje pisanja različitih oblika i petlji, pojedinačnih slova, bigrama, trigrama, reči, rečenica...) tako i u varijablama koje su uzimane u razmatranje (istraživanje produkta pisanja, procesa pisanja ili oba) (Feder & Majnemer, 2007; Jamesa & Engelhardta, 2012; Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). Na uzrastu od pet godina primećena je nerazvijena veština pisanja koja se ogleda u: teško čitljivom rukopisu (nekongruentan odnos u

veličini i nagibu slova u reči, pisanje izvan određenih granica), potezi su spori a samim tim je i dužina pisanja slova i rečenica veća, potezi pokazuju veliku oscilaciju u brzini i ubrzanju i samim tim su manje fluentni, često je odizanje ruke od podloge (duže vreme olovka provodi u vazduhu), pauze u pisanju su duge i učestale, pojedinačni potezi su kratki (potreban je mnogo veći broj poteza da bi se napisalo jedno slovo odnosno reč), pritisak olovke na podlogu je naglašen (Feder & Majnemer, 2007; Jamesa & Engelhardt, 2012; Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). U ovom uzrastu, kurikulumi u predškolskim ustanovama podrazumevaju uvežbavanje grafomotorike kroz pisanje petlji i „cik-cak“ linija (povremeno se naziva još i „primitivno pisanje“). Na ovaj način, do sedme godine dolazi do rane evolucije u rukopisu. Tokom ovog perioda (od pete do sedme godine) dolazi do tranzicije od balističkih strategija u pokretima pisanja (nemogućnost korišćenja senzorne povratne sprege/feedback-a) do uspostavljanja kontrole predominantno korišćenjem mehanizama vizuelne povratne sprege /retroaktivna kontrola (na uzrastu od sedam godina). Na uzrastu od sedam - osam godina rukopis je poboljššan ali još uvek nije automatizovan (Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). Automatizovan rukopis jeste onaj rukopis tokom koga se ova motorna radnja obavlja sa minimalnim uplivom pažnje na sam proces pisanja i na taj način ostavlja „mesto“ da se kognitivni procesi usmere na sadržaj onoga što se zapisuje i druge misaone procese (Tucha, Tucha, & Lange, 2008). Automatizacija rukopisa je dakle jedan od ključnih procesa u sazrevanju ove veštine. Na uzrastu od sedam - osam godina veličina i robusnost napisanog sadržaja su manji ali je brzina pisanja i dalje mala. Deca i dalje obraćaju previše pažnje na pokrete same šake i prstiju tokom pisanja (Feder & Majnemer, 2007; Jamesa & Engelhardt, 2012; Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). Na uzrastu između devet i deset godina dolazi do velikog skoka u ovladavanju veštinom pisanja i deca počinju da personalizuju svoj rukopis. Ovde dolazi do preorijentacije kontrole sa produkta pisanja na sam proces pisanja tj. sa retroaktivne kontrole na proaktivnu kontrolu pokreta pisanja/*feed-forward* kontrola. Ova proaktivna kontrola rukopisa bazirana je na stabilnim motornim reprezentacijama i uspostavlja se u desetoj godini kod zdrave dece (Feder & Majnemer, 2007; Jamesa & Engelhardt, 2012; Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). Korišćenjem digitalnih tableta u kinematičkoj analizi evolucije rukopisa kod dece došlo se do zaključka da je prethodno pomenuta evolucija jedan monoton proces (bez oscilacija/prati ustaljenu trasu evolucije) i da se nastavlja i nakon navršene desete godine, ali daleko sporije nego u periodu između pete i desete godine. Nakon desete godine opservira se dalja progresija performansi rukopisa koji postaje još više automatizovan i sazreva proces motorne kontrole u smislu anticipacije narednih poteza pisanja koji treba da uslede nakon poteza koji se trenutno piše (*feed-forward* mehanizmi kontrole). Gledajući senzorni mehanizam povratne sprege (vizuelni i proprioceptivni) dečji rukopis sazreva od paradigme zatvorene petlje (*closed-loop*) ka paradigmi otvorene petlje (*open-loop*) gde ova nezavisnost od senzornog *feed-back*-a predstavlja osnov za automatizaciju rukopisa (Jolly & Gentaz, 2014; Kandel & Perret, 2015). Proces maturacije rukopisa polako se završava na uzrastu 14 – 15 godina (Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). Grafički prikaz evolucije razvoja rukopisa kroz pomenute parametre predstavljen je na hipotetičkom primeru reči „lopta“ u figuri 2.

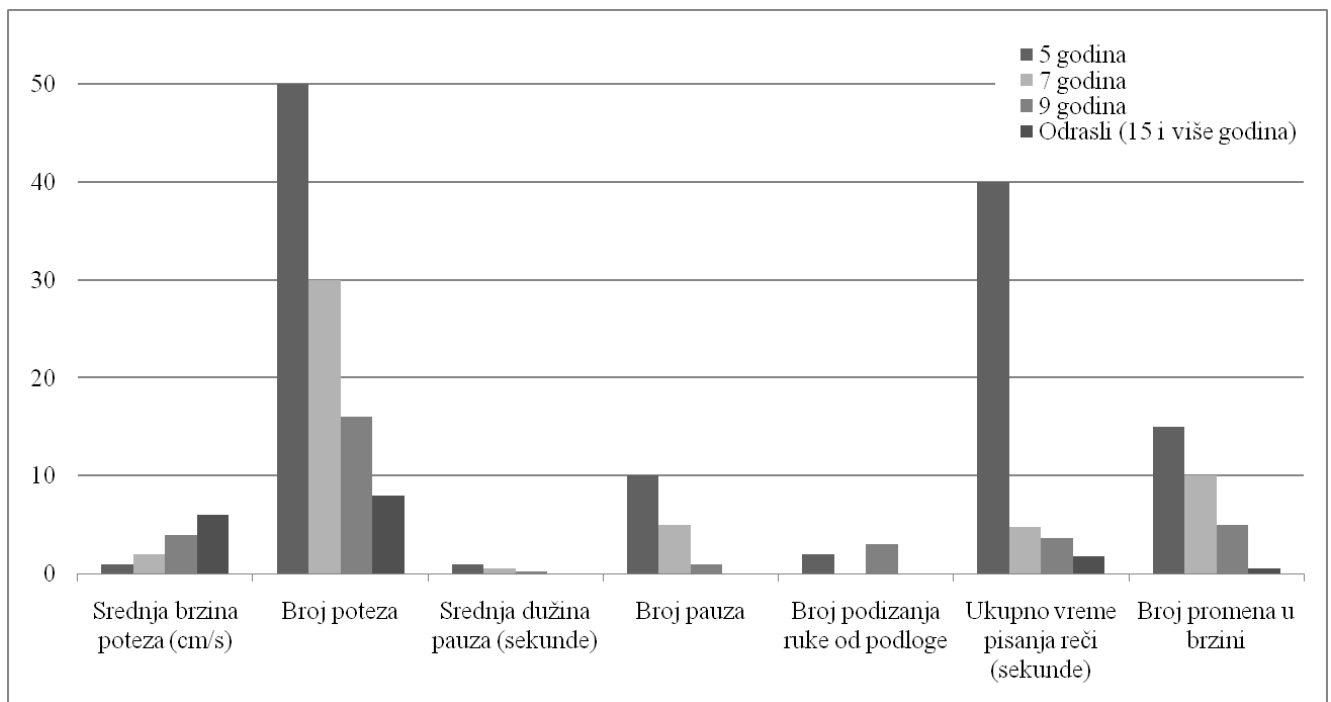


Figura 2. Grafički prikaz evolucije parametara rukopisa kroz vreme. Radi se o hipotetičkom primeru na pisanju reči “lopta”. Može se primetiti da je ključni period u razvoju rukopisa vreme između pet i devet - deset godina kada dolazi do najznačajnijih promena. Progresivno se smanjuje ukupan broj poteza potreban za pisanje reči, ukupno vreme potrebno da se reč napiše, ukupan broj pauza prilikom pisanja, broj podizanja ruke od podloge, srednja dužina pauze, broj promena u brzini. Progresivno raste srednja brzina poteza. Prilagođeno prema Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017.

Rukopis i „centri za rukopis“

O potencijalnim „centrima za rukopis“ u mozgu vodile su se debate još od 19. veka. Prve studije slučajeva na primerima apraksičke agrafije nakon lezija mozga pokazale su da postoje potencijalni, relativno ograničeni delovi kore velikog mozga koji su zaduženi za rukopis. Sa razvojem neurovizuelizacionih tehnika, a posebno magnetne rezonance i funkcionalne magnetne rezonance (MR i fMRI) došlo se do zanimljivih otkrića (Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). Pored primarnog motornog korteksa (precentralni girus), primarnog somatosenzornog korteksa (postcentralni girus), putamena i sistema bazalnih ganglija, puteva bele mase mozga i kičmene moždine čiji integritet je neophodan za bilo koju preciznu motornu radnju ustanovljena su četiri dela mozga koja se visokoselektivno aktiviraju u paradigmatama sa korišćenjem fMRI i digitalnog tableta za pisanje (Kloppel, Mangin, Vongerichten, Frackowiak, & Siebner, 2010; Kloppel, Vongerichten, Eimaren, Frackowiak, & Siebner, 2007; Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017; Siebner et al, 2002). S obzirom da je većina ovih ispitivanja sprovedena na desnorukim ispitanicima i da je većina populacije desnoruka (oko 90%) navodićemo ove delove mozga u odnosu na desnoruke. Studije su pokazale da je kod levorukih ova prezentacija kontralateralna, dok je kod konvertovanih-levorukih (kasnije tokom života naučenih da pišu levom rukom) prezentacija ovih centara bilateralna sa predominacijom one strane mozga kojom su inicijalno “pisali” (Kloppel, Mangin, Vongerichten, Frackowiak, & Siebner, 2010; Kloppel, Vongerichten, Eimaren, Frackowiak, & Siebner, 2007; Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017; Siebner et al, 2002). Pominjani „centri za rukopis“ kod desnorukih osoba su: levi dorzalni premotorni korteks (*Exner*-ova regija), levi superiorni parijetalni korteks, desni deo cerebeluma (posteriorni deo desne hemisfere cerebeluma) i levi fuziformni korteks (videti figuru 3). U zadacima sa rukopisom primećena je visokoselektivna aktivacija ovih centara. Ovi centri se aktiviraju i u zadacima poput čitanja i crtanja uz druge delove mozga ali je ova aktivacija više „globalna“ (čak i bilateralna) odnosno manje selektivna u poređenju sa pisanjem slova, reči i

rečenica (Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017; Planton, Longcamp, Péran, Démonet, & Jucla, 2017).

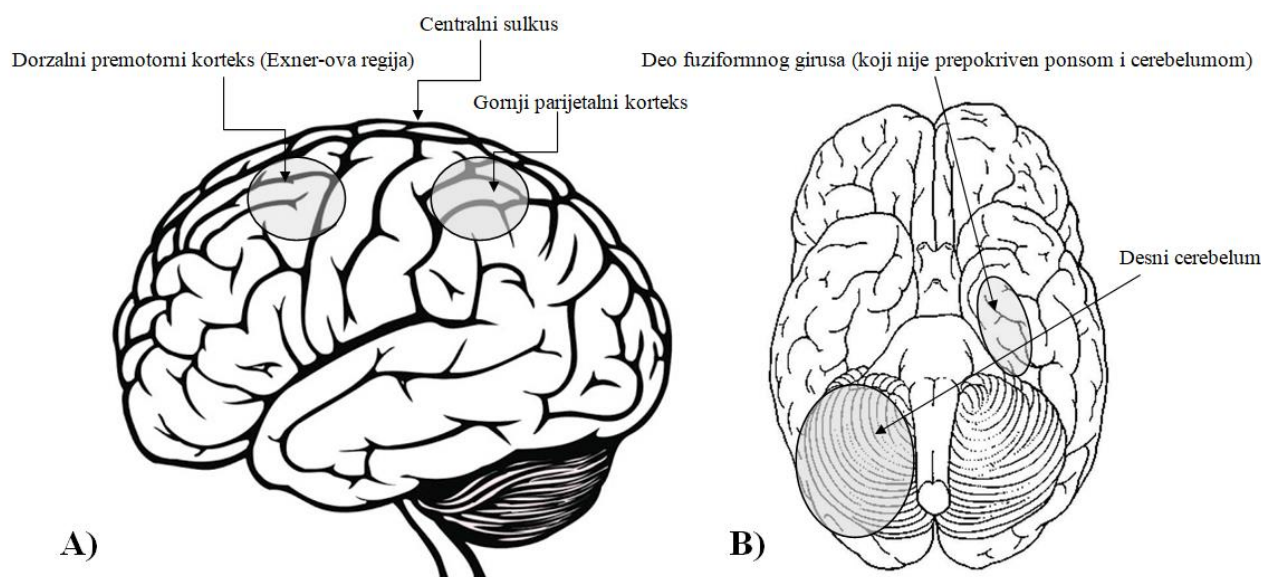


Figura 3. Grafički prikaz moždanih “centara za rukopis” na primeru desnoruke osobe. A) lateralni prikaz leve polovine mozga; B) prikaz mozga sa donje strane. Treba naglasiti da su kod levorukih osoba moždani centri smešteni sa suprotne strane ili su čak bilateralni. Prilagođeno prema Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017.

Pristupi proceni rukopisa

Rukopis je predmet istraživanja vekovima. Uvek aktuelna istraživanja istorijskog razvoja jezika, pisma i pisanja predmet su antropologije i arheologije. Istraživanja rukopisa kao kognitivne i motorne veštine imaju drugi tok. U početku su istraživanja bila koncentrisana na sferu grafologije i grafološke forenzike (vizuelna analiza napisanog materijala), pre svega kako bi se procenila verodostojnost potpisa na dokumentima od pravnog značaja. Grafološka forenzika i dalje ima svoje mesto u sudsko-pravnim i kriminalističkim domenima. Paralelno sa grafološkom forenzikom razvija se grafologija kao jedan nedovoljno naučno zasnovan pristup vizuelnoj analizi pisanog sadržaja (procena oblika i odnosa slova, nagiba slova i teksta, pritiska na podlogu itd.) i samog procesa pisanja (analiza ritmičnosti pokreta i odnosa prstiju, zgloba ručja i podlaktice prilikom pisanja itd.) sa ciljem da se procene psihološke karakteristike ličnosti i pojedine psihičke funkcije. Zbog nedostatka objektivnosti, ovaj metod nije našao čvrsto uporište u naučnoj zajednici (Dazzi & Pedrabissi, 2009; Lester, Werling, & Heinle, 1982; Ludewig, Dettweiler, & Lewinson, 1992). Sa razvojem drugih veština poput psihologije, neuropsihologije, defektologije, logopedije i pedagogije, rukopis i ovladavanje ovom veštinom tokom školovanja postaju tema od značaja. I ovde je akcenat stavljen na analizu onoga što je napisano – istraživanja su usmerena na produkt pisanja. Glavne teme ovih istraživanja bile su: efikasnost rukopisa i čitljivost napisanog, ergonomske aspekte posture tela tokom pisanja i hvat (položaj ruke koja drži pisaljku), priroda alata za pisanje i podloge za pisanje, uticaj brzine i različitih stresora na produkt pisanja, razvojni principi i uticaj instrukcija na razvoj i usvajanje veštine pisanja, organizacija kurikuluma za razvoj rukopisa u školama kao i istraživanja na skalama za procenu kvaliteta i performansi rukopisa (Van Galen, 1991). Usmerenost istraživanja na produkt pisanja trajala je do kraja 1970-tih godina. Početkom 1980-tih, sa razvojem nove kompjuterske tehnologije, razvojem digitalnih tabli za pisanje i digitalnih olovaka opremljenih senzorima, kao i sa napretkom neurovizuelizacionih tehnika i neuropsihologije nastupila je nova era u istraživanju rukopisa usmerena na sam proces pisanja (Van Galen, 1991). Digitalna tehnologija otvorila je mogućnost istraživanja dinamike pokreta pisanja u realnom vremenu i objektivizacije brojnih

parametara izdvojenih iz svakog poteza prilikom rukopisa, što je objedinjeno jednim nazivom – kinematička analiza rukopisa (Mergl et al., 1999).

Kinematička analiza rukopisa

Kinematička analiza rukopisa je objektivan i pouzdan metod za ispitivanje kognitivnih i motornih aspekata rukopisa. Ovaj metod pokazuje malu intra-individualnu varijabilnost odnosno visoku test-retest stabilnost (Mergl et al., 1999). Kinematička analiza rukopisa zasniva se na ekstrakciji kinematičkih parametara koji se dobijaju iz senzora kojima su opremljene digitalizovane grafičke table za pisanje i olovke koje se koriste u ovim istraživanjima. Na osnovu promena koordinata vrha olovke sa vremenom u x/y ravni uz dodatne senzore koji registruju kada je vrh olovke u vazduhu, a kada na podlozi i senzore za merenje pritiska koji vrh olovke generiše na podlogu za pisanje, određuju se kinematički parametri za svaki pojedinačni potez. Osetljivost aparature koja se koristi u ovim istraživanjima je velika, prosečna digitalizovana tabla registruje vrednosti koordinata i do 200 tačaka u sekundi (što odgovara frekvenciji od 200 Hz). Potrebno je napomenuti da ove table nisu osetljive na dodir prstom/rukom već isključivo na dodir vrha specijalizovane olovke. Na ovaj način moguće je ekstrahovati vrednosti brojnih kinematičkih parametara (korišćenjem posebnih softvera za snimanje/akviziciju i obradu parametara rukopisa/signala): brzina, ubrzanje, trzaj, vreme pisanja, vreme provedeno u vazduhu, vreme provedeno na podlozi, trajanje pojedinačnog poteza, srednja brzina tokom pojedinačnog poteza, dužina pojedinačnog poteza, pritisak na podlogu, broj promena u brzini i ubrzanju. Ove kinematičke parametre moguće je odrediti zasebno i za pokrete napravljene u vazduhu i za pokrete napravljene na površini za pisanje (Drotar et al., 2014; Drotar et al., 2016; Jerkovic et al., 2018; Jerkovic, Kojic, & Popovic, 2015). Detaljnije informacije o pojedinačnim kinematičkim parametrima date su u Tabeli 1.

Uvežban rukopis predstavlja brzu motornu aktivnost koju odlikuje nekoliko karakteristika koje se mogu objasniti kinematičkim parametrima: 1) fluentnost - odlikuje se glatkim i širokim/zaravnjenim profilom srednje vrednosti brzine (male vrednosti standardne devijacije brzine) bez mnogo oscilacija u vidu naglih i velikih ubrzanja i usporenja uz male vrednosti trzaja (ubrzanje i trzaj predstavljaju prvi odnosno drugi izvod brzine); 2) srednja brzina i frekvencija pokreta pisanja iznose 10 cm/s (100 mm/s) i 5 Hz; 3) potpuno automatizovani potezi – odlikuju se malim brojem promena u vrednosti brzine i ubrzanja i velikom fluentnošću; 4) prostorna invarijantnost – pojedinačni potezi zadržavaju iste prostorne i vremenske odnose pri formiranju alografa (slova), reči i rečenica nezavisno od veličine, brzine kojom se piše ili uda kojim se piše (nešto širi pojam od prethodno pomenute efektorske nezavisnosti); 5) prilikom instrukcija da se piše u zadatim okvirima i vodi računa o napisanom sadržaju ispitanici sa potpuno uvežbanim rukopisom pokazali su pad u automatizaciji, fluentnosti i brzini pisanja (Mergl et al., 1999; Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017; Tucha, Tucha, & Lange, 2008; Viviani & Flash, 1995).

Tabela 1. Kinematički parametri

Kinematički parameter	Engleski naziv	Skraćenica	Objašnjenje i merne jedinice
<i>Pritisak</i>	<i>Pressure</i>	<i>P</i>	Sila koju vrh olovke generiše na površinu podloge za pisanje (N/mm ²)
<i>Brzina*</i>	<i>Velocity</i>	<i>V</i>	Vektor kao mera promene pozicije vrha olovke sa vremenom (mm/s)
<i>Ubrzanje*</i>	<i>Acceleration</i>	<i>A</i>	Vektor kao mera promene brzine sa vremenom (mm/s ²)
<i>Trzaj*</i>	<i>Jerk</i>	<i>J</i>	Vektor kao mera promene ubrzanja sa vremenom (mm/s ³)
<i>Trajanje poteza</i>	<i>Stroke duration (time)</i>	<i>ST</i>	Vremensko trajanje najmanje motorne jedinice rukopisa – poteza (s)
<i>Brzina poteza</i>	<i>Stroke speed</i>	<i>SS</i>	Trajektorija pojedinačnog poteza podeljena sa trajanjem poteza, skalarna mera (mm/s)
<i>Dužina poteza</i>	<i>Stroke length</i>	<i>SL</i>	Dužina pojedinačnog poteza (mm)
<i>Broj promena u brzini</i>	<i>Number of changes in velocity</i>	<i>NCV</i>	Srednji broj lokalnih ekstrema u vrednosti brzine
<i>Broj promena u ubrzanju</i>	<i>Number of changes in acceleration</i>	<i>NCA</i>	Srednji broj lokalnih ekstrema u vrednosti ubrzanja
<i>Vreme u vazduhu</i>	<i>In-air time</i>	/	Vreme koje vrh olovke provede iznad podloge za pisanje (s)
<i>Vreme na podlozi</i>	<i>On-surface time</i>	/	Vreme koje vrh olovke provede na podlozi za pisanje (s)
<i>Vreme na podlozi/vreme u vazduhu</i>	<i>On-surface/In-air time ratio</i>	/	Odnos vremena koje vrh olovke provede na podlozi prema vremenu provedenom u vazduhu

Prilagođeno prema: Drotar et al. (2014) i Mergl, Tigges, Schroeter, Moeller, & Hegerl (1999); *- za brzinu, ubrzanje i trzaj određuju se tri komponente svakog vektora: po *x* osi (horizontalna), po *y* osi (vertikalna) i po *z* osi (tangencijalna komponenta).

Postoji više modela koji objašnjavaju produkciju ljudskih pokreta. Neki od modela objašnjavaju opšta načela generisanja bilo kakvog pokreta u ljudskom telu dok drugi modeli objašnjavaju nastanak brzih i finih pokreta koji generišu rukopis. Neki od modela bazirani su na neuronskim mrežama (Bullock & Grossberg, 1988), drugi na bihevioralnim principima (Schmidt & Lee, 1999) a postoje i kinematički modeli (Plamondon 1995a, 1995b). Kinematički model brzih motornih pokreta Plamondon-a daje do sada najpotpunije objašnjenje karakteristika uvežbanog rukopisa (Laniel, Faci, Plamondon, Beauchamp & Gauthier, 2019; Plamondon 1995a, 1995b).

Prema kinematičkom modelu brzih motornih pokreta Plamondon-a prost ciljajući motorni pokret predstavlja bazičnu osnovu čije je razumevanje neophodno da bi se shvatilo kako motorna kontrola obezbeđuje izvršenje kompleksnih pokreta (Laniel, Faci, Plamondon, Beauchamp & Gauthier, 2019; Plamondon 1995a, 1995b). Ovaj najprostiji pokret naziva se potezom (kako smo ga prethodno definisali u poglavlju *Organizacija rukopisa kao složene veštine*). Da bi se potez sproveo u delo, neuromišićna mreža mora ovaj pokret prethodno da isplanira, a potom i realizuje. U samoj realizaciji poteza učestvuju dva osnovna neuromišićna podsistema: agonisti i antagonisti. Agonisti su zaduženi za početak pokreta i ubrzanje pokreta ka cilju, dok su antagonisti zaduženi za usporavanje pokreta i zaustavljanje na željenom cilju. Kod ispitanika sa očuvanom motornom kontrolom profil brzine poteza će težiti da ima normalnu logaritamsku raspodelu i jedan potez će imati zapravo dve krive (po jednu generisanu od strane agonista i antagonista). Svaka od ovih krivih koja je objašnjena funkcijom normalne logaritamske raspodele pruža uvid u četiri parametra. Dva od ova četiri parametra definišu planiranje egzekucije pokreta u centralnom nervnom sistemu (CNS) i to su: vreme koje protekne od kada se signal pošalje iz CNS do pojave pokreta i distanca koja je planirana da se napravi. Preostala dva parametra definišu realizaciju pokreta i definišu pređeno rastojanje u odnosu na planirano kao i trajanje realizovanog pokreta u odnosu na planirani (sve u logaritamskoj raspodeli). Kada se jedan potez registruje na digitalnom tabletu moguće je iz njega izdvojiti profil brzine koji ima izgled „dvogrbe“ logaritamske funkcije (Laniel, Faci, Plamondon, Beauchamp & Gauthier, 2019; Plamondon 1995a, 1995b). Reverznim procesom (prvim, drugim, pa i trećim izvodom ove funkcije) moguće je doći do profila brzine posebno za agoniste, posebno za antagoniste koji se kriju iza ovog jednostavnog poteza i na osnovu ovih profila brzine moguće je izračunati prethodno pomenuta četiri parametra koji su u osnovi motorne kontrole. Ovaj logaritamski profil brzine poteza oslikava idealan matematičko-biomehanički model, a odstupanja od ovog modela i idealnog profila brzine mogu se tumačiti u kontekstu narušenosti motorne kontrole u različitim neurološkim i psihijatrijskim entitetima. Model je u više istraživanja potvrđen kao validan čak i u studijama sa istovremenim registovanjem μ – ritma na elektroencefalogramu (EEG, koji reflektuje signal za započinjanje pokreta nad motornim korteksom) i signala na elektromiogramu (EMG, koji reflektuje sprovođenje informacije do efektora – mišića i izvršenje pokreta) (Laniel, Faci, Plamondon, Beauchamp & Gauthier, 2019; Plamondon 1995a, 1995b). Važna stavka u ovom modelu jeste i termin odnosa signala prema šumu (*signal-to-noise ratio*, SNR). Što je veći ovaj odnos, bolja je i rekonstrukcija profila brzine, a samim tim to ukazuje i na maturaciju motorne kontrole. U ispitivanjima na maloj deci koja uče da pišu primećen je porast vrednosti SNR kao mera sazrevanja rukopisa i fine motorne kontrole, dok je pad u SNR primećen u starenju i to brže kod osoba sa Parkinsonovom bolešću u odnosu na osobe koje normalno stare (Laniel, Faci, Plamondon, Beauchamp & Gauthier, 2019). Takođe, ovaj model se može koristiti da se njime definišu i objasne i drugi kinematički parametri (videti Tabelu 1; Laniel, Faci, Plamondon, Beauchamp & Gauthier, 2019).

Motorna pravila

Neuropsihološka ispitivanja rukopisa sprovedena tokom 1970-tih i 1980-tih godina pokazala su da ispitanici prilikom pisanja slova ili prilikom podebljavanja ili precrtavanja jednostavnih oblika „poštuju“ izvesna pravila. Ova pravila ogledaju se u predvidivim strategijama u izboru i redosledu poteza kojima će npr. neko slovo biti napisano (Goodnow & Levine, 1973; Ninio & Lieblich, 1976; Simner, 1981). Usvajanjem veštine rukopisa i sazrevanjem motorike povećava se broj mogućnosti da se uradi neki pisani zadatak. Može se reći da zapravo raste broj teorijskih kombinacija izbora polaznih tačaka, linija i pravaca pisanja kojima će neko npr. slovo biti napisano. To bi značilo da osoba koja piše neki tekst pred sobom ima ogroman izbor mogućnosti kojim redosledom poteza napisati svako slovo u reči. To bi iziskivalo ogroman kognitivni napor onome koji piše. Međutim, utvrđeno je da sa sazrevanjem rukopisa određena osoba usvaja „kruti“ obrazac redosleda poteza kojim piše već naučene simbole (npr. alografske reprezentacije slova), a da ovaj izbor redosleda poteza nije posledica instrukcija tokom kurikuluma učenja pisanja slova u školi već se zasniva na biomehaničkim principima „energetske efikasnosti“. Ova „energetska efikasnost“ zasniva se na složenim biomehaničkim principima gde se po principu „pokušaj – greška“ na kraju odabira onaj niz poteza koji su najslabiji prirodni položajima i potezima ruke, zgloba ručja, šake i prstiju i iziskuju najmanji utrošak snage uz najbolji učinak napisanog sadržaja. Ovaj koncept nazvan je zato „gramatika akcije“ ili „motorna pravila“ (Goodnow & Levine, 1973; Ninio & Lieblich, 1976; Simner, 1981).

Motorna pravila su jednostavni principi i mahom su zasnovana na ispitivanju rukopisa kod desnorukih ispitanika. Postoje tri osnovna motorna pravila: 1) pravilo početne tačke koje ukazuje na preferenciju ispitanika da pisanje npr. slova započne uvek iz iste tačke (npr. desnoruki ispitanik koji piše s leva na desno će pisanje većine slova započeti iz gornjeg levog ugla tačnije najverovatnije je da će početi pisanje pre iz gornjeg dela slova/figure nego iz donjeg i pre sa leve nego sa desne strane); 2) pravilo progresije ukazuje na preferenciju da se neki segment slova/figure piše u određenom pravcu (npr. desnoruki ispitanici pišu vertikalne i kose segmente odozgo-naniže pre nego odozdo-naviše); 3) horizontalno pravilo ukazuje na tendenciju ispitanika da piše horizontalnu liniju nakon vertikalnog ili kosog/zakrivljenog segmenta (npr. desnoruki ispitanik koji piše sa leva na desno će verovatnije napisati horizontalni segment nakon vertikalnog, kosog ili zakrivljenog segmenta i potom nastaviti nadesno) (Goodnow & Levine, 1973; Ninio & Lieblich, 1976; Simner, 1981). Motorna pravila se mogu kombinovati u složenije motorne principe (strategije) zavisno od složenosti pisanog zadatka. Motorna pravila i motorne strategije mogu ukazati na narušenost kako kognitivnih tako i motornih aspekata rukopisa i mogu se ispitivati sa ciljem detekcije onih ispitanika sa potencijalnim poteškoćama u rukopisu npr. dizgrafijom ili drugim neurorazvojnim poremećajima (Goodnow & Levine, 1973; Khalid et al., 2010; Ninio & Lieblich, 1976; Simner, 1981). Pomenuta motorna pravila slikovito su prikazana na primeru pisanja štampanog velikog ćiriličnog slova „Б“ u Figuri 4.

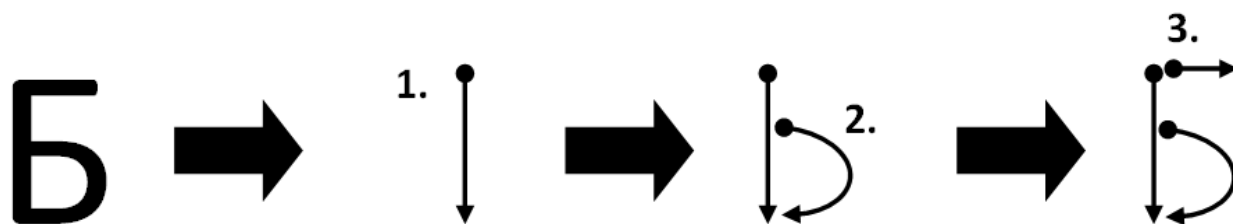


Figura 4. Primer primene motornih pravila prilikom pisanja štampanog velikog ćirilicnog slova „Б“ kod desnorukog ispitanika. Može se videti kao: 1. primena pravila početne tačke i pravila progresije gde desnoruki ispitanici pisanje počinju od gornjeg levog ugla figure i prvo pišu vertikalni segment odozgo-naniže; 2. pišu zakrivljeni segment ponovo odozgo-naniže i ovo oslikava ponovo pravila početne tačke i progresije kao i prednost pisanja vertikalnog ili kosog segmenta nad zakrivljenim i horizontalnim; 3. poslednji se piše horizontalni segment sa leva na desno nakon vertikalnog i zakrivljenog segmenta što oslikava horizontalno pravilo. Prilagođeno prema: Khalid et al., 2010; Simner, 1981.

Uticaj različitih varijabli na karakteristike rukopisa

Kinematički metod u analizi rukopisa je veoma senzitivna, pa su se pojedina istraživanja bavila uticajem različitih varijabli na rukopis. Ove varijable se mogu podeliti u grupu spoljašnjih (koje se lako mogu modifikovati menjanjem uslova testiranja) i ovde spadaju: položaj i odnos stolice i radne površine; visina na kojoj se sedi; veličina, boja i oblik podloge za pisanje; vrsta olovke za pisanje; osvetljenost u prostoriji; okolna buka; verbalne ili pisane instrukcije prilikom izrade zadatka; vrsta pisanog zadatka i njegov obim itd. Uticaj spoljašnjih varijabli teško je proceniti, ali je pokazano da verbalne instrukcije uz intenzivniju boju podloge za pisanje mogu poboljšati rukopis (brzinu i čitljivost) modifikacijom pažnje (boljim usmeravanjem pažnje) kod dece koja uče da pišu ili kod dece sa poteškoćama u pažnji ili motorici (Feder & Majnemer, 2007; Jolly & Gentaz, 2014). Unutrašnje varijable su same karakteristike ispitanika i neke se mogu modifikovati, dok druge nisu podložne promenama. Ovde spadaju: kognitivni i motorni procesi koji generišu rukopis (najčešće su predmet istraživanja), ergonomske faktori, pol, dominantna ruka i položaj ruke, uzrast i starost, profesionalno opredeljenje (Feder & Majnemer, 2007; Mergl et al., 1999).

Dugo se polemicalo da li na karakteristike rukopisa utiču ergonomske varijable poput: posture tela, hvata (položaj šake i prstiju prilikom držanja olovke) ili konstitucija tela, ali je zaključeno da je uticaj ovih faktora zanemarljiv (Van Galen, 1991). Uzrast (starost): kao što je prethodno pomenuto u poglavlju o razvoju rukopisa u dečjem dobu vidi se hronološko sazrevanje karakteristika uvežbanog rukopisa. Takođe, studije su pokazale da sa starenjem (početkom 7. decenije života) dolazi do pada u brzini pisanja i stepenu automatizacije rukopisa (Mergl et al., 1999). Pol: u studijama na zdravim odraslim ispitanicima pokazano je da muškarci pišu potezima sa većim skokovima ubrzanja i većim vrednostima pritiska na podlogu. Ovaj podatak nije konzistentan kod ispitanika dečjeg uzrasta i vrlo zavisi od uzrasne grupe i pridruženih stanja i poteškoća (Jolly & Gentaz, 2014; Mergl et al., 1999). Profesija: dugogodišnje profesionalno bavljenje određenim motornim aktivnostima utiče i na kinematičke karakteristike rukopisa, pa tako profesionalni muzičari imaju poteze veće brzine i automatizacije (kao mera kvaliteta i zrelosti rukopisa) u poređenju sa osobama koji su manuelni radnici na lakim poslovima, dok su najlošije rezultate imali oni ispitanici koji se profesionalno bave teškim fizičkim poslovima (Mergl et al., 1999).

Dominantna ruka

Pitanje dominantne ruke je možda najdelikatnija tema u ovom poglavlju, jer dominantna ruka nije samo ruka kojom se piše već, daleko više od toga. S obzirom da je čak 10% opšte populacije levoruko, važno je razlučiti uticaj dominantne ruke na rukopis (Henkel et al., 2001). Ranija ispitivanja ustanovila su biomehanički uticaj dominantne ruke kojom se piše kao i položaja ruke na podlozi prilikom pisanja (neinvertovan položaj – vrh olovke je ispod linije na kojoj se piše i vrh je usmeren naviše; invertovan položaj je obrnuto) kao i da je ovaj uticaj podložan promenama u zavisnosti od vrste pisanog zadatka i vrste pisma kojim se piše (npr. da li se piše sa leva na desno ili koja je vrsta i veličina slova; Meulenbroek & Thomassen, 1991, 1992; Van Galen, 1991). Takođe, pokazano je da se rukopis levorukih i desnorukih ispitanika razlikuje u varijacijama u brzini i ubrzanju (Henkel et al., 2001). Druga ispitivanja nisu pronašla signifikantne razlike u kinematici rukopisa između levorukih i desnorukih (Mergl et al., 1999) kao ni u grafološkim studijama (Lester, Werling, & Heinle, 1982). U prilog tome da dominantna ruka nije samo strana tela, govore istraživanja sa pozitronskom emisijom tomografijom (PET) koja su pokazala drugačiju aktivaciju regiona mozga između desnorukih, levorukih i konvertovanih desnorukih (levoruki koji su primorani da u ranom detinjstvu pišu desnom rukom; Siebner et al., 2002). Kada su pomenute grupe analizirane upotrebom MR i digitalnog tableta nije pokazana razlika u kinematici rukopisa između levorukih i desnorukih, ali su pokazane razlike u zapremini putamena i bazalnih ganglija i debljini korteksa ranije pomenutih „centra za rukopis“: levi dorzalni premotorni korteks (*Exner*-ova regija), levi superiorni parijetalni korteks, desni deo cerebeluma (posteriorni deo desne hemisfere cerebeluma) i levi fuziformni korteks (videti figuru 3; Kloeppel, Mangin, Vongerichten, Frackowiak, & Siebner, 2010). Takođe je pokazano, upotrebom fMRI, da treniranje određene strane tela (ruke) za određene aktivnosti (npr. pisanje) modifikuje šeme aktivacije, stranu i obim dela kore mozga koji se aktivira prilikom pisanja. Time je pokazano da iako postoje definisani moždani „centri za rukopis“ ipak postoji određeni stepen plasticiteta mozga koji je podložan modifikaciji treningom kroz vreme (Kloeppel, Vongerichten, Eimaren, Frackowiak, & Siebner, 2007). Dominantna ruka kao i strana tela može se proceniti i upotrebom upitnika od kojih je već decenijama u upotrebi, Edinburgh Handedness Inventory (EHI), upitnik od 10 ili 20 pitanja koji se odnosi na korišćenje određene strane tela (ruke i/ili noge) za obavljanje određenih aktivnosti. Ovaj upitnik je preveden na mnoge svetske jezike i evaluiran u brojnim studijama (Dragović, 2004; Milenković & Dragović, 2013; Oldfield, 1971). U dosadašnjoj literaturi ne postoje podaci o uticaju dominantne ruke na kinematiku rukopisa i motorna pravila kod zdravih, mladih osoba.

Primena kinematičke analize rukopisa u kliničkim istraživanjima

Primer poremećaja koji se primarno manifestuje poteškoćama u rukopisu jeste dizgrafija. Dizgrafija je neurorazvojni poremećaj koji spada u grupu razvojnih poremećaja sa poteškoćama u učenju i narušenim pisanim govorom. Dizgrafija se odlikuje značajnim i perzistentnim poteškoćama u usvajanju i ovladavanju veštinama koje se tiču čitljivosti rukopisa, gramatike i sintakse, kao i organizacije i koherentnosti ideja prilikom pisanja. Postoje podtipovi dizgrafije poput: disleksička dizgrafija, spacijalna dizgrafija i motorna dizgrafija. Iz prethodno navedenog može se zaključiti da kod dizgrafije postoje poteškoće kako u „višim“ tako i u „nižim procesima“ kognitivnog aspekta rukopisa i u samoj motornoj egzekuciji rukopisa (Asselborn et al., 2018; APA, 2013; Döhla & Heim, 2016; Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). Ono što je važno pomenuti jeste činjenica da dizgrafija zajedno sa disleksijom i diskalkulijom (objedinjeni u grupu specifičnih poremećaja učenja) kao izolovani ili kao komorbiditet razvojnog poremećaja koordinacije (*Developmental Coordination Disorder/DCD*), deficit pažnje sa hiperaktivnošću (*Attention Deficiency-Hyperactivity Disorder/ADHD*) i poremećaja iz spektra autizma (*Autistic Spectrum Disorder/ASD*) imaju veliku prevalenciju koja se kreće od 5% do 15% u dečjem uzrastu (Asselborn et al., 2018; Döhla & Heim, 2016).

Kinematička analiza rukopisa našla je svoje mesto u mnogim kliničkim ispitivanjima. Kinematika rukopisa analizirana je u već pomenutim neurorazvojnim poremećajima poput dizgrafije

(Asselborn et al., 2018), deficita pažnje sa hiperaktivnošću (Racine, Majnemer, Shevell, & Snider, 2008; Rosenblum, Epsztein, & Josman, 2008), razvojnom poremećaju koordinacije (Soleimani, Kousha, Zarrabi, Tavafzadeh-haghi, Jalali, 2017), poremećajima iz spektra autizma (Cook, 2016). Takođe, kinematička analiza rukopisa primenjivana je da bi se utvrdio uticaj farmakoterapije ili okupacione terapije u neurorazvojnim poremećajima (Soleimani, Kousha, Zarrabi, Tavafzadeh-haghi, Jalali, 2017). Kinematika rukopisa takođe je istraživana u psihijatrijskim poremećajima poput opsesivno-kompulsivnog poremećaja (Mavrogiorgou et al., 2001), depresije (Mergl et al., 2004; Schröter et al., 2003) i šizofrenije (Caligiuri, Teulings, Dean, Niculescu, & Lohr, 2010; Morrens, Hulstijn, & Sabbe, 2007). Istraživanja rukopisa aktuelna su i u neurološkim bolestima poput Alchajmerove bolesti (Schröter et al., 2003), Parkinsonove bolesti i parkinsonizma (Drotar et al., 2016; Jerkovic et al., 2018) i multiple skleroze kod odraslih (Bisio et al., 2017).

Rukopis u neurorazvojnim poremećajima (deficit pažnje sa hiperaktivnošću)

Neurorazvojni poremećaji su grupa poremećaja kod kojih je narušen razvoj i funkcionisanje centralnog nervnog sistema. Manifestuju se disfunkcijom mozga koja se menja u vremenu (sa razvojem CNS-a) i obuhvata neuropsihijatrijske smetnje (poremećaji egzekutivnih i psihičkih funkcija), motorne poteškoće, probleme u učenju, jeziku (govornom i pisanom) i drugim oblicima neverbalne komunikacije. Deficit pažnje sa hiperaktivnošću (ADHD) predstavlja jedan od najčešćih neurorazvojnih poremećaja. Prevalencija ADHD među decom školskog uzrasta kreće se od 5% do 7% (Bishop, 2010; Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman, & Rohde, 2007). Prema poslednjoj i važećoj verziji dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje Američkog udruženja psihijatarata (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders/DSM-5®*, American Psychiatric Association) ADHD je neurorazvojni poremećaj koji se manifestuje izmenama u ponašanju koje narušavaju svakodnevno funkcionisanje i razvoj, i karakterišu se različitim stepenom deficita pažnje, impulsivnošću i/ili hiperaktivnošću koji nisu u skladu sa onima koje se očekuju za uzrast, a negativno se odražavaju na školu, porodicu i socijalno okruženje (APA, 2013).

Većina dece sa ADHD manifestuje narušenost u gruboj i finoj motorici i ovo je pokazano sistematskim pregledom literature iz 2015. godine Kaiser-a i saradnika (Kaiser, Schoemaker, Albaret, & Geuze, 2015). Postoje dve teorije kojima se može objasniti prisustvo motoričkih poteškoća u ADHD. Prema jednoj teoriji, ove poteškoće su sekundarna posledica direktnih simptoma ADHD (deficit pažnje, impulsivnost i hiperaktivnost). Naime, nedostatak inhibicije motornih šema u CNS-u viđen u ADHD interferira sa normalnim sledom kognitivnih i motornih procesa neophodnih za izvršenje pokreta i na taj način narušava motornu kontrolu. Drugi tvrde da je deficit pažnje glavni krivac za motoričke poteškoće (Kaiser, Schoemaker, Albaret, & Geuze, 2015). Prema drugoj teoriji poteškoće u motornoj kontroli u ADHD posledica su pridruženog razvojnog poremećaja koordinacije ili disgrafije (Dickerson Mayes & Calhoun, 2007; Goulardins, Marques, & De Oliveira, 2017).

Prethodno pomenute motoričke poteškoće u ADHD, pre svega narušenje fine motorike, dovodi do poremećaja u rukopisu sa posledičnim narušenjem školskih veština, otežanim akademskim napredovanjem, sniženjem samopoštovanja i narušenjem kvaliteta života (Brossard-Racine, Majnemer, Shevell, Snider, & Belanger, 2011; Goulardins, Marques, & Casella, 2011). Meta-analiza produkta pisanja u ADHD pokazala je da je kvalitet rukopisa kod dece sa ADHD lošiji u odnosu na kontrole u smislu sporijeg rukopisa koji je manje čitljiv (Graham, Fishman, Reid, & Hebert, 2016). Međutim, problem je u studijama koje se bave kinematičkom analizom rukopisa u ADHD (analizom procesa pisanja) jer ove studije pokazuju vrlo mešovite rezultate. Drugi problem koji se nameće jeste i veoma velika heterogenost u korišćenoj metodologiji (npr. različiti testovi, različiti parametri koji su određivani, ispitanici različitih karakteristika; Kaiser, Schoemaker, Albaret, & Geuze, 2015). Protivrečni podaci pokazani su i u studijama koje su analizirale uticaj farmakoterapije (metilfenidat i atomoksetin) na kinematiku rukopisa u ADHD. Neke studije su pokazale da psihostimulansi (metilfenidat) imaju negativan uticaj i pogoršavaju fluentnost rukopisa kod ispitanika sa ADHD u odnosu na one ispitanike sa ADHD bez terapije i zdrave kontrole (Tucha & Lange, 2001). Drugi su

pokazali da psihostimulansi mogu imati povoljan uticaj na rukopis koji je zapravo posledica privremenog poboljšanja pažnje dok uticaj ovih lekova na narušenu finu motoriku u ADHD izostaje (Kaiser, Schoemaker, Albaret, & Geuze, 2015; Soleimani, Kousha, Zarrabi, Tavafzadeh-haghi, Jalali, 2017). Deca sa ADHD pokazuju poteškoće u efikasnom planiranju, programiranju i egzekuciji pokreta u poređenju sa zdravim vršnjacima (Eliasson, Rosblad, & Forssberg, 2004; Laniel, Faci, Plamondon, Beauchamp & Gauthier, 2019; Rosenblum, Epsztein, & Josman, 2008; Yan & Thomas, 2002). Ove poteškoće u motornom planiranju i izvršenju motornih programa manifestuju se sporijim pisanjem (Shen, Lee, & Chen, 2012; Yan & Thomas, 2002), pisanjem koje je manje konzistentno (Adi-Japha et al., 2007; Eliasson, Rosblad, & Forssberg, 2004; Langmaid, Papadopoulos, Johnson, Phillips, & Rinehart, 2014; Pitcher, Piek, & Barrett, 2002), kao i manje preciznim i manje fluentnim pisanjem (Adi-Japha et al., 2007; Eliasson, Rosblad, & Forssberg, 2004; Schoemaker, Ketelaars, van Zonneveld, Minderaa, & Mulder, 2005; Yan & Thomas, 2002). Deficit pažnje i hiperaktivnost imaju svoje korelate u kinematičkim parametrima rukopisa (Langmaid, Papadopoulos, Johnson, Phillips, & Rinehart, 2014; Lee, Chen, & Tsai, 2013). U postojećoj literaturi do sada nije ispitivana kinematika rukopisa u kombinaciji sa analizom motornih pravila u ADHD kao ni uticaj terapije metilfenidatom na ove varijable.

Rukopis u multiploj sklerozi

Multipla skleroza (MS) je hronično, neurodegenerativno, demijelinizaciono, autoimuno i multifaktorsko oboljenje centralnog nervnog sistema (Filippi et al., 2018). Predstavlja jedan od najčešćih netraumatskih uzroka onesposobljenosti u mladim odraslim osoba (Dutta & Trapp, 2011). MS obično počinje između druge i četvrte dekade života. Retko počinje nakon 50. i pre 18. godine života (Jancic et al., 2016). Multipla skleroza kod dece i adolescenata (PedMS) se javlja između 2,5% i 10% svih pacijenata sa MS i najčešće se dijagnostikuje u adolescentom periodu oko 15. godine života (Alroughani & Boyko, 2018; Waldman, 2016; Chitnis, 2013a). Početak PedMS pre 12. godine se veoma retko viđa, svega u 1% pacijenata (Waldman, 2016). Poput MS kod odraslih, i etiologija PedMS nije u potpunosti razjašnjena. Smatra se da je u pitanju multifaktorsko oboljenje u čijoj osnovi se nalaze brojne interakcije između genetičkih i sredinskih činilaca (Filippi et al., 2018). Pozitivna porodična anamneza sreće se kod 6% pacijenata sa PedMS. Prisutna je predominacija osoba ženskog pola među obolelima u odnosu 2:1 ili čak 3:1 (Filippi & Rocca, 2020). Tok same bolesti razlikuje se kod dece i odraslih sa MS. U najvećem procentu slučajeva radi se o relapsno-remitentnom toku bolesti (RR) dok su primarno-progresivna (PP) i sekundarno-progresivna forma bolesti (SP) ekstremno retke u razvojnom dobu (Alroughani & Boyko, 2018). U osnovi dijagnostičkih kriterijuma za MS jesu klinički i paraklinički parametri koji imaju za cilj da dokažu diseminaciju bolesti u prostoru i vremenu. Dijagnoza PedMS se može postaviti prema revidiranim McDonald-ovim kriterijumima, ali samo za pacijente starije od 11 godina. Prema ovim kriterijumima moguće je postaviti dijagnozu bolesti već nakon prvog ataka čime se značajno skraćuje vreme potrebno za započinjanje adekvatne terapije (Thompson et al., 2018). Dijagnoza PedMS može se postaviti i na osnovu dijagnostičkih kriterijuma Krupp-a i saradnika iz 2013. godine i to kod svih pacijenata mlađih od 18 godina (Krupp, Banwell, & Tenenbaum, 2007; Krupp et al., 2013). PedMS poslednjih godina dobija značajno na pažnji istraživača zbog svojih etioloških, epidemioloških, kliničkih i farmakoloških specifičnosti (McKay, Hillert, & Manouchehrinia, 2019).

U PedMS češća su pogoršanja bolesti (relapsi) u odnosu na odrasle pacijente, ali su praćena boljim neurološkim oporavkom uz sporiju progresiju bolesti (Chitnis, 2013b; Ghezzi, Baroncini, Zaffaroni, & Comi, 2017). I pored toga, deca dostižu ranije isti stepen onesposobljenosti u odnosu na pacijente kod kojih je bolest počela u odraslom dobu (Ghezzi, Baroncini, Zaffaroni, & Comi, 2017). Stepenu neurološke onesposobljenosti u MS (takođe u PedMS) određuje se kliničkim skalama od kojih je najčešće u upotrebi proširena skala za procenu onesposobljenosti (*Expanded Disability Status Scale/EDSS*; Kurtzke, 1983; McKay, Hillert, & Manouchehrinia, 2019). Prosečna vrednost EDSS skora u relapsima PedMS kreće se između 1 i 3 (Filippi & Rocca, 2020; Ghezzi, Baroncini, Zaffaroni,

& Comi, 2017; McKay, Hillert, & Manouchehrinia, 2019). Pored neuroloških tegoba u vidu oštećenja grube i fine motorike i senzornih ispada, kod pacijenata sa MS česta su i kognitivna narušenja, poteškoće sa raspoloženjem i emocijama. Učestalost poremećaja u oblasti kognitivnog funkcionisanja je visoka, karakteriše ih brza deterioracija, ali i sposobnost delimičnog oporavka u dužem vremenskom periodu (Chiaravalloti & De Luca, 2008). Kognitivno narušenje se beleži kod čak 30% pacijenata, i to pre svega u domenima egzekutivnih funkcija, brzini obrade informacija, vizuomotorne integracije i pažnje (Chiaravalloti & De Luca, 2008; Rocca et al., 2015). Pojedine studije navode da su poremećaji govora i jezika (npr. narušenje receptivnog govora, fluentnosti i imenovanja), kao i pad u brzini obrade informacija teži u PedMS (Baruch et al., 2016). Zabeležena su i loša akademska postignuća kod 26% PedMS pacijenata, posebno u domenu matematike (Till et al., 2011). Raniji početak bolesti i niži nivo intelektualnog funkcionisanja su prediktivni faktori za nastanak većeg kognitivnog oštećenja. Iz prethodno navedenog ističe se značaj rane kognitivne rehabilitacije i posebnih mera u povećanju kognitivne rezerve kod dece i adolescenata sa MS, kao i pravovremeno započinjanje adekvatne imunomodulatorne terapije (Chiaravalloti & De Luca, 2008; Rocca et al., 2015). Navedene tegobe koje se sreću u MS posledica su patofiziološkog procesa koji oštećuje belu masu CNS-a (mijelinski omotač aksona) ali i tela neurona u sivoj masi moždane kore velikog mozga, sivoj masi malog mozga, putamena i bazalnih ganglija. Zato se i naglašava da je MS (i PedMS) demijelinizaciono i neurodegenerativno oboljenje CNS-a (Filippi & Rocca, 2020; Filippi et al., 2018). U PedMS česti su i psihijatrijski komorbiditeti, a pre svega depresija. Procenjuje se da čak 27% pacijenata sa PedMS razvije kliničke karakteristike koje odgovaraju depresivnom poremećaju. Ova prevalencija je značajno viša u odnosu na opštu populaciju ili na populaciju obolelih od drugih bolesti. Etiologija poremećaja raspoloženja nije u potpunosti razjašnjena, ali se smatra da ulogu imaju kako biološki tako i psihosocijalni činioci. Neki od uočenih faktora rizika za pojavu depresije u MS: ženski pol, starost manja od 35 godina, pozitivna porodična anamneza za depresiju i visok nivo psihološkog stresa. Neki od imunomodulatornih lekova, naročito interferon beta, pokazuju tendenciju ka indukciji depresivnih simptoma kod pacijenata sa MS (Skokou, Soubasi, & Gourzis, 2012).

Terapija MS i PedMS podrazumeva lečenje egzacerbacija bolesti (relapsa) kao i primenu imunomodulatornih lekova, potom simptomatsku terapiju i neurorehabilitaciju. U terapiji relapsa bolesti primenjuju se intravenski visoke doze kortikosteroida, u težim relapsima i plazmafereza, a po potrebi (mada retko i to samo kod dece) i intravenski imunoglobulini (Chitnis, 2013a; Filippi & Rocca, 2020; Jancic et al., 2016; Narula, 2016). Imunomodulatorna terapija (IMT) u PedMS, koja menja prirodni tok bolesti, podeljena je na lekove prve terapijske linije (interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatiramer acetat) i lekove druge terapijske linije (natalizumab, fingolimod, dimetil fumarat, teriflunomid) koji se koriste u slučaju delimične ili potpune nedelotvornosti prve linije (Jancic et al., 2016). U retkim slučajevima agresivne forme bolesti mogu se primeniti i klasični imunosupresivni lekovi: ciklofosamid, rituksimab i mitoksantron. Za lečenje adultnih pacijenata sa MS odobreni su i mnogo potentniji lekovi koji dovode do rekonstitucije imunskog odgovora: alemtuzumab, ocrelizumab i cladribin. U PedMS ovi lekovi su još uvek u fazi kliničkih studija (Filippi & Rocca, 2020; Filippi et al., 2018). Prevalencija i incidencija PedMS je u globalnom porastu. Rano započinjanje imunomodulatorne terapije prevenira akumulaciju onesposobljenosti i smanjuje nagomilavanje oštećenja u centralnom nervnom sistemu (Filippi & Rocca, 2020). I pored imunomodulatorne i simptomatske terapije, pacijenti sa MS nastavljaju da nagomilavaju progresivno neurološko oštećenje u daljem toku bolesti. Sve više istraživanja stavlja akcenat na nefarmakološke terapijske modalitete u vidu neurorehabilitacije grube i fine motorike upotrebom različitih savremenih uređaja pa čak i digitalnih tabli za pisanje. Studije su pokazale da se ovim metodama rehabilitacije podstiče plasticitet mozga i dalji funkcionalni oporavak (Bisio et al., 2017; Straudi & Basaglia, 2017; van Beek et al., 2019).

Fina motorna kontrola i spretnost pokreta (posebno gornjih ekstremiteta) narušena je u MS. Studije na odraslim pacijentima sa MS pokazale su da čak 60% ispitanika ima narušenu spretnost gornjih ekstremiteta (Yozbatiran, Baskurt, Baskurt, Ozakbas & Idiman, 2006). Ovo je posledica

oštećenja u MS koje prouzrokuje različite neurološke deficite poput senzornog i motornog deficita, ataksije, spasticiteta, ali i apraksije koji izolovano ili u kombinaciji vode sniženoj spretnosti preciznih motornih radnji pogotovo onih gde se zahteva bimanuelna upotreba prstiju i na taj način dodatno narušavaju kvalitet života i obavljanje svakodnevnih aktivnosti poput pisanja, obavljanja lične higijene, pripremanja hrane i obroka itd. (Bonzano et al., 2008, 2013; Johansson et al., 2007; Kamm et al., 2012, 2015). Važno je naglasiti da se ove poteškoće često previde i nedovoljno dokumentuju tokom kliničkih vizita, jer obično nisu sastavni deo procene pacijenta (ne postoje kao posebna stavka u EDSS-u, dok su drugi psihološki i neuropsihološki testovi vremenski veoma zahtevni). Poslednjih godina, razvojem jeftinije i lakše dostupne kompjuterske tehnologije, senzora pokreta i digitalnih tabli za pisanje, u kliničkim studijama primenjuju se testovi za procenu narušenosti fine motorike kroz procenu rukopisa, manipulacije objektima ili test tapkanja prstima (Bisio et al., 2017; Squillace, Ray & Milazzo, 2015; van Beek et al., 2019). Za procenu motorike gornjih ekstremiteta kod ispitanika sa MS u dosadašnjim ispitivanjima najviše akcenta stavljeno je na procenu motoričke spretnosti šaka i to upotrebom testa manipulacije predmetima - 9HPT (nine-hole peg test) i testa tapkanja prstima - EFTR (*Electronic Finger Tapping Rate*; Cordani, Hidalgo de la Cruz, Meani, Valsasina, Esposito, Pagani et al., 2020; Lamers, Kelchtermans, Baert & Feys 2014).

Rukopis je vrlo često narušen u MS ali su se ovim pitanjem bavile samo pojedine studije. Kao i u mnogim istraživanjima koja se bave analizom rukopisa i u ovim studijama korišćena je vrlo heterogena metodologija (Bisio et al., 2017; Longstaff & Heath, 2006; Rosenblum & Weiss, 2010; Schenk, Walther & Mai, 2000; Wellingham-Jones, 1991). Još nekoliko studija je u metodologiji koristila procenu rukopisa kod pacijenata sa uznapređovalom formom bolesti npr. kroz vizuelnu inspekciju napisanog sadržaja u svrhu procene tremora u MS (Alusi, Worthington, Glickman, Findley, & Bain, 2000) ili primenom digitalne table za pisanje u kombinaciji sa drugim metodama za procenu ataksije i tremora (Erasmus et al., 2001) ili samo tremora u MS (Longstaff & Heath, 2003). U studiji iz 1991. godine koja se bavila vizuelnom analizom napisanog sadržaja Wellingham-Jones je pokazala da odrasli sa MS u poređenju sa zdravim kontrolama pišu manje fluentno i ritmično, uz povećan broj neregularnosti i distorzija slova u tekstu (Wellingham-Jones, 1991). Schenk i saradnici su 2000. godine objavili studiju gde su po prvi put koristili kinematičku analizu rukopisa upotrebom digitalnog tableta i poredili odrasle ispitanike sa MS i zdrave kontrole. Zaključili su da je brzina pisanja snižena kod ispitanika sa MS u poređenju sa kontrolama na račun produženog trajanja pojedinačnih poteza i iregularnog profila brzine pisanja (Schenk, Walther & Mai, 2000). U studiji Longstaff i Heath-a iz 2006. godine ustanovljeno je da prilikom crtanja spirala odrasli ispitanici sa MS pokazuju značajnu varijabilnost u trajektoriji pokreta, potezi rukom su sporiji i uz manji pritisak na podlogu u odnosu na zdrave kontrole, što je shvaćeno kao posledica deterioracije fine motorike u ispitanika sa MS (Longstaff & Heath, 2006). U studiji Rosenblum i Weiss-a iz 2010. godine pokazano je da odrasli ispitanici sa MS pišu sporije i sa dužim vremenom koje olovka provede u vazduhu (*in-air time*) u poređenju sa zdravim kontrolama kao i da ova deterioracija rukopisa koreliše sa neurološkom onesposobljenošću i poteškoćama u svakodnevnom životu (Rosenblum & Weiss, 2010). Poslednja studija koja se bavila kinematičkom analizom rukopisa upotrebom digitalne table upoređivala je odrasle ispitanike sa MS i zdrave kontrole. Zadatak se sastojao od svojeručnog potpisa i pisanja zadate rečenice. U ovoj studiji, Bisio i saradnici zaključili su da je rukopis kod ispitanika sa MS narušen u smislu poteza koji su dužeg trajanja, fragmentisanog profila brzine i veće vrednosti trzaja što govori u prilog deterioraciji rukopisa moguće na terenu kognitivnih i motoričkih poteškoća kod ispitanika sa MS (Bisio et al., 2017). U dosadašnjoj literaturi nema podataka o kinematičkoj analizi rukopisa i motornih pravila u PedMS. Takođe, nijedno od dosadašnjih istraživanja nije stavilo poseban akcenat na imunomodulatornu terapiju u MS i mogući uticaj ove terapije na karakteristike rukopisa u MS/PedMS.

Rukopis u psihijatrijskim poremećajima (depresija i pridružena anksioznost)

Gledajući globalnu opterećenost bolestima, prema poslednjim dostupnim podacima iz 2017. godine mentalni poremećaji i zloupotrebe supstanci nalaze se na petom mestu odmah iza

kardiovaskularnih, onkoloških, neonatalnih i mišićno-skeletnih bolesti i poremećaja. Tačnije, 4,89% svih uzroka onesposobljenosti i preranih smrti globalno prouzrokovani su mentalnim poremećajima i zloupotrebom supstanci (Roser & Ritchie, 2016).

Depresija major (*Major Depressive Disorder/MDD*) predstavlja jedan od najčešćih mentalnih poremećaja kako kod odraslih tako i kod dece i adolescenata. Karakteriše se sniženim raspoloženjem, bezvoljnošću i redukovanim interesovanjem, narušenim kognitivnim funkcionisanjem i vegetativnim tegobama poput poremećaja spavanja i apetita (APA, 2013; Otte et al., 2016). Važeća definicija i kriterijumi za MDD prema poslednjoj i važećoj verziji dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje Američkog udruženja psihijatarata (Diagnostic and statistical manual of mental disorders/DSM-5®, American Psychiatric Association/APA, 2013) podrazumeva da postoji barem jedna depresivna epizoda koja traje najmanje dve nedelje i manifestuje se jasnim promenama u raspoloženju, interesovanjima i zadovoljstvima kao i kognitivnim promenama i vegetativnim simptomima. Tegobe tokom depresivne epizode moraju biti dovoljno izražene da interferiraju sa svakodnevnim funkcionisanjem u socijalnoj i profesionalnoj sferi i da izazivaju značajni distres; da nisu posledica psiholoških tegoba nekog drugog medicinskog stanja ili zloupotrebe supstanci; da simptomi i klinički znaci nisu posledica drugih mentalnih poremećaja poput shizofrenije, shizoafektivnog poremećaja, shizotipalnog poremećaja, poremećaja sa sumanutošću ili drugih psihotičnih poremećaja; da osoba nije nikada do tada imala maničnu ili hipomaničnu epizodu (APA, 2013; Otte et al., 2016). Izolovana epizoda u MDD može se gradirati prema težini kliničke slike, ali i prema dominantnim kliničkim karakteristikama na epizodu sa: anksioznošću, mešovitim karakteristikama, melanholičnim karakteristikama, psihotičnim karakteristikama, sa peripartalnim početkom, sa sezonskim oblikom pojavljivanja (APA, 2013; Otte et al., 2016). Specifičnosti pojave MDD u dečjem i adolescentnom uzrastu, pedijatrijska depresija major (PedMDD), ogledaju se u činjenici da su simptomi i znaci nedovoljno jasni jer deca ne mogu dovoljno precizno da izraze svoje poteškoće na uzrastu mlađem od 12 godina pa se često povlače u sebe, imaju česte psiho-somatske tegobe i naglašen strah od smrti. Na uzrastu nakon 12 godina klinička slika se karakteriše naglašenom iritabilnošću, impulsivnošću i promenama u ponašanju, zatim lošijim školskim postignućima i ocenama, naglašenim poteškoćama sa spavanjem i apetitom. U adolescenciji rizik od suicida sličan je onom kod odraslih, takođe postoji i veći rizik za hroničnu formu bolesti (Kovacs, 1996; Mullen, 2018).

Depresija major je dva puta češća kod žena i javlja se čak kod svake šeste odrasle osobe tokom života (Otte et al., 2016). PedMDD je često nedovoljno dijagnostikovana i nedovoljno lečena i svega 50% dece ima postavljenu dijagnozu i adekvatnu terapiju pre 18. godine života (Mullen, 2018). Incidencija PedMDD raste tokom detinjstva i najveća je u adolescentnom periodu između 12. i 18. godina kada iznosi čak 12%. Pre puberteta, incidencija je jednaka u oba pola, a nakon puberteta PedMDD postaje učestalija u ženskom polu. Nelečena, izolovana epizoda PedMDD može trajati i do 9 meseci. I pored adekvatne terapije, čak 70% PedMDD ima hroničan tok koji se nastavlja i u adultnom periodu (Mullen, 2018). Rizik od suicida je veoma visok u PedMDD i čak 8% adolescenata realizuje suicid što ga čini drugim uzrokom smrtnosti u populaciji uzrasta 12 – 18 godina (Mullen, 2018). Etiologija MDD i PedMDD je multifaktorska i nije dovoljno razjašnjena, sa značajnim uticajem herediteta u oko 35% slučajeva. Sredinski činioci poput seksualne, fizičke i emocionalne zloupotrebe tokom detinjstva veoma su povezani sa rizikom od nastanka MDD (Mullen, 2018; Otte et al., 2016). Strukturnim, volumetrijskim i funkcionalnim neurovizuelizacionim studijama pokazano je da u MDD postoje alteracije u regionalnim zapreminama mozga, pre svega hipokampusu, kao i funkcionalne promene u neuronskim mrežama poput mreže za kognitivnu kontrolu ili mreže sa kontrolu afektiviteta. Studije su pokazale plejotropnu disfunkciju u MDD koja obuhvata i glavne

neurobiološke osovine u telu poput sistema za reakciju na stres uključujući i hipotalamo-pituitarno-adrenalnu osovinu i sam imunski sistem (Mullen, 2018; Otte et al., 2016). Psihijatrijski komorbiditeti u MDD i PedMDD su česti. Najčešći među njima su: anksioznost/poremećaji sa anksioznošću, ADHD, poremećaji sa zloupotrebom supstanci, poremećaji ponašanja, enureza i enkopreza (Mullen, 2018; Otte et al., 2016).

Lečenje MDD zasniva se na primeni psihoterapije, farmakoterapije i kombinaciji ova dva modaliteta lečenja (Otte et al., 2016). U osnovi farmakoterapije koja se primenjuje već decenijama jeste monoaminska teorija prema kojoj disfunkcija u neurobiologiji monaminskih neurotransmitera u CNS-u stoji u osnovi simptoma i znakova MDD. Monoamini su noradrenalin, serotonin i dopamin. Dalja istraživanja pokazala su da pored ovih neurotransmitera i acetilholin i histamin imaju svoju ulogu u MDD a takođe i γ - aminobuterna kiselina, glutamat, melatonin i opiodi. Većina istraživača se slaže sa time da je monoaminska teorija previše uprošćen patofiziološki mehanizam MDD, a jedan od argumenata je i uloga pomenutih drugih neurotransmitera, kao i činjenica da lekovi koji deluju na monoamine menjaju koncentracije ovih transmitera samo nekoliko sati po prvoj administraciji, a postižu svoj efekat na emocije i ponašanje tek nakon nekoliko nedelja (Otte et al., 2016). Osnovni antidepresivi imaju za cilj da podignu nivo noradrenalina i serotonina u sinaptičkim pukotinama u CNS-u i na taj način povoljno utiču na simptome i znakove MDD. Postoji više grupa lekova: triciklični antidepresivi (TCA), inhibitori monoaminoooksidaze (MAO), starije generacije koji neselektivno podižu nivo monoamina sa više neželjenih dejstava. Novije grupe lekova su selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors/SSRI*) i selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (*Serotonin–Noradrenaline Reuptake Inhibitors/SNRI*). Najsavremenije grupe antidepresiva su selektivni inhibitori preuzimanja noradrenalina (*Noradrenaline Reuptake Inhibitors/NRI*) i selektivni inhibitori preuzimanja noradrenalina i dopamina (*Noradrenaline–Dopamine Reuptake Inhibitors/NDRI*) i koji su u fazi istraživanja (Mullen, 2018; Otte et al., 2016). Važno je napomenuti i to da dosadašnje meta-analize nisu pokazale da i jedan od antidepresivnih lekova smanjuje rizik od suicida u MDD (Otte et al., 2016). Pokazano je da psihoterapija u kombinaciji sa farmakoterapijom ima bolji efekat od pojedinačnih modaliteta lečenja (Mullen, 2018; Otte et al., 2016). U PedMDD među psihoterapijskim procedurama kognitivno-bihejvioralna terapija (*Cognitive– Behavioral Therapy/CBT*) i interpersonalna terapija (*Interpersonal Psychotherapy/IPT*) pokazale su se kao najbolje, dok je prva linija farmakoterapije fluoksetin, lek iz grupe SSRI (Mullen, 2018).

Poremećaji sa anksioznošću (*Anxiety Disorders/AD*) predstavljaju najčešću grupu mentalnih poremećaja u zapadnom svetu sa sličnom prevalencijom u dečjem i odraslom uzrastu (Craske et al., 2017; Thibaut, 2017). Najčešće se manifestuju tokom detinjstva, adolescencije ili ranog odraslog perioda i imaju fluktuirajući tok. Patofiziološki mehanizmi su nedovoljno poznati, smatra se da su multifaktorski mehanizmi u mnogo čemu slični mehanizmima u MDD u osnovi simptoma, uz naznačenu porodičnu predispoziciju i dvostruko se češće javljaju u ženskoj populaciji (Craske et al., 2017; Thibaut, 2017). U klasične AD spadaju (poređani prema prevalenciji): specifične fobije (ovde svrstavamo i separacionu anksioznost i selektivni/elektivni mutizam; 10,3%), panični poremećaji (sa ili bez agorafobije, 6%), socijalne fobije (2.7%) i generalizovani anksiozni poremećaj (2.2%; Thibaut, 2017). U pridružene poremećaje svrstavaju se i post-traumatski stresni poremećaj (*Post-Traumatic Stress Disorder/PTSD*) i opsesivno-kompulsivni poremećaj (*Obsessive–Compulsive Disorder/OCD*; Craske et al., 2017; Thibaut, 2017). Ključni simptomi i znaci neophodni za postavljanje dijagnoze AD jesu (prema DSM-5®): prekomeran i stalno prisutan neopravdan strah, napetost i/ili izbegavanje potencijalnih pretnji koje se opažaju kako u spoljašnjoj sredini (npr. socijalne situacije) tako i u samom telu (npr. telesne senzacije). Napadi panike koji predstavljaju iznenadno reagovanje naglašenim strahom mogu takođe biti jedan od znakova AD. Izbegavajuće ponašanje je jedna od karakteristika pojedinih AD i manifestuje se odbijanjem osobe da se upusti u određene situacije, preteranim oslanjanjem na druge osobe i predmete, kako bi se nosili sa potencijalno stresnim situacijama (APA, 2013; Craske et al., 2017; Thibaut, 2017). U osnovi lečenja jeste psihoterapija i to

CBT, pre svega. Farmakoterapija se preporučuje kao dodatak na psihoterapiju i okosnica lečenja su SSRI i SNRI anidepresivni lekovi. Benzodiazepini se koriste u lečenju simptoma AD, ali u formi kratkotrajne terapije kako bi se izbegla neželjena dejstva. Navedene terapijske mere primenjuju se i kod odraslih i kod dece (Craske et al., 2017; Thibaut, 2017).

Depresija i anksioznost se često javljaju zajedno, kako kod odraslih tako i u dečjoj populaciji (Lee & Hankin, 2009; Mullen, 2018; Otte et al., 2016). Smatra se da su posledica zajedničkih patofizioloških mehanizama. Zajedničko javljanje depresije i anksioznosti može se posmatrati kao MDD sa visokim nivoom anksioznih simptoma (dimenzionalni pristup) ili kao MDD sa komorbidnim/pridruženim poremećajima sa anksioznošću/MDD sa AD (sindromski pristup; Xin et al., 2015). Studije su pokazale da ispitanici kojima je konstatovan MDD sa AD imaju teže depresivne epizode, viši nivo suicidalne ideacije i suicidalnog ponašanja, lošiji kvalitet života i veću funkcionalnu narušenost, lošiji odgovor na standardnu antidepresivnu terapiju uz nižu stopu remisije bolesti (Xin et al., 2015). Pored kliničkih pokazatelja simptoma depresije i anksioznosti postoje i brojne skale i upitnici kojima se mogu kvantifikovati ove poteškoće. Neki od ovih mernih instrumenata koncipirani su tako da ih popunjava ispitivač, a neki služe za samoprocenu (popunjava ih sam pacijent) ili heteroprocenu (popunjava ih roditelj/staratelj ili bližnja osoba). Mnogi od ovih upitnika evaluirani su i prevedeni na brojne jezike uključujući i srpski jezik. U istraživanjima depresije i anksioznosti u populaciji dece i adolescenata u svetu, pa i kod nas, široku primenu našli su kratki upitnik za procenu raspoloženja i osećanja (*Short Mood and Feelings Questionnaire/SMFQ*; Thabrew, Stasiak, Bavin, Frampton & Merry, 2018) i upitnik za procenu emocionalnih simptoma povezanih sa anksioznošću (*Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders/SCARED*; Arab, El Keshky & Hadwin, 2016). Ovi upitnici mogu se koristiti i za procenu depresivnih i anksioznih simptoma i u ostalim psihijatrijskim, neurološkim i drugim oboljenjima (Arab, El Keshky & Hadwin, 2016; Thabrew, Stasiak, Bavin, Frampton & Merry, 2018).

Kao što smo ranije pomenuli, kinematika rukopisa istraživana je u psihijatrijskim poremećajima poput opsesivno-kompulsivnog poremećaja (Mavrogiorgou et al., 2001), depresije (Mergl et al., 2004; Schröter et al., 2003), anoreksije (Pieters et al., 2006) i shizofrenije (Caligiuri, Teulings, Dean, Niculescu, & Lohr, 2010; Morrens, Hulstijn, & Sabbe, 2007). Što se tiče istraživanja motorike i rukopisa u depresiji i anksioznosti, do sada je sproveden manji broj studija sa vrlo heterogenom metodologijom (Buyukdura, McClintock & Croarkin, 2011; Mashio & Kawaguchi, 2020; Dickerson Mayes & Calhoun, 2007; Hegerl et al., 2005; Mergl et al., 2004, 2007; Pier, Hulstijn & Sabbe, 2004; Rosenblum, Werner, Dekel, Gurevitz & Heinik, 2010; Sabbe, Hulstijn, van Hoof, Tuynman-Qua & Zitman, 1999; Schröter et al., 2003; Tucha et al., 2002; van Hoof, Hulstijn, van Mier & Pagen, 1993). Pojedine od ovih studija bavile su se i eventualnim uticajem psihoterapije i farmakoterapije na motoriku i karakteristike rukopisa u depresiji (Hegerl et al., 2005; Mergl et al., 2004, 2007; Sabbe, van Hoof, Hulstijn & Zitman, 1997; Schröter et al., 2003; Tucha et al., 2002). U studijama koje su ispitivale više različitih neuropsiholoških aspekata, između ostalog i finu grafomotoriku, pokazano je da u anksioznim poremećajima i depresiji kod dece ne postoje razlike u grafomotorici u poređenju sa zdravim kontrolama (Dickerson Mayes & Calhoun, 2007). Termin „psicho-motorna retardacija“ ili „psihomotorno usporenje“ u MDD se već decenijama spominje kao opis kognitivnih i motornih poteškoća (pre svega usporenja) kod pacijenata sa depresijom. Ovaj pojam ima široko značenje i neke od studija su ispitivale i rukopis sa idejom da kvantifikuju i donekle objasne patofiziologiju ovog kliničkog zapažanja (Bennabi, Vandel, Papaxanthis, Pozzo & Haffen, 2013). Usporenost se manifestuje usporenim pokretima čitavog tela, usporenim misaonim procesima - kognitivno usporenje, koji se odražavaju i na sporiji govor. Motorno usporenje vodi kognitivnom usporenju i obratno. Motorno usporenje ogleda se u produženoj latenciji motornog odgovora - usporeno započinjanje pokreta, kao i u produženom trajanju samog pokreta. Ove poteškoće delom su posledica disfunkcije dopaminske neurotransmisije na relaciji prefrontalni korteks – bazalne ganglije i deo patofizioloških mehanizama se preklapa sa Parkinsonovom bolešću, a takođe može objasniti i negativne simptome shizofrenije. Pokazana je i direktna korelacija motornog usporenja sa težinom

depresivne simptomatologije, kao i uticaj antidepresiva na brzinu pokreta u depresiji. Nije pokazan uticaj psihoterapije na motorno i kognitivno usporenje u MDD (Bennabi, Vandel, Papaxanthis, Pozzo & Haffen, 2013). U studiji Sabbe-a i autora iz 1997. godine, na adultnoj populaciji poređene su grupe zdravih ispitanika i pacijenata sa MDD, u dva vremena, pre i nakon 6 nedelja terapije fluoksetinom (grupa sa MDD; 20 mg/dan). Pokazano je da su ispitanici sa MDD pisali „cik-cak“ linije na digitalnoj tabli potezima koji su bili dužeg trajanja i sporiji u odnosu na kontrole pre tretmana i da je došlo do izvesnog motornog poboljšanja nakon 6 nedelja u smislu brzih poteza kraćeg trajanja, ali su razlike i dalje bile signifikantne u odnosu na zdrave (Sabbe, van Hoof, Hulstijn & Zitman, 1997). Pier i saradnici poredili su grupu odraslih ispitanika sa MDD koja nije lečena antidepresivima sa zdravim kontrolama. Ispitanici su radili nekoliko grupa pisanih zadataka različite težine/složenosti (počevši od precrtavanja jednostavnih linija do precrtavanja složenih figura) na digitalnoj tabli za pisanje. Pokazano je da ispitanici sa MDD imaju statistički značajno sporije poteze pisanja koji su dužeg trajanja u odnosu na zdrave kontrole i da se ova razlika povećava sa usložnjavanjem pisanog zadatka na štetu ispitanika sa MDD. Ovi rezultati govore u prilog kognitivnog (brzina obrade informacija) i motornog usporenja u MDD (Pier, Hulstijn & Sabbe, 2004). U studiji Tucha i saradnika iz 2002. godine poređene su dve grupe odraslih ispitanika sa MDD koji su dobijali antidepresive sa zdravim kontrolama. Jedna grupa ispitanika sa MDD dobijala je triciklične antidepresive (amitriptilin, imipramin i doksepin) dok je druga grupa ispitanika dobijala SSRI (paroksetin, fluoksetin, citalopram i sertralin). Zadatak se sastojao od pisanja zadate rečenice na digitalnoj tabli. Dokumentovano je da su ispitanici sa MDD koji su dobijali triciklične antidepresive pokazali znake psihomotorne usporenosti u vidu poteza produženog trajanja, snižene automatizacije, nižih brzina i smanjenog ubrzanja u odnosu na ispitanike sa MDD koji su dobijali SSRI i zdrave kontrole. Zaključeno je da je ovo posledica ili neželjenog dejstva tricikličnih antidepresiva ili izostanka njihovog povoljnog uticaja na psiho-motorno usporenje u MDD (Tucha et al., 2002). U studiji Mergl-a i saradnika iz 2007. godine poređena je kinematika rukopisa korišćenjem digitalne table tokom izrade zadataka u vidu crtanja koncentričnih krugova i pisanja zadate rečenice. Poređeni su odrasli ispitanici sa MDD i zdrave kontrole. Takođe je ispitivan i uticaj antidepresivne terapije reboksetinom (NRI) i citalopramom (SSRI) na kinematiku rukopisa nakon 4 nedelje primene leka. Pokazano je da je rukopis ispitanika sa MDD sporiji i da su potezi iregularnog profila brzine u odnosu na kontrole kao i da je reboksetin imao povoljan uticaj na brzinu repetitivnih pokreta pisanja kod ispitanika sa MDD dok citalopram nije pokazao signifikantan efekat na kinematiku rukopisa ispitanika sa MDD (Mergl et al., 2007). U studiji Rosenblum i saradnika iz 2010. godine poređena je kinematika rukopisa starijih odraslih ispitanika sa MDD koji nisu na terapiji u odnosu na kontrole. Ispitanici su na digitalnoj tabli radili četiri pisana zadatka koji su bili različite složenosti. Pokazano je da ispitanici sa MDD pišu provodeći više vremena vrhom olovke u vazduhu i sa manjim pritiskom na podlogu u odnosu na kontrole što može ići u prilog narušenosti motorike koja je ispred očekivane za starost u grupi ispitanika sa depresijom. Specifičnost ove studije u odnosu na prethodne je što je studija rađena u Izraelu gde se govori i piše hebrejski jezik koji ima specifične grafeme (slova) i u kom se piše sa desna na levo (Rosenblum, Werner, Dekel, Gurevitz & Heinik, 2010). U studijama koje su analizirale uticaj farmakoterapije antidepresivima na kinematiku rukopisa bila je dozvoljena i upotreba kratkotrajne komedikacije antipsihoticima i benzodiazepinima u malim dozama koji su korišćeni za kupiranje pridruženih simptoma tokom depresivne epizode, poput anksioznosti, psihomotorne uznemirenosti ili psihotičnosti (Mergl et al., 2007; Sabbe, van Hoof, Hulstijn & Zitman, 1997; Tucha et al., 2002). U dosadašnjoj literaturi ne postoje podaci o kinematičkoj analizi rukopisa i motornih pravila u PedMDD sa ili bez pridružene anksioznosti kao ni podaci o uticaju farmakoterapije antidepresivima na rukopis u PedMDD.

CILJEVI I HIPOTEZE

Osnovni cilj istraživanja jeste da se ispita primenljivost i značaj kinematičke analize rukopisa u dečjoj neurologiji i psihijatriji (u poređenju sa zdravim kontrolama) kao dopunske kliničke metode u detekciji suptilnih narušenja motorike koja su posledica: subkliničkog neurološkog deficita (multipla skleroza); narušenja fine motorike, koordinacije i pažnje (ADHD); narušenja motorike i izmene raspoloženja i emocija (depresija i anksioznost) kao i mogućeg uticaja primene farmakoterapije na karakteristike rukopisa.

Radne hipoteze istraživanja:

1. Prva radna hipoteza je da je kinematička analiza rukopisa objektivan i senzitivan metod za:
 - a) detekciju subkliničkog narušenja fine motorike i uticaja imunomodulatorne terapije na iste (u mutiploj sklerozi kod dece i adolescenata/PedMS);
 - b) detekciju subkliničkog narušenja fine motorike, narušenja pažnje kao i uticaja farmakoterapije na iste (u deficitu pažnje sa hiperaktivnošću/ADHD);
 - c) detekciju subkliničkog narušenja fine motorike, izmene raspoloženja i emocija kao i uticaja farmakoterapije na iste (u dečjoj depresiji i udruženoj anksioznosti/PedMDD) .
2. Druga radna hipoteza jeste da ruka kojom se piše nema značajnog uticaja na kinematičke karakteristike rukopisa.
3. Treća radna hipoteza je da se pokaže da su klinički testovi i skale koji se koriste u kliničkoj evaluaciji pacijenata sa pedijatrijskom multiplom sklerozom, ADHD-om i depresijom i anksioznošću povezani sa kinematičkim parametrima rukopisa.

METODOLOGIJA

Ovo istraživanje sprovedeno je u tri etape tokom kojih je primenjivana kinematička analiza rukopisa u kombinaciji sa analizom motornih pravila. U prvoj etapi istraživanja analizirana je kinematika rukopisa i motorna pravila u ADHD u poređenju sa zdravim kontrolama. U drugoj etapi istraživanja procenjuvan je uticaj dominantne ruke kojom se piše na kinematiku rukopisa i motorna pravila kod mladih i zdravih ispitanika. U trećoj etapi istraživanja analizirana je kinematika rukopisa i motorna pravila kod ispitanika sa PedMS i PedMDD u poređenju sa zdravim kontrolama. Ispitanici sa ADHD, PedMS i PedMDD testirani su u prostorijama Klinike za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, u homogenim uslovima testiranja koji podsećaju na školske uslove. Zdrave kontrole koje su učestovale u prvoj i trećoj etapi istraživanja testirane su u školskim uslovima, tokom nastave, u Osnovnoj školi - „Janko Veselinović“, Voždovac, Beograd i Srednjoj školi – „Gimnazija Smederevo“. Mladi, zdravi ispitanici koji su učestvovali u drugoj etapi istraživanja (studenti prve i druge godine Elektrotehničkog fakulteta Univerziteta u Beogradu) testirani su u prostorijama Elektrotehničkog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Pre početka ispitivanja, svim ispitanicima je objašnjena procedura ispitivanja, dobijena je pisana saglasnost svih ispitanika kao i pisana saglasnost roditelja/staratelja za maloletne ispitanike. Testiranje je sprovedeno u skladu sa načelima dobre istraživačke prakse propisane Helsinškom deklaracijom i odobreno je od strane Etičkog odbora Klinike za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu (rešenje broj 21-79/02, odobreno dana 16.07.2018.). Testiranja učenika u OŠ i SŠ obavljena su po prethodnom dobijanju saglasnosti direktora i Saveta roditelja ustanova.

Na figuri 5 prikazana je eksperimentalna aparatura, softverski interfejs i uslovi testiranja u prostorijama Klinike za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Za sve tri etape istraživanja je korišćena sledeća hardverska i softverska konfiguracija za prikupljanje i analizu kinematičkih parametara:

- digitalna tabla (Wacom® Intuos4 XL – Japan; frekvencija uzorkovanja – 200 Hz, rezolucija – 0.25 mm) po kojoj je pisano specijalnom digitalnom olovkom (koja po obliku i masi podseća na standardnu hemijsku-olovku koja se koristi prilikom pisanja) i koja je bila povezana sa laptop računarnom na kome je bio instaliran specijalizovan softver za prikupljanje i analizu kinematičkih podataka;
- za prikupljanje/akviziciju signala rukopisa korišćen je specijalizovan alat razvijen u softverskom okruženju LabVIEW® (National Instruments, SAD; Jerkovic, Kojic & Popovic, 2015; Jerković et al., 2018);
- za obradu signala rukopisa i ekstrakciju kinematičkih parametara korišćena je specijalizovan alat razvijen u softverskom okruženju Matlab® (Mathworks, SAD; Jerkovic, Kojic & Popovic, 2015; Jerković et al., 2018).
- statistička obrada podataka rađena je u programu R-studio® (2014, v0.98.976, Boston, MA, SAD) i Excel® (Microsoft Office, 2013), izrada grafikona rađena je u programu Excel®.

Statistička obrada dobijenih podataka (srednje vrednosti i standardne devijacije kinematičkih parametara) vršena je primenom Studentovog t-testa (*Student's t test*) za dva nezavisna uzorka i Vilkokson – Man – Vitni testa (*Wilcoxon-Mann-Whitney test*) dok je Hi-kvadrat test (*chi square - test*) korišćen za poređenje kategoričkih varijabli. Statistički nivo značajnosti postavljen je na $p < 0,05$.

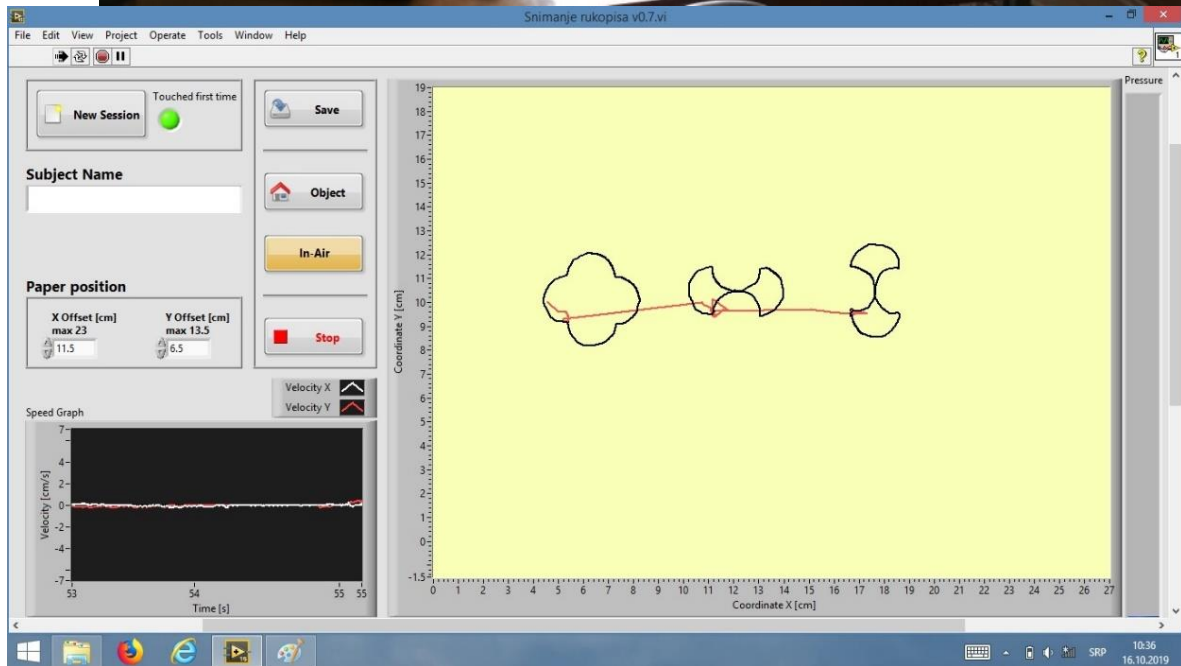
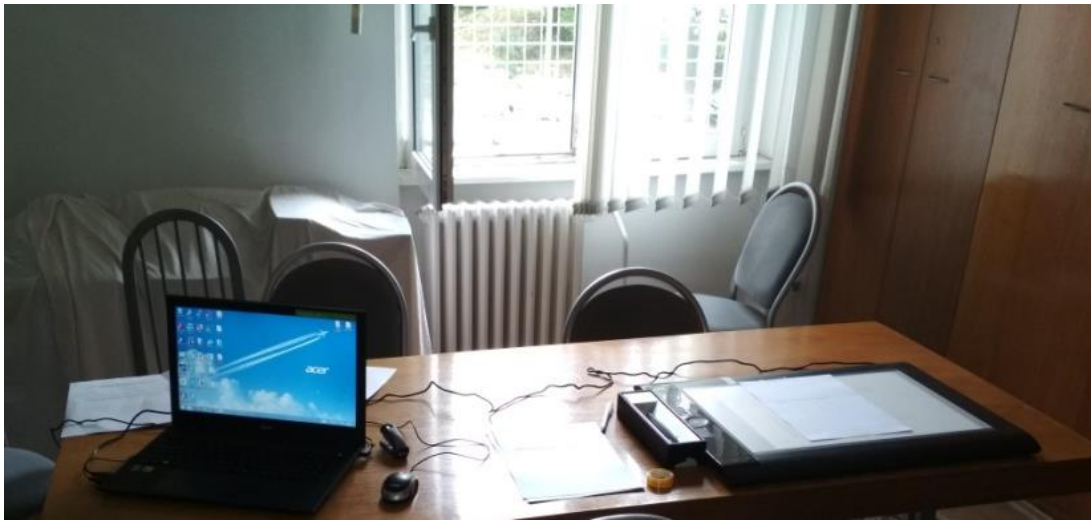


Figura 5. Gore: prikaz aparature i eksperimentalnih uslova testiranja u prostorijama Klinike za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu. Dole: prikaz softverskog interfejsa za akviziciju parametara rukopisa u programu LabView tokom izrade zadatka sa podebljavanjem tri figure.

ETAPA 1 - Analiza kinematike rukopisa i motornih pravila u ADHD u poređenju sa zdravim kontrolama

Ispitanici

U prvoj etapi istraživanja analizirana je kinematika rukopisa u grupi dece sa ADHD u poređenju sa zdravim kontrolama. Grupu ispitanika sa ADHD (eksperimentalnu grupu) činilo je 26 dece (prosečan uzrast $10,5 \pm 1,5$ godina; 21 (80,8%) ispitanik muškog pola i 5 (19,2%) ispitanika ženskog pola; 24 (92,3%) desnorukih ispitanika i 2 (7,7%) levoruka ispitanika), koji su ambulantno lečeni u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu u Beogradu. Dijagnoza ADHD postavljena je prema poslednjoj i važećoj verziji dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne bolesti Američke udruženja psihijatara (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders/DSM-5®*, American Psychiatric Association; APA, 2013). U studiju nisu uključeni ispitanici sa drugim psihijatrijskim, neurorazvojnim ili neurološkim komorbiditetom, kao ni ispitanici sa ukupnim koeficijentom inteligencije manjim od 80. Ispitanici sa ADHD podeljeni su prema tome da li su u terapiji dobijali farmakoterapiju psihostimulansima ili ne. Deset ispitanika (38,5%) je u terapiji dobijalo psihostimulanse (metilfenidat, Concerta®, oralna formulacija sa kontrolisanim oslobađanjem, u dozi od 18 ili 36 mg/dan), 16 ispitanika (61,5%) nije dobijalo farmakoterapiju metilfenidatom. Kontrolnu grupu činilo je 29 ispitanika (prosečan uzrast $10,2 \pm 0,4$ godine; 16 (55,2%) dečaka i 13 (44,8%) devojčica; 26 (89,%) su bili desnoruki ispitanici dok su 3 (11%) ispitanika bila levoruka).

Opis eksperimenta i analiza

Ispitanici su radili bateriju zadataka na digitalnoj tabli za pisanje korišćenjem specijalne digitalne olovke koja ne ostavlja pisani trag na podlozi (paradigma otvorene petlje/*open-loop*; tj. bez vizuelnog *feed-back*-a u vidu napisanog sadržaja na podlozi; Jolly & Gentaz, 2014; Kandel & Perret, 2015). Test baterija se sastojala od tri zadatka koji su rađeni u tri ponavljanja svaki put drugim redosledom kako bi se donekle otežao proces motoričkog učenja sa jedne strane, a sa druge strane testiranje učinilo manje monotonim. Zadaci su bili odštampani crnim mastilom na belom papiru i postavljani na površinu za pisanje na digitalnu tablu ispod providne folije, uvek na isto mesto. Ispitanicima su davane verbalne instrukcije da sede pravilno, sa ispravljenim leđima i da oslone obe ruke na podlogu za pisanje i da se trude da pišu što prirodnije. Pre započinjanja izrade zadatka, ispitanicima je dozvoljeno da se upoznaju sa opremom za pisanje tako što će napisati svoje ime i prezime pismom koje preferiraju. Tom prilikom je evidentirano kojom rukom pišu, koji je položaj ruke (neinvertovan ili invertovan) i koje pismo preferiraju (pisano ili štampano, latinicu ili ćirilicu). Većina ispitanika je preferirala pisanu ćirilicu i svi su imali neinvertovan položaj ruke prilikom pisanja (ruka kojom pišu i olovka se nalaze ispod linije na kojoj se piše i vrh olovke je usmeren naviše; Meulenbroek & Thomassen, 1992). Pre izrade svakog zadatka davane su uniformne verbalne instrukcije svim ispitanicima. Nakon izrade svakog zadatka, u svakom ponavljanju, ispitanici su vraćali olovku za pisanje u poseban stalak koji se nalazio pored table za pisanje (na ovaj način je izbegnuto da se registruju dodatni pokreti olovkom po tabli nakon izrade zadatka). Čitav proces izrade zadatka dokumentovan je video kamerom (koja je snimala tablu za pisanje i ruku ispitanika, ne i lice, čime je poštovana privatnost ispitanika). Ovi snimci su kasnije naknadno revidirani kako bi se proverili neki od podataka koji su manuelno dokumentovani tokom izrade zadataka.

Pisani zadaci su obuhvatali sledeće (videti PRILOG 1):

1. podebljavanje polukrugova – četiri polukrugova prečnika 1,9 cm zarotirana svaki za 90° u pravcu kazaljke na satu, odštampana isprekidanom linijom svaki u zasebnom polju;
2. precrtavanje jednakostraničnog trougla ivice 3,5 cm;
3. prepisivanje četiri slova: dva velika štampana ćirilična slova „C“ i „Ф“ i dva mala štampana latinična slova „u“ i „n“ (ova slova su izabrana jer u sebi sadrže elemente nalik polukrugovima iz zadataka sa podebljavanjem polukrugova).

Zadaci su prilagođeni prema ranijim istraživanjima: Khalid et al., 2010 i Simner, 1981. Pre izrade svakog zadatka davane su uniformne verbalne instrukcije i to: 1) za podebljavanje polukrugova: „Podebljaj polukrugove koje vidiš, svaki u jednom potezu“; 2) za precrtavanje figure: „Precrtaj trougao sa slike u prazno polje pored“; 3) za prepisivanje slova: „Prepiši slova koja vidiš u prazna polja pored“.

Iz pokreta pisanja (za svaki pojedinačni potez na podlozi/*on-surface*) izračunavane su srednje vrednosti (mean/M) i standardne devijacije (standard deviation/SD) sledećih kinematičkih parametara: pritisak na podlogu/P, brzina/V, ubrzanje/A, trzaj/J (za V, A i J određivane su horizontalna/x, vertikalna/y, i tangencijalna komponenta/z), trajanje pojedinačnog poteza/ST, srednja brzina pojedinačnog poteza/SS, dužina pojedinačnog poteza/SL, broj promena u brzini/NCV, broj promena u ubrzanju/NCA. Za detaljnije objašnjenje kinematičkih parametara videti Tabelu 1 u uvodu. Kinematički parametri su računati za svaki pojedinačni polukrug u svakom ponavljanju, za svaku stranicu trougla (a – leva stranica; b – baza trougla; c – desna stranica) u svakom ponavljanju, za sva slova zajedno samo u prvom ponavljanju. Za svaki od kinematičkih parametara u zadatku sa podebljavanjem polukrugova i precrtavanjem trougla notirano je i to da li se statistički značajana razlika između ispitivanih grupa održava tokom ponavljanja zadatka (sa idejom da se vidi kakav je uticaj ponavljanja zadatka i eventualni efekat motoričkog učenja).

Motorna pravila analizirana su u zadatku sa podebljavanjem polukrugova. Manuelno je beležen način na koji je podebljavan svaki polukrug (početna tačka i u kom pravcu se podebljava; ovo oslikava pravilo početne tačke i pravilo progresije; Khalid et al., 2010). Ovi podaci su manuelno notirani za svakog ispitanika tokom svakog ponavljanja zadatka i naknadno proveravani analizom video zapisa testiranja. Takođe je analiziran i uticaj ponavljanja zadatka na motorna pravila. Prema motornim pravilima (pravilo početne tačke i pravilo progresije) za navedene polukrugove (PRILOG 1, gornji deo slike) se očekuje da budu podebljani (gledano s leva na desno): prvi polukrug – odozgo naniže/u pravcu suprotnom od kazaljke na satu (*Counter Clock Wise/CCW*); drugi polukrug – s leva na desno/u pravcu kazaljke na satu (*Clock Wise/CW*); treći polukrug – odozgo naniže (*CW*); četvrti polukrug – s leva na desno (*CCW*). Podebljavanje polukrugova upotrebom očekivanih poteza oslikava adekvatnu upotrebu motornih pravila (“poštovanje motornih pravila”/slaganje sa motornim pravilima”; figura 6). Slaganje sa motornim pravilima određivano je kao procentualni odnos realnog broja napravljenih očekivanih poteza za podebljavanje jednog polukruga u jednom ponavljanju i maksimalnog broja očekivanih poteza (koji je bio jednak broju ispitanika koji su radili dati zadatak).

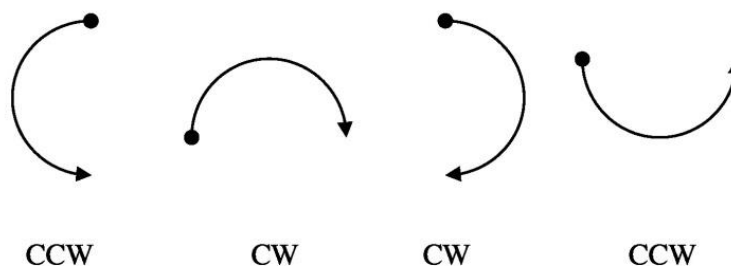


Figura 6. Prikaz motornih pravila i očekivanog načina podebljavanja polukrugova. Tačka oslikava pravilo početne tačke, a strelica pravac progresije (pravilo progresije). CCW - *Counter Clock Wise*/suprotno od pravca kazaljke na satu; CW - *Clock Wise*/u pravcu kazaljke na satu. Prilagođeno prema: Khalid et al., 2010.

Rezultati

Kinematički parametri

Zadatak sa podebljavanjem polukrugova

Poređenjem svih ispitanika sa ADHD i zdravih kontrola u zadatku sa podebljavanjem polukrugova u tri ponavljanja dobijeni su sledeći rezultati. Ispitanici sa ADHD podebljavali su potezima koji su bili nižih vrednosti NCA (broj promena u ubrzanju) i sa nižom vrednošću Jz (tangencijalni trzaj) u poređenju sa zdravim kontrolama u sva tri ponavljanja zadatka (Tabela 2, deo pod A). Vrednost tangencijalnog trzaja imala je održiv trend rasta kroz podebljavanje polukrugova i ponavljanje zadataka u obe grupe ispitanika ali je ovaj porast vrednosti bio izraženiji u grupi ispitanika sa ADHD tako da se razlika između grupa smanjivala sa ponavljanjem zadatka (test statistika za Man Vitnjev test kretala se od $U = 127$, $p < 0,001$ u prvom polukrugom prvog ponavljanja zadataka do $U = 430$, $p = 0,02$ u četvrtom polukrugom trećeg ponavljanja zadatka; figura 7).

Poređenjem ispitanika sa ADHD koji su dobijali metilfenidat u terapiji ($n = 10$; ADHD 1) i ispitanika sa ADHD koji nisu dobijali metilfenidat u terapiji ($n = 16$; ADHD 2) sa zdravim kontrolama dobijeni su sledeći rezultati (Tabela 2, deo pod A). Ispitanici sa ADHD koji su dobijali metilfenidat u terapiji (ADHD 1) podebljavali su potezima koji su imali niže vrednosti broja promena u brzini (NCV), niže vrednosti broja promena u ubrzanju (NCA) i nižu vrednost tangencijalnog trzaja (Jz) u poređenju sa zdravim kontrolama. Kroz ponavljanje zadatka, održala se samo statistički značajana razlika u vrednostima za NCA između ove dve grupe ispitanika. Ispitanici sa ADHD koji nisu dobijali stimulatívni tretman metilfenidatom (ADHD 2) podebljavali su polukrugove potezima koji su imali niže vrednosti srednje brzine (SS), tangencijalne brzine (Vz), tangencijalnog ubrzanja (Az) i tangencijalnog trzaja (Jz); kao i više vrednosti trajanja poteza (ST) u poređenju sa zdravim kontrolama. Ove statistički značajne razlike u vrednostima navedenih parametara postojale su u prva dva ponavljanja za sve navedene parametre i u sva tri ponavljanja za vrednost tangencijalnog trzaja (Jz; Tabela 2, deo pod A).

Poređenjem ispitanika sa ADHD koji su dobijali metilfenidat (ADHD 1) sa ispitanicima sa ADHD koji nisu dobijali metilfenidat u terapiji (ADHD 2) pokazano je da su ADHD 1 podebljavali polukrugove potezima koji su imali više vrednosti tangencijalne brzine (Vz) i niže vrednosti trajanja poteza (ST), broja promena u brzini i ubrzanju (NCV i NCA) u poređenju sa ADHD 2. Vrednosti navedenih parametara (izuzev za NCV) održale su statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa tokom sva tri ponavljanja zadatka (Tabela 2, deo pod B).

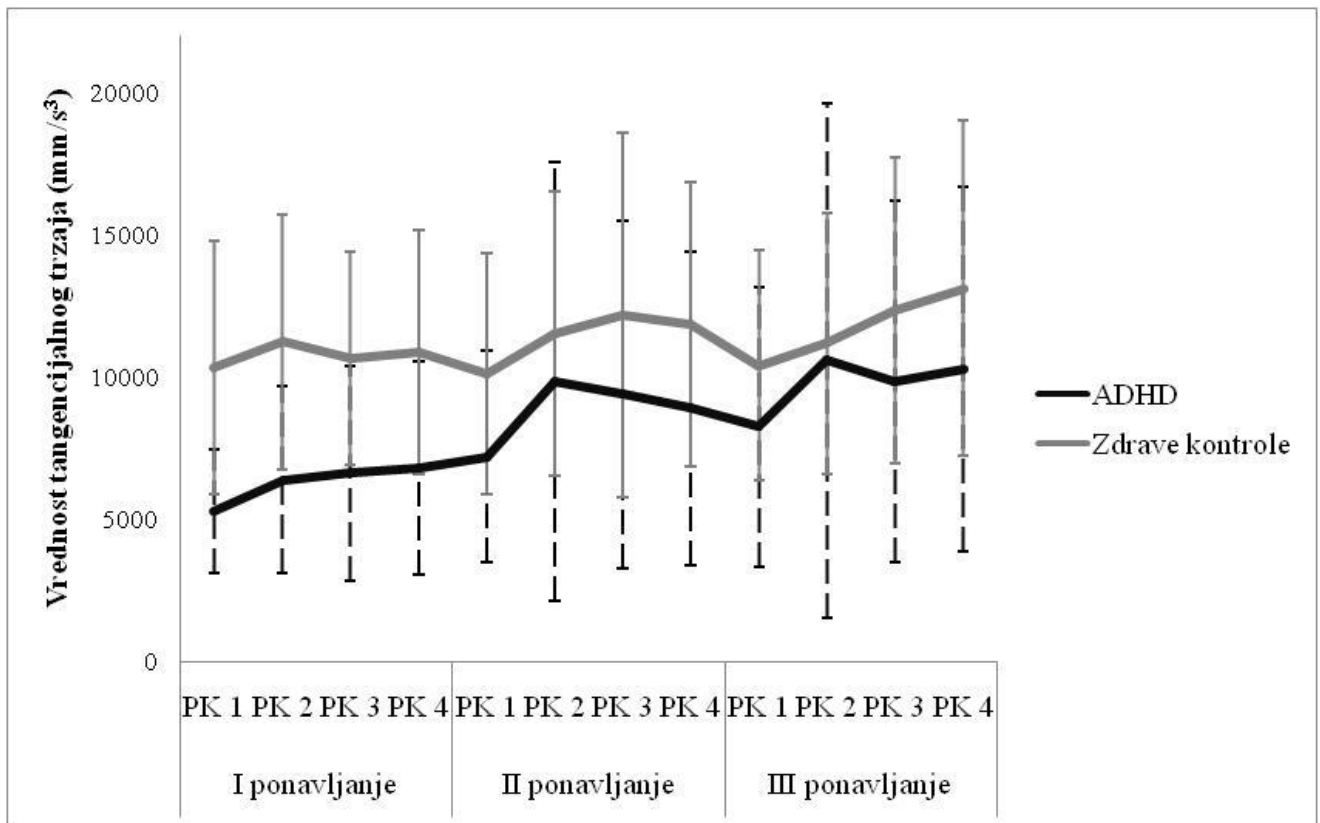


Figura 7. Grafički prikaz trenda porasta vrednosti tangencijalnog trzaja (Jz; srednje vrednosti \pm standardne devijacije) kroz podebljavanje polukrugova i ponavljanje zadataka (počevši od prvog polukrugova u prvom ponavljanju zadatka pa do podebljavanja četvrtog polukrugova u trećem ponavljanju zadataka) u grupi ispitanika sa ADHD i zdravih kontrola. Ovaj porast vrednosti bio izraženiji u grupi ispitanika sa ADHD tako da se razlika između grupa smanjivala sa ponavljanjem zadatka. Vrednosti za p kreću se od $p < 0,001$ do $p = 0,02$. ADHD – deficit pažnje sa hiperaktivnošću, PK – polukrug.

Tabela 2. Odnosi vrednosti kinematičkih parametara između ispitivanih grupa kroz ponavljanje zadatka sa podebljavanjem polukrugova

Kinematički parametri		Zdrave kontrole														
		P	SS	ST	NCA	NCV	V			A			J			
							x	y	z	x	y	z	x	y	z	
Ponavljjanje zadatka																
A)	ADHD (svi)	I	/	/	/	▼	/	/	/	/	/	/	/	/	/	▼▼
		II	/	/	/	▼	/	/	/	/	/	/	/	/	/	▼
		III	/	/	/	▼▼	/	/	/	/	/	/	/	/	/	▼
	ADHD 1	I	/	/	/	▼	/	/	/	/	/	/	/	/	/	▼
		II	/	/	/	▼	▼	/	/	/	/	/	/	/	/	/
		III	/	/	/	▼▼	▼	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	ADHD 2	I	/	▼	▲	/	/	/	▼	/	/	▼	/	/	▼▼	
		II	/	▼	▲	/	/	/	▼	/	/	▼	/	/	▼▼	
		III	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	▼	
		ADHD 2														
Kinematički parametri		P	SS	ST	NCA	NCV	V			A			J			
Ponavljjanje zadatka	x						y	z	x	y	z	x	y	z		
B)	ADHD 1	I	/	/	▼	▼	▼	/	/	▲▲	/	/	/	/	/	/
		II	/	/	▼	▼	▼	/	/	▲	/	/	/	/	/	/
		III	/	/	▼	▼	/	/	/	▲	/	/	/	/	/	/

A) ADHD (svi ispitanici), ADHD 1 i ADHD 2 u poređenju sa zdravim kontrolama; **B)** ADHD 1 u poređenju sa ADHD 2; ADHD – deficit pažnje sa hiperaktivnošću (svi – svi ispitanici sa ADHD, 1 – ispitanici sa ADHD koji su dobijali metilfenidat u terapiji, 2- ispitanici sa ADHD koji nisu dobijali metilfenidat u terapiji); zasenčena polja indikuju postojanje statistički značajne razlike između poređenih grupa ($p < 0,05$); / - ne postoji statistički značajana razlika između poređenih grupa ($p > 0,05$); ▲ (▼) – indikuje da je vrednost datog kinematičkog parametra statistički veća (ili manja; $p < 0,05$) u poređenju sa A) zdravim kontrolama i B) ADHD 2; ▲▲(▼▼) – indikuje da je vrednost datog kinematičkog parametra statistički značajno veća (ili manja; $p < 0,01$); I, II i III – rimski brojevi koji predstavljaju broj ponavljanja zadatka; skraćenice kinematičkih parametara: P – pritisak, SS – srednja brzina poteza, ST – trajanje poteza, NCA – broj promena u ubrzanju, NCV – broj promena u brzini, V- brzina, A – ubrzanje, J – trzaj, x – horizontalna komponenta vektora, y – vertikalna komponenta vektora, z – tangencijalna komponenta vektora.

Zadatak sa precrtavanjem trougla

Poređenjem svih ispitanika sa ADHD i zdravih kontrola u zadatku sa precrtavanjem trougla u tri ponavljanja dobijeni su sledeći rezultati. U prvom ponavljanju zadatka, za bazu trougla i desnu stranicu (a – leva stranica, b – baza trougla, c – desna stranica), ispitanici sa ADHD precrtavali su koristeći poteze rukom koji su bili većeg pritiska (P) u poređenju sa zdravim kontrolama ($U = 511$, $p = 0,02$ i $U = 579$, $p = 0,01$ redom). Ovo nije bio slučaj sa drugim i trećim ponavljanjem zadatka. Naime, nije bilo statistički značajne razlike u vrednosti pritiska niti bilo kog drugog kinematičkog parametra između ispitanika sa ADHD i zdravih kontrola u drugom i trećem ponavljanju zadatka.

Zadatak sa prepisivanjem slova

Poređenjem svih ispitanika sa ADHD i zdravih kontrola u zadatku sa prepisivanjem slova u jednom ponavljanju dobijeni su sledeći rezultati. Ispitanici sa ADHD u poređenju sa zdravim kontrolama prepisivali su slova potezima koji su imali statistički značajnije veće vrednosti tangencijalne brzine (Vz; U = 80789, p = 0,004), srednje brzine poteza (SS; U = 80680, p = 0,004) i pritiska na podlogu (P; U = 81169, p = 0,002).

Motorna pravila

Motorna pravila sugerišu najverovatniji način podebljavanja svakog od četiri polukruga izborom početne tačke odakle se započinje podebljavanje i pravac progresije podebljavanja (pravila početne tačke i progresije; Khalid et al., 2010). Ovaj najverovatniji ishod ogleda se kroz upotrebu „očekivanih poteza“ prilikom podebljavanja (figura 6). Poređenjem svih ispitanika sa ADHD, ispitanika sa ADHD koji su dobijali farmakoterapiju metilfenidatom (ADHD 1) i ispitanika sa ADHD bez terapije metilfenidatom (ADHD 2) sa zdravim kontrolama u zadatku sa podebljavanjem polukrugova u tri ponavljanja dobijeni su sledeći rezultati. Nije bilo statistički značajne razlike između grupa u upotrebi motornih pravila ni u jednom ponavljanju. Većina ispitanika podebljavala je polukrugove u skladu sa motornim pravilima (očekivanim potezima). Takođe, sa ponavljanjem zadatka, primećen je izvestan trend porasta procenta ispitanika koji su podebljavali u skladu sa motornim pravilima. Ovo je najevidentnije kod ispitanika sa ADHD na terapiji metilfenidatom (ADHD 1) prilikom podebljavanja drugog polukruga i kod zdravih kontrola prilikom podebljavanja prvog i trećeg polukruga. Sve ispitivane grupe su u najvećem procentu podebljavale četvrti polukrug u skladu sa motornim pravilima, a u najmanjem procentu treći polukrug. Navedeni rezultati grafički su prikazani u figuri 8.

Navedeni rezultati koji se tiču analize kinematičkih parametara i motornih pravila rukopisa kod ispitanika sa ADHD u poređenju sa zdravim kontrolama publikovani su u međunarodnom časopisu (Ivančević, Jerković, Stevanović, Jančić & Popović, 2020).

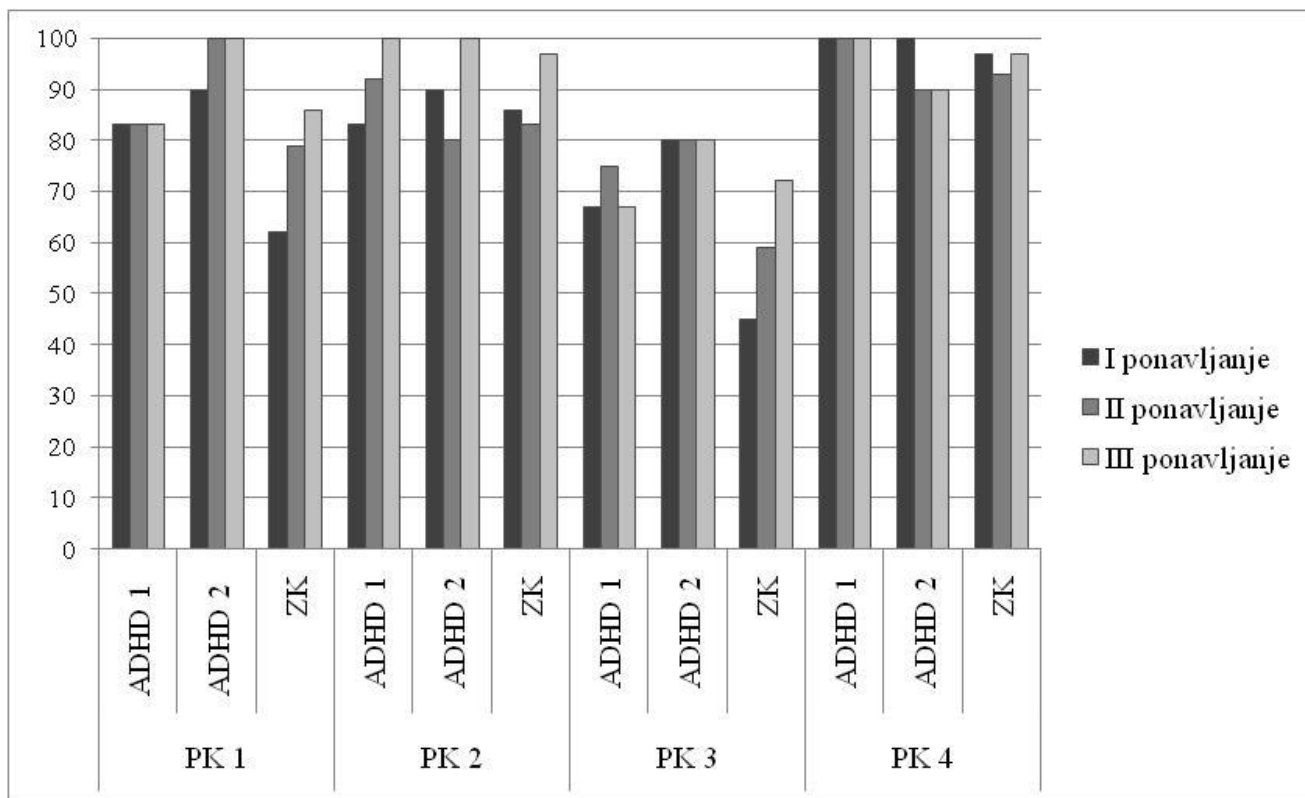


Figura 8. Grafički prikaz procenta ispitanika u ispitivanim grupama koji su koristili očekivani potez za podebljavanje polukrugova i trenda kroz ponavljanje zadataka. ADHD – deficit pažnje sa hiperaktivnošću, 1 – ispitanici sa ADHD koji su dobijali metilfenidat u terapiji, 2 - ispitanici sa ADHD koji nisu dobijali metilfenidat u terapiji; ZK – zdrave kontrole; PK – polukrug.

Diskusija

U poređenju sa ranijim istraživanjima u oblasti kinematičke analize rukopisa u ADHD naši rezultati pokazali su sledeće: vrednost tangencijalnog trzaja (J_z) pokazala je trend konstatnog porasta kroz podebljavanje polukrugova i ponavljanje zadatka (počevši od prvog polukruga u prvom ponavljanju do četvrtog polukruga u trećem ponavljanju, figura 7). Vrednosti su bile statistički značajno veće u grupi zdravih kontrola u poređenju sa ispitanicima sa ADHD, ali je porast vrednosti bio veći u grupi ispitanika sa ADHD (figura 7). Na osnovu dosadašnjeg istraživanja, možemo pretpostaviti da u uslovima bez vizuelnog feedback-a u vidu pisanog traga na podlozi (open – loop paradigma testiranja; Jolly & Gentaz, 2014; Kandel & Perret, 2015), ispitanici uzrasta deset godina kod kojih je rukopis dosta sazreo, ali ne i u potpunosti (Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017) pisaće (podebljavaće) pažljivije, pri tome obraćajući više pažnje na položaj vrha olovke na podlozi što će usloviti da pojedinačni potezi pisanja budu manje fluentni (što znači sa većom vrednošću trzaja). Na ovaj način zdravi ispitanici će smanjiti mogućnost da pogreše prilikom pisanja/podebljavanja (da promaše isprekidane linije za podebljavanje, da prebace ili podbace granice za pisanje; Lipowska, 2012; Mergl et al., 1999; Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). Prethodno navedeno bi takođe uslovilo i pad u automatizaciji rukopisa, viđen kroz porast u vrednostima broja promena u brzini (NCV) i broja promena u ubrzanju (NCA; Mergl et al., 1999; Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). Suprotno od navedenog bi se očekivalo kod ispitanika sa ADHD (Capodieci, Lachina & Cornoldi, 2018; Lipowska, 2012). Ispitanici sa ADHD pišu fluentnije (pokretima manje vrednosti trzaja) i automatizovanijim pokretima (sa manjom vrednošću NCV i NCA) kada ne moraju da vode računa o greškama (kao u zadatku bez pisanog traga) jer se smatra da ispitanici sa ADHD pokazuju narušenje u sistemu za kontrolu motornih grešaka i grešaka uopšte, što je moguća posledica

disfunkcije malog mozga i sistema povratne sprege (feed-back i feed-forward mehanizama), ali i pažnje, egzekutivnih mehanizama i fine motorike (Capodieci, Lachina & Cornoldi, 2018; Lipowska, 2012). Prethodno navedeno je pokazano i kod naših ispitanika i to kod svih ispitanika sa ADHD i slično za one ispitanike sa ADHD koji su dobijali metilfenidat u terapiji. Ispitanici su podebljavali potezima koji su manje vrednosti trzaja, a više automatizovani u poređenju sa zdravim kontrolama. Takođe, vrednosti trzaja rastle su i u grupi ispitanika sa ADHD i kod zdravih kontrola kako se zadatak ponavljao. Porast vrednosti trzaja bio je izraženiji u grupi ispitanika sa ADHD, što će reći da su potezi rukom težili da postanu podjednako nefluentni kao i kod zdravih kontrola. Ovaj rezultat se delimično može objasniti „sazrevanjem“ procesa praćenja i anticipiranja grešaka u motorici. Ovo „sazrevanje“ se odvija brzo, sa ponavljanom izradom zadataka. Međutim, studija Laniel i saradnika iz 2019. godine pokazala je da ispitanici sa ADHD pišu potezima koji su veće vrednosti trzaja (manje fluentni) i lošije organizovani u poređenju sa zdravim kontrolama (Laniel, Faci, Plamondon, Beauchamp & Gauthier, 2019). Navedeni rezultati su u suprotnosti sa rezultatima naše studije. Navedena razlika može se delom objasniti drugačijom metodologijom korišćenom u istraživanju koja ne podrazumeva ponavljanje zadatka kao i drugačiji tip pisanog zadatka.

Uzimajući u obzir uticaj psihostimulativne terapije metilfenidatom na rukopis u ADHD studije su pokazale da ova terapija utiče pozitivno na pažnju i sa tog aspekta poboljšava i sam rukopis u smislu bolje organizacije slova i pisanog sadržaja, preciznijeg pisanja u zadatim okvirima, boljeg praćenja verbalnih instrukcija i diktata prilikom pisanja. Pokazano je da metilfenidat poboljšava monoaminsku neurotransmisiju (dopaminergičku i noradrenergičku) u frontalnim režnjevima i tako poboljšava kako pažnju tako i kontrolu premotornih asocijativnih režnjeva nad subkortikalnim motornim strukturama (bazalne ganglije) i limbičkim sistemom i tako ublažava i simptome u vidu hiperaktivnosti i impulsivnosti (Kaiser, Schoemaker, Albaret, & Geuze, 2015; Soleimani, Kousha, Zarrabi, Tavafzadeh-haghi, Jalali, 2017). Ovo poboljšanje rukopisa može biti delom i posledica povoljnog uticaja terapije na neke od kognitivnih procesa „višeg nivoa“ zaduženih za rukopis (Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). Međutim, same motoričke poteškoće ostaju, poput većeg pritiska na podlogu, sporijih poteza pisanja i sporijeg rukopisa uopšte, lošije maturacije rukopisa (manje fluentnosti i sniženog stepena automatizacije za uzrast), što sve rezultuje lošijom čitljivošću rukopisa u odnosu na zdrave kontrole (Graham, Fishman, Reid, & Hebert, 2016; Kaiser, Schoemaker, Albaret, & Geuze, 2015; Soleimani, Kousha, Zarrabi, Tavafzadeh-haghi, Jalali, 2017). Neke studije su pokazale da psihostimulansi (metilfenidat) imaju negativan uticaj i pogoršavaju fluentnost rukopisa kod ispitanika sa ADHD u odnosu na one ispitanike sa ADHD bez terapije i zdrave kontrole (Tucha & Lange, 2001). Važno je pomenuti i da se mnoge od ovih razlika u odnosu na zdrave kontrole mogu tumačiti i različitim metodama istraživanja (Kaiser, Schoemaker, Albaret, & Geuze, 2015; Soleimani, Kousha, Zarrabi, Tavafzadeh-haghi, Jalali, 2017). U našem istraživanju, ispitanici sa ADHD koji nisu bila na terapiji metilfenidatom podebljavali su potezima koji su bili sporiji i dužeg trajanja, ali su bili fluentniji (sa manjom vrednošću trzaja) u odnosu na kontrole. Ispitanici sa ADHD bez terapije metilfenidatom u poređenju sa ispitanicima sa ADHD koji su dobijali metilfenidat pisali su potezima koji su bili sporiji, dužeg trajanja i manje automatizovani. Ovi podaci ukazuju da su ispitanici sa ADHD bez terapije metilfenidatom pisali potezima koji pokazuju manju motoričku zrelost u odnosu na one ispitanike sa ADHD na terapiji metilfenidatom i zdrave kontrole (Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). Iz navedenog se vidi povoljan uticaj farmakoterapije metilfenidatom na kinematičku „zrelost“ rukopisa kod ispitanika sa ADHD kao moguća posledica povoljnog uticaja kako na pažnju tako i na finu motornu kontrolu i sistem za procenu i anticipaciju grešaka u motorici (Langmaid, Papadopoulos, Johnson, Phillips & Rinehart, 2016; Scharoun, Bryden, Otipkova, Musalek & Lejcarova, 2013; Soleimani, Kousha, Zarrabi, Tavafzadeh-haghi, Jalali, 2017).

U složenijim pisanim zadacima, poput precrtavanja trougla, ispitanici sa ADHD pisali su potezima koji su bili većeg pritiska na podlogu u odnosu na zdrave kontrole. Ova razlika bila je evidentna u prvom ponavljanju zadatka, ali ne i u kasnijim ponavljanjima. Ranija istraživanja pokazala su da ispitanici sa ADHD pišu proizvedeći veći pritisak na podlogu u odnosu na zdrave

kontrole (Kaiser, Schoemaker, Albaret, & Geuze, 2015), ali nema podataka da li je ova razlika bila evidentna i nakon ponavljanja zadataka. Ovaj efekat ponavljanja zadatka na kinematiku rukopisa može se delom objasniti i nedovoljnom zrelošću rukopisa kod naših ispitanika (prosečan uzrast deset godina) koja se ogleda nedovoljnom konzistentnošću prilikom izrade složenijih pisanih zadataka (Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). S obzirom da ne postoji održiva razlika u kinematičkim parametrima gledajući sve stranice trougla i sva ponavljanja zadatka, možemo zaključiti da je kinematički profil pokreta prilikom izrade složenijih zadataka sličan kod ispitanika sa ADHD i zdravih kontrola u našem ispitivanju.

U zadatku sa prepisivanjem slova, naši rezultati pokazali su da ispitanici sa ADHD pišu potezima koji su većeg pritiska na podlogu i veće brzine u odnosu na zdrave kontrole. Pojedine ranije studije pokazale su da ispitanici sa ADHD imaju poteze pisanja koji su brži, lošije organizovani i većeg pritiska na podlogu u poređenju sa zdravima (Kaiser, Schoemaker, Albaret, & Geuze, 2015). Takođe, ranija istraživanja rukopisa u ADHD pokazala su da su poteškoće sa pisanjem posledica narušene pažnje, radne memorije i motorne produkcije i da nisu posledica poteškoća sa usvajanjem jezika ili drugih neurorazvojnih komorbiditeta poput disleksije i dizgrafije ili razvojnog poremećaja koordinacije (Brossard-Racine, Majnemer, Shevell, Snider, & Belanger, 2011; Capodiec, Lachina & Cornoldi, 2018; Goulardins, Marques, & De Oliveira, 2017; Rodriguez, Torrance, Betts, Carezo & Garcia, 2017). Na osnovu navedenog, možemo pretpostaviti da navedene razlike u kinematici prilikom pisanja slova viđene kod naših ispitanika u poređenju sa zdravima nisu posledica prisutnih komorbiditeta poput disleksije ili dizgrafije (Rodriguez, Torrance, Betts, Carezo & Garcia, 2017) niti razvojnog poremećaja koordinacije (Goulardins, Marques, & De Oliveira, 2017). Veća vrednost pritiska na podlogu kod ispitanika sa ADHD u poređenju sa zdravim kontrolama dokumentovana je i u zadatku sa precrtavanjem trougla, ali nije bila održiva sa ponavljanjem zadatka. Moguće je da bi se navedena razlika izgubila sa ponavljanjem zadatka sa prepisivanjem slova ali ovo nije ispitivano u našem istraživanju.

Naši rezultati su pokazali da nije bilo razlike između ispitivanih grupa u upotrebi motornih pravila, kao i da su se sve grupe ispitanika „pridržavale“ motornih pravila i koristile očekivane poteze prilikom podebljavanja polukrugova. To znači da naši ispitanici, kako sa ADHD, tako i zdrave kontrole nisu imali poteškoća u višim kognitivnim procesima zaduženim za egzekuciju rukopisa koji bi se ogledali u odstupanju od motornih pravila (Khalid et al., 2010). Ono što je prvi put pokazano u ovom istraživanju, jeste uticaj ponavljanja zadatka na motorna pravila. Pokazano je da je najviši procenat odstupanja od ovih pravila (viđen kao najniži procenat upotrebe očekivanih poteza prilikom podebljavanja polukrugova) dokumentovan u prvom ponavljanju i da se smanjivao sa ponavljanjem zadatka. Ovo se može objasniti činjenicom da je zadatak rađen olovkom koja ne ostavlja pisani trag, da je u pitanju neuobičajen zadatak (u svakodnevnom rukopisu se ne susrećemo sa podebljavanjem polukrugova) i da je ovo doprinelo većem procentu upotrebe biomehanički manje adekvatnih poteza (Jolly & Gentaz, 2014; Kandel & Perret, 2015; Khalid et al., 2010). Takođe, najveći procenat odstupanja od motornih pravila viđen je u podebljavanju trećeg polukruga a najmanji u podebljavanju četvrtog polukruga (u svim ispitivanim grupama: ADHD sa terapijom metilfenidatom, ADHD bez terapije metilfenidatom i zdrave kontrole). Ovi rezultati mogu se objasniti činjenicom da je treći polukrug sastavni deo više slova poput malog latiničnog slova „b“ ili „p“, kao i ćiriličnih slova „ф“ i „р“. Ovo povećava „stepen slobode“ u podebljavanju ovog polukruga i mogućnost da se započne podebljavanje sa oba kraja (Simner, 1981). S druge strane, najmanje odstupanja bilo je u četvrtom polukrugu koji je sastavni deo pisanih malih ćiriličnih slova „i“ i „u“ koja se prilikom pisanja reči povezuju sa oba kraja sa drugim slovima i to s leva na desno. Način pisanja reči i povezivanja slova kao i smer u kome se piše utiče i na izbor poteza prilikom formiranja određenih slova/grafema u različitim jezicima (Rosenblum, Werner, Dekel, Gurevitz & Heinik, 2010). Većina naših ispitanika je preferirala pisanu ćirilicu. Time se može objasniti zašto je većina ispitanika u svim grupama podebljavala četvrti polukrug u skladu sa motornim pravilima, s leva na desno. Može se reći da ispitanici sa ADHD i zdrave kontrole, u našem istraživanju, imaju slične kognitivne strategije u

rešavanju jednostavnih motornih zadataka kao što je podebljavanje polukrugova, kao i da ne odstupaju od ovih strategija što znači da ne pokazuju narušenje u kognitivnim procesima „višeg nivoa“ koji su zaduženi za egzekuciju rukopisa.

ETAPA 2 - Ispitivanje uticaja dominantne ruke na kinematiku rukopisa i motorna pravila kod mladih i zdravih ispitanika

Ispitanici

U ovoj fazi istraživanja testirane su 34 zdrave mlade osobe od kojih je 14 ispitanika bilo muškog pola (41%), 20 ispitanika (59%) ženskog pola; 11 ispitanika je bilo levoruko (32%) a 23 ispitanika desnoruko (68%). Prosečna starost desnorukih ispitanika iznosila je $23,7 \pm 8.0$ godina dok je prosečna starost levorukih ispitanika iznosila $24 \pm 4,7$ godina.

Opis eksperimenta i analiza

Ispitivanje je sprovedeno korišćenjem digitalne grafičke table i specijalne digitalne olovke koja ostavlja pisani trag na podlozi (paradigma zatvorene petlje/*closed-loop*; tj. sa vizuelnim *feedback*-om u vidu napisanog sadržaja na podlozi; Jolly & Gentaz, 2014; Kandel & Perret, 2015). Ispitanici su radili test bateriju od tri pisana zadatka u jednom ponavljanju (PRILOG 2). Čitav proces izrade zadatka dokumentovan je video kamerom (koja je snimala tablu za pisanje i ruku ispitanika, ne i lice, čime je poštovana privatnost ispitanika). Video snimci su kasnije naknadno revidirani kako bi se proverili neki od podataka koji su manuelno dokumentovani tokom izrade zadataka.

Ispitanici su podeljeni u dve grupe prema ruci kojom pišu na grupu desnorukih i grupu levorukih ispitanika. Svi ispitanici popunjavali su upitnik za procenu dominantne ruke (PRILOG 3), Edinburgh Handedness Inventory (EHI; Oldfield, 1971). Upitnik se sastoji od 10 pitanja koja se tiču upotrebe ruke u svakodnevnim aktivnostima uključujući i pisanje i crtanje. Svako pitanje nudi mogućnost izbora opsega učestalosti: uvek levom rukom, uglavnom levom rukom, bez jasne predominacije strane, uglavnom desnom rukom, uvek desnom rukom (izabrani odgovori se ocenjuju redom: -10, -5, 0, 5, 10). Ukupan EHI skor se kreće od -100 do +100. Ispitanici sa skorom između -100 i -40 su jasno levoruki, ispitanici sa skorom između -40 i +40 su ambideksteri (podjednako koriste obe ruke u svakodnevnim aktivnostima), ispitanici sa skorom između +40 i +100 su jasno desnoruki (PRILOG 3; Dragović, 2004; Milenković & Dragović, 2013; Oldfield, 1971). Notiran je i položaj ruke prilikom pisanja, svi ispitanici su imali neinvertovan položaj ruke prilikom pisanja (ruka kojom pišu i olovka se nalaze ispod linije po kojoj se piše i vrh olovke je usmeren naviše; Meulenbroek & Thomassen, 1992). Takođe je evidentirana i prosečna ocena studiranja, telesna masa, telesna visina, indeks telesne mase, rekreativno bavljenje sportom ili rekreativno sviranje muzičkog instrumenta. Karakteristike ispitanika prikazane su u Tabeli 3.

Tabela 3. Karakteristike desnorukih i levorukih ispitanika

<i>Karakteristike</i>	Desnoruki		Levoruki		<i>p</i>
	<i>srednja vrednost</i>	<i>SD</i>	<i>srednja vrednost</i>	<i>SD</i>	
<i>Uzrast</i>	23,74	8,02	24	4,67	0,15
<i>EHI skor</i>	70	31,70	-72,27	32,89	<0,001*
<i>BMI</i>	23,38	3,06	21,60	3,54	0,058
<i>Prosečna ocena studiranja</i>	8,65	0,82	8,49	0,69	0,622
	<i>broj ispitanika</i>	<i>%</i>	<i>broj ispitanika</i>	<i>%</i>	<i>p</i>
<i>Rekreativno bavljenje sportom</i>	8	35	8	73	0,109
<i>Rekreativno sviranje instrumenata</i>	6	26	2	18	0,697

EHI skor – *Edinburgh Handedness Inventory* skor (Dragović, 2004; Milenković & Dragović, 2013; Oldfield, 1971); BMI – *Body Mass Index*/indeks telesne mase (kg/m²); * - prisustvo statistički značajne razlike ($p < 0,05$).

Baterija pisanih zadataka rađena je u jednom ponavljanju. Svaki od tri zadatka bio je odštampan na zasebnom A4 listu papira i fiksiran lepljivom trakom za podlogu table za pisanje (uvek na isto mesto table) pre izrade samog zadatka. Zadaci su podrazumevali (videti PRILOG 2):

1. podebljavanje četiri polukruga svaki u jednom potezu (isto kao u prethodnoj etapi istraživanja; videti prethodno poglavlje, PRILOG 1 i figuru 6);
2. podebljavanje tri figure od kojih je svaka sačinjena od četiri polukruga u drugačijem odnosu (istih dimenzija i orijentacija kao i u prethodnom zadatku; videti srednji deo slike u PRILOGU 2);
3. pisanje u kontinuitetu malog pisanog latiničnog slova „l“ u dva pravougaonika: veći pravougaonik dimenzija 40 x 160 mm (VP) i manji pravougaonik dimenzija 9 x 160 mm (MP).

Iznad svakog zadatka nalazilo se i uputstvo za izradu napisano štampanom ćirilicom. Pre izrade svakog zadatka ispitanicima su davane uniformne verbalne instrukcije: 1) podebljavanje polukrugova – „Podebljaj polukrugove, svaki u jednom potezu“; 2) podebljavanje figura – „Podebljaj figure koje vidiš, podebljavanje započni u jednom od uglova figure, svaki polukrug u figuri podebljaj u jednom potezu, dozvoljeno je pravljenje pauza između polukrugova u jednoj figuri“; 3) pisanje slova u pravougaonicima – „Potrebno je da popuniš jedan veliki i jedan mali pravougaonik pišući malo pisano latinično slovo „l“ u kontinuitetu (pauze su dozvoljene), prilikom pisanja potrebno je da slova pišeš što bliže gornjoj i donjoj ivici pravougaonika vodeći računa da ne pređeš okvire pravougaonika“.

Iz pokreta pisanja (za svaki pojedinačni potez na podlozi/on-surface) izračunavane su srednje vrednosti (mean/M) i standardne devijacije (standard deviation/SD) sledećih kinematičkih parametara: pritisak na podlogu/P, brzina/V, ubrzanje/A, trzaj/J (za V, A i J određivane su vertikalna/y, horizontalna/x i tangencijalna komponenta/z), trajanje pojedinačnog poteza/ST, srednja brzina pojedinačnog poteza/SS, dužina pojedinačnog poteza/SL, broj promena u brzini/NCV, broj promena u ubrzanju/NCA. Za detaljnije objašnjenje kinematičkih parametara videti Tabelu 1 u uvodu. Navedeni parametri iz poteza na podlozi računati su za svaki pojedinačni polukrug u zadatku sa podebljavanjem polukrugova, za prvi polukrug prilikom podebljavanja svake figure i za čitave

figure u zadatku sa podebljavanjem figura. Takođe, u zadatku sa podebljavanjem figura navedeni kinematički parametri računati su i za poteze u vazduhu (*in-air*; za sve poteze zajedno pravljenе prilikom podebljavanja sve tri figure). U zadatku sa kontinuiranim pisanjem slova „l“ određivana je vrednost za pritisak na podlozi (P) za čitav pisani red slova u velikom i malom pravougaoniku.

Motorna pravila analizirana su u zadatku sa podebljavanjem polukrugova. Manuelno je beležen način na koji je podebljavan svaki polukrug (početna tačka i u kom pravcu se podebljava; ovo oslikava pravilo početne tačke i pravilo progresije; Khalid et al., 2010). Za više informacija videti prethodno poglavlje i figuru 6. Dosadašnja literatura definiše motorne principe kao kombinaciju motornih pravila u pisanju (podebljavanju) složenijih zadataka (videti odgovarajuće poglavlje u uvodu; Khalid et al., 2010). Figure sačinjene od polukrugova moguće je podebljati (shodno uslovima testiranja i podacima iz literature) korišćenjem tri principa: fluentni (bez pravljenja pauza između podebljavanja polukrugova u jednoj figuri), semi – fluentni (bar dva polukruga u figuri su podebljana bez pauze između njih) i isprekidani princip (postoje pauze između podebljavanja svih polukrugova u jednoj figuri). U figuri 9 prikazan je primer navedenih principa baziran na dosadašnjim istraživanjima u ovoj oblasti (Goodnow & Levine, 1973; Khalid et al., 2010; Ninio & Lieblich, 1976; Simner, 1981).

Neki od podataka detektovani su manuelno (ručno) prilikom same izrade zadataka dok su neki od podataka ručno određivani naknadnim uvidom u pisani materijal testiranja. Pored već pomenutih motornih pravila i principa u prva dva zadatka, u trećem zadatku sa kontinuiranim pisanjem u pravougaonicima ručno su određivani: vreme pisanja (u sekundama) za svaki od pravougaonika (ispitanici nisu bili svesni da se vreme meri kako ne bi osećali napetost zbog ovoga); broj pauza u pisanju u svakom od pravougaonika (pauze su definisane kao kratke zadržke u pisanju, bez obzira da li je olovka bila na podlozi ili ne); podbacivanje gornje i/ili donje ivice pravougaonika (mereno kao odstupanje $\geq 5\%$ visine pravougaonika od gornje ili donje ivice; to iznosi približno $\geq 0,5$ mm za pravougaonik visine 9 mm ili ≥ 2 mm za pravougaonik visine 40 mm); prebacivanje gornje i/ili donje ivice pravougaonika (definisano kao pisanje iznad i/ili ispod ivica pravougaonika). Evidentirano je samo prisustvo podbacivanja i/ili prebacivanja ivica (ne i njihov broj za svaki od pravougaonika).

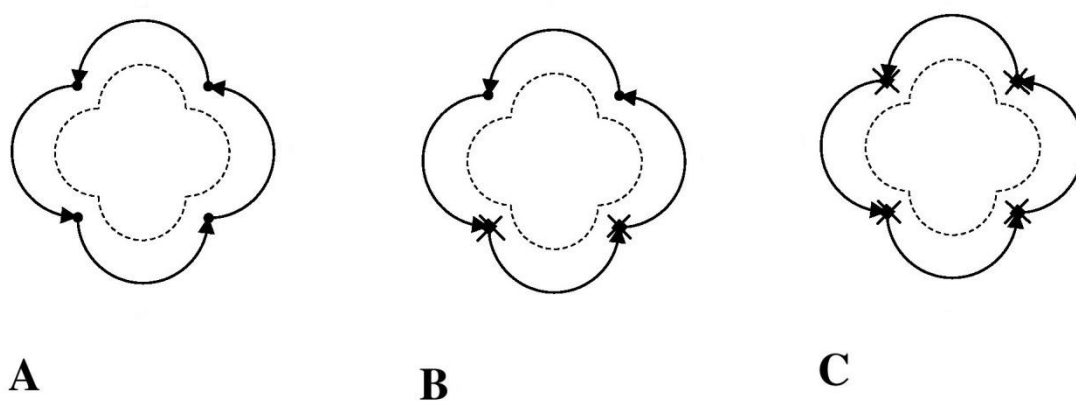


Figura 9. Prikaz motornih principa na primeru podebljavanja jedne od figura. A – fluentni princip, B – semi – fluentni princip, C – isprekidani princip. Tačka predstavlja početak podebljavanja polukruga, strelica pravac progresije podebljavanja, a krstić prekid (pauzu) u podebljavanju.

Rezultati

Karakteristike ispitanika

Kako je prikazano u tabeli 3, levoruki i desnoruki ispitanici razlikovali su se samo u vrednosti EHI skor-a ($X^2 = 4,595$, $p < 0,001$). Nije bilo razlike između ispitivanih grupa gledajući uzrast, indeks telesne mase, prosečnu ocenu studiranja ili broj onih ispitanika koji su se rekreativno bavili sportom ili rekreativno svirali muzički instrument.

Kinematički parametri

Zadatak sa podebljavanjem polukrugova

Za svaki od polukrugova računati su sledeći kinematički parametri (srednja vrednost \pm standardna devijacija), samo za poteze na podlozi (*on-surface*): P, V, A, J (za V, A i J određivane su tri komponente vektora: x - horizontalna, y - vertikalna i z - tangencijalna), NCV, NCA, SS, ST. Levoruki i desnoruki ispitanici razlikovali su se samo u vrednosti sledeća četiri kinematička parametra: vrednost Vy za drugi polukrug je bila veća u grupi desnorukih ispitanika ($U = 214$, $n_1 = 23$, $n_2 = 11$, $p = 0,001$); vrednost Jx za treći polukrug bila je veća u grupi levorukih ispitanika ($U = 56$, $n_1 = 23$, $n_2 = 11$, $p = 0,008$); vrednosti Ax i Jx bile su veće u grupi levorukih ispitanika ($U = 62$, $n_1 = 23$, $n_2 = 11$, $p = 0,018$, i $U = 38$, $n_1 = 23$, $n_2 = 11$, $p = 0,001$ redom).

Zadatak sa podebljavanjem figura

Računati su kinematički parametri (srednja vrednost \pm standardna devijacija), kako za poteze na podlozi (*on-surface*), tako i za poteze u vazduhu (*in-air*) i to: za prvi polukrug u svakoj figuri (početni polukrug) i za svaku od tri figure u celosti.

Potezi na podlozi (*on-surface*): levoruki i desnoruki ispitanici razlikovali su se u vrednosti za Jx u podebljavanju čitavih figura. Vrednosti su bile veće kod levorukih ispitanika prilikom podebljavanje sve tri figure (figura 1: $U = 70$, $n_1 = 23$, $n_2 = 11$, $p = 0,038$; figura 2: $U = 35$, $n_1 = 23$, $n_2 = 11$, $p < 0,001$, i figura 3: $U = 28$, $n_1 = 23$, $n_2 = 11$, $p < 0,001$).

Potezi u vazduhu (*in-air*): levoruki i desnoruki ispitanici razlikovali su se u vrednostima dva kinematička parametra. Radi se o vrednostima Ax prilikom podebljavanje čitave figure 2 i figure 3 koje su bile veće u grupi levorukih ispitanika ($U = 31$, $n_1 = 23$, $n_2 = 11$, $p < 0,001$ i $U = -2,2$, $n_1 = 23$, $n_2 = 11$, $p = 0,034$ redom).

Zadatak sa kontinuiranim pisanjem slova

U ovom zadatku računata je vrednost za pritisak na podlogu (P, za poteze na podlozi) prilikom pisanja slova posebno za veliki i posebno za mali pravougaonik (veliki pravougaonik 40 x 160 mm; mali pravougaonik 9 x 160 mm). Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa ni za jedan pravougaonik (veliki pravougaonik: $t(32) = 0,873$, $p = 0,389$; mali pravougaonik: $t(32) = 0,878$, $p = 0,387$).

Takođe, u ovom zadatku računati su i sledeći parametri za svaki od pravougaonika: vreme pisanja (u sekundama), broj pauza prilikom pisanja, prisustvo prebačaja i/ili podbačaja gornje i/ili donje ivice pravougaonika (za više informacija videti poglavlje u metodama). Prilikom pisanja u velikom pravougaoniku veći procenat levorukih ispitanika je podbacivao ivice pisanja i pravio veći broj pauza u poređenju sa desnorukim ispitanicima ($\chi^2 = 3,319$, $p = 0,044$ i $\chi^2 = -2,068$, $p = 0,038$ redom). Slično je opservirano i prilikom pisanja u manjem pravougaoniku ali nije bilo statistički značajnih razlika u vrednostima. Takođe, iako nisu statistički značajne razlike u vrednostima, levorukim ispitanicima trebalo je manje vremena da završe pisanje u oba pravougaonika. I levoruki i desnoruki ispitanici pisali su duže i sa većim brojem pauza u manjem pravougaoniku u poređenju sa

većim. Prethodno navedeni rezultati prikazani su u Tabeli 4. Primer urađenog zadatka prikazan je u figuri 10.

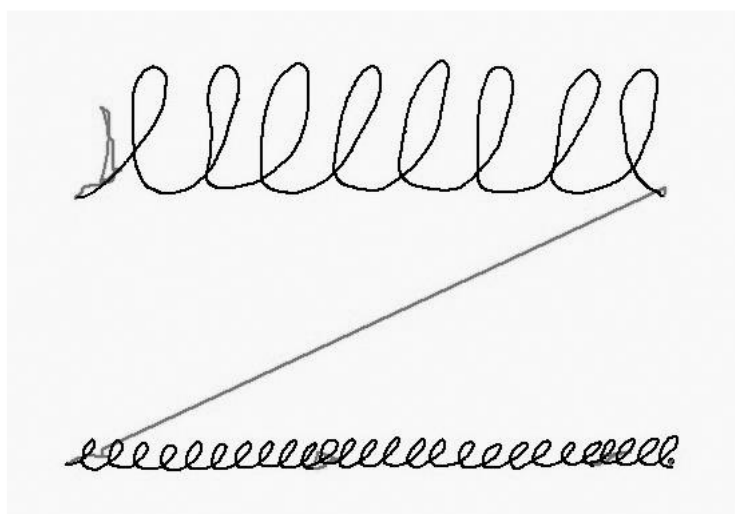


Figura 10. Primer urađenog zadatka sa kontinuiranim pisanjem slova „l“ u velikom i malom pravougaoniku. Sive linije ukazuju na pokrete u vazduhu.

Tabela 4. Karakteristike rukopisa između levorukih i desnorukih ispitanika prilikom kontinuiranog pisanja slova „l“ u velikom i malom pravougaoniku

		Desnoruki	Levoruki	X^2	P
		%	%		
Veliki pravougaonik (40 x 160 mm)	<i>Podbacivanje</i>	17	55	3,319	0,044*
	<i>Prebacivanje</i>	13	27	0,288	0,363
		<i>M</i>	<i>SD</i>		
	<i>Vreme pisanja (s)</i>	31,7 ± 10,4	30,3 ± 13,5	0,349	0,729
	<i>Broj pauza</i>	0,7 ± 1,3	2,3 ± 2,8	-2,068	0,038*
		%	%	X^2	P
Mali pravougaonik (9 x 160 mm)	<i>Podbacivanje</i>	26	45	0,544	0,434
	<i>Prebacivanje</i>	26	27	/	0,99
		<i>M</i>	<i>SD</i>		
	<i>Vreme pisanja (s)</i>	38,8	34,9	0,922	0,364
	<i>Broj pauza</i>	2,8 ± 2,6	4,5 ± 3,0	-1,714	0,088

X^2 – Chi-square test (hi kvadrat test); % - procenat ispitanika; s – sekunde; *- prisustvo statističke razlike ($p < 0,05$).

Motorna pravila

Motorna pravila analizirana su u zadacima sa podebljavanjem polukrugova i podebljavanjem figura.

Zadatak sa podebljavanjem polukrugova

U zadatku sa podebljavanjem polukrugova određivano je za svaki od polukrugova: početna tačka odakle se započinje podebljavanje (oslikava pravilo početne tačke) i pravac podebljavanja (oslikava pravilo progresije). Kombinacija prethodna dva definiše očekivani potez podebljavanja za svaki od polukrugova predviđen navedenim motornim pravilima (videti figuru 6; Khalid et al., 2010). Većina ispitanika koristila je očekivane poteze prilikom podebljavanja svakog od četiri polukruga. Nije bilo značajnih razlika između levorukih i desnorukih ispitanika (videti tabelu 5).

Tabela 5. Upotreba očekivanih poteza predviđenih motornim pravilima u zadatku sa podebljavanjem polukrugova

<i>Polukrug</i>	Desnoruki	Levoruki	<i>P</i>
	%	%	
<i>I</i>	87	100	0,535
<i>II</i>	96	82	0,239
<i>III</i>	78	90	0,638
<i>IV</i>	96	82	0,239

Rimski brojevi I-IV indikuju redosled polukrugova s leva na desno kako je prikazano na figuri 6; % - procenat ispitanika koji su koristili očekivani potez za podebljavanje polukrugova.

Zadatak sa podebljavanjem figura

U ovom zadatku određivana su prethodno pomenuta motorna pravila za podebljavanje prvog (početnog) polukruga za svaku od tri figure (figura 6). Takođe, određivani su složeniji motorni principi za svaku od tri figure: fluentni (bez pravljenja pauza između podebljavanja polukrugova u jednoj figuri), semi – fluentni (bar dva polukruga u figuri su podebljana bez pauze između njih) i isprekidani princip (postoje pauze između podebljavanja svih polukrugova u jednoj figuri; figura 9). Nije bilo statistički značajnih razlika između levorukih i desnorukih ispitanika u prethodno navedenim motornim pravilima i motornim principima. Većina ispitanika, više od 60% njih u obe grupe, koristila je isprekidani motorni princip prilikom podebljavanja sve tri figure (Tabela 6). Takođe, primećeno je da je većina ispitanika u obe ispitivane grupe upotrebljavala po dva preferirana polukruga kojima bi započeli podebljavanje svake od tri figure i to: I i II polukrug za figuru 1, I i IV polukrug za figuru 2 i II i III polukrug za figuru 3. Na spoju ovih preferiranih polukrugova nalazila se i početna tačka podebljavanja za svaku od figura (Figura 11).

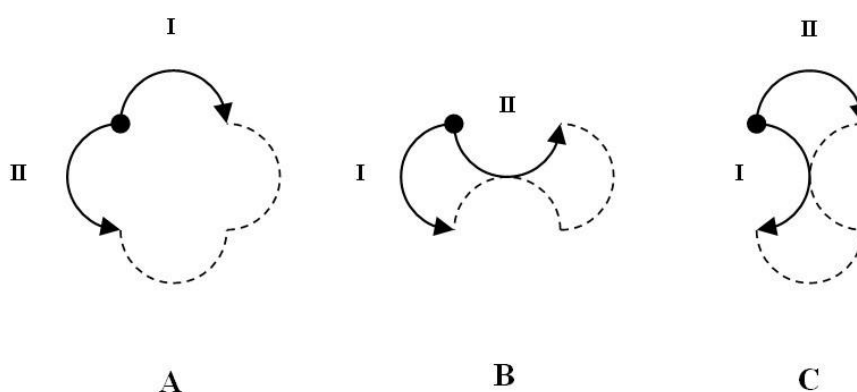


Figura 11. Prikaz početne tačke i preferiranih početnih polukrugova prilikom podebljavanja figura. Podebljavanje sve tri figure počinjalo je iz gornjeg levog ugla. I – najčešće upotrebljavan početni polukrug prilikom podebljavanja figura; II – drugi po učestalosti upotrebljavan početni polukrug prilikom podebljavanja figura. A – figura 1; B – figura 2; C – figura 3.

Deo navedenih rezultata koji se tiču ispitivanja uticaja dominantne ruke na kinematiku rukopisa i motorna pravila u mladim i zdravih ispitanika mogu se naći i u radu: Ivančević et al., 2019.

Tabela 6. Motorna pravila i principi korišćeni prilikom podebljavanja figura

		Desnoruki Levoruki		<i>p</i>	
		%	%		
Figura 1*	<i>Početni polukrug u figuri</i>	<i>I</i>	44	27	0,366
		<i>II</i>	52	64	
		<i>III</i>	0	9	
		<i>IV</i>	4	0	
	<i>Početni polukrug podebljan prema motornim pravilima**</i>		82	91	0,903
	<i>Motorni princip***</i>	<i>Fluentni</i>	22	18	0,913
<i>Semi-fluentni</i>		13	18		
<i>Isprekidani</i>		65	64		
Figura 2*	<i>Početni polukrug u figuri</i>	<i>I</i>	70	46	0,175
		<i>II</i>	0	9	
		<i>III</i>	0	0	
		<i>IV</i>	30	45	
	<i>Početni polukrug podebljan prema motornim pravilima **</i>		91	100	0,819
	<i>Motorni princip***</i>	<i>Fluentni</i>	26	9	0,443
<i>Semi-fluentni</i>		13	27		
<i>Isprekidani</i>		61	64		
Figura 3*	<i>Početni polukrug u figuri</i>	<i>I</i>	9	0	0,665
		<i>II</i>	39	45	
		<i>III</i>	48	55	
		<i>IV</i>	4	0	
	<i>Početni polukrug podebljan prema motornim pravilima **</i>		91	91	0,99
	<i>Motorni princip***</i>	<i>Fluentni</i>	35	27	0,809
<i>Semi-fluentni</i>		4	9		
<i>Isprekidani</i>		61	64		

Rimski brojevi I-IV indikuju redosled polukrugova s leva na desno kako je prikazano na figuri 6;*- figure od 1 do 3 prikazane su u PRILOGU 2 i figuri 11; ** - za orijentaciju polukrugova i očekivane poteze prema motornim pravilima videti figuru 6; *** - motorni principi prikazani su u figuri 7; % - procenat ispitanika.

Diskusija

Uzimajući u obzir karakteristike ispitanika u ovom delu istraživanja, grupe se nisu razlikovale značajno izuzev u vrednostima EHI skora. Ovo ukazuje da su oni ispitanici koji su pisali levom rukom imali i dominantno levostranu orijentaciju tela i suprotno, oni ispitanici koji su pisali desnom rukom imali su desnostranu orijentaciju tela. To znači da su izuzev za pisanje/podebljavanje istu ruku koristili i za druge aktivnosti poput crtanja, obavljanja svakodnevnih aktivnosti npr. pranje zuba, češljanje itd. (Dragović, 2004; Milenković & Dragović, 2013; Oldfield, 1971). Što se tiče drugih podataka poput BMI, praktikovanja rekreativnog bavljenja sportom ili sviranja instrumenta, nije bilo razlika između levorukih ili desnorukih ispitanika. Neka istraživanja su pokazala da ispitanici koji su obavljali profesionalno grube fizičke poslove, koji su imali veći BMI, pisali lošije u smislu manje automatizacije pokreta, većeg pritiska na podlogu. Međutim, nije pokazano ni da su oni koji su bili skloni obavljanju finih motornih radnji (profesionalni muzičari) pisali lepše/čitkije u odnosu na kontrole (Mergl et al., 1999). Važno je pomenuti da su u ovoj etapi istraživanja učestvovali mladi, zdravi ispitanici stariji od 14 - 15 godina sa potpuno razvijenim rukopisom sa kinematičkog i neuropsihološkog aspekta (Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). U našem istraživanju, levoruki i desnoruki ispitanici razlikovali su se isključivo prema dominantnoj ruci, bez upliva drugih faktora koji bi mogli da utiču na rukopis.

Uslovi testiranja mogu uticati na kinematiku rukopisa (Meulenbroek & Thomassen, 1991, 1992; Van Galen, 1991). Naime, podebljavanje već datih oblika isprekidanom linijom (polukrugovi i figure, u zadatim prostornim okvirima; PRILOG 2) može uticati na „slobodu“ pokreta pisanja na taj način što ispitanici više pažnje obraćaju na položaj vrha olovke na podlozi pazeći pri tome da ne promaše linije koje treba podebljati, da ne prekorače zadate okvire pisanja. Na taj način se više oslanjaju na vizuelnu kontrolu prilikom pisanja što rezultuje smanjenom automatizacijom poteza (veće vrednosti NCA i NCV) i manjom fluentnošću (manja SS, veća vrednost J). Takođe, podebljavanje polukrugova i figura (i u manjem obimu kontinuirano pisanje slova „l“) su u neku ruku predstavljali „novo“ iskustvo u pisanju ispitanicima jer predstavljaju neuobičajene vrste pisanih zadataka. Iako jednostavni, ovi zadaci se ne susreću svakodnevno poput pisanja rečenica ili potpisivanja. To teorijski može smanjiti automatizovanost pokreta pisanja (Bisio et al., 2017; Jolly & Gentaz, 2014; Kandel & Perret, 2015; Meulenbroek & Thomassen, 1991, 1992; Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017; van Galen, 1991). Sa druge strane, jednostavni pisani zadaci kakvi su korišćeni u ovom istraživanju nude mogućnost lakšeg poređenja sa rezultatima ranijih istraživanja (Cook, 2016; Racine et al., 2008; Schröter et al., 2003). U našem istraživanju, desnoruki ispitanici pravili su poteze veće brzine prilikom podebljavanja horizontalno orijentisanih polukrugova (npr. drugi polukrug, figura 6) dok su levoruki ispitanici pravili poteze sa većim ubrzanjem i trzajem u horizontalnim pravcima (npr. četvrti polukrug, figura 6). Ovo se objašnjava biomehaničkim razlozima u uslovima gde se piše sa leva na desno (kao i u srpskom jeziku). Naime desnoruki ispitanici za horizontalno orijentisani potez koriste pokrete u zglobovima ručja od srednje linije tela (abdukcija) i pokrete sa fleksijom prstiju dok levoruki ispitanici za isti potez koriste pokrete u zglobovima ručja ka srednjoj liniji tela (addukcija) i ekstenziju prstiju. Pokreti koje prave desnoruki ispitanici su biomehanički „isplativiji“ i zahtevaju manje energije (pokreti abdukcije u ručju i fleksije prstiju) što rezultuje bržim i fluentnijim potezima (veća brzina a manje ubrzanje i trzaj; Meulenbroek & Thomassen, 1991, 1992; Morgan et al., 1994). Slično podebljavanju polukrugova, u zadatku sa podebljavanjem figura, levoruki ispitanici koristili su poteze na podlozi (*on-surface*) koji su bile veće vrednosti trzaja (pre svega horizontalne komponentne vektora) u odnosu na desnoruke ispitanike, prilikom podebljavanja sve tri figure. Ove biomehaničke razlike rezultovale su razlikama i u kinematici poteza pravljenih u vazduhu (*in-air*) u zadatku sa podebljavanjem figura. Levoruki ispitanici pravili su poteze većeg ubrzanja u poređenju sa desnorukim ispitanicima prilikom podebljavanja figura. U budućim istraživanjima potrebno je obratiti pažnju na orijentaciju pisanog traga (bilo kao jednostavno podebljavanje linija i figura ili pisanje čitave rečenice), jer u ovim uslovima se može očekivati da levoruki ispitanici prave poteze većeg ubrzanja i trzaja u odnosu na desnoruke ispitanike prilikom propagacije pisanog zadataka sa leva na desno.

U složenijem zadatku kao što je kontinuirano, spojeno pisanje malog latiničnog slova „l“ u zadatim okvirima (pravougaonici dimenzija 40 x 160 i 9 x 160 mm) primećeno je da levoruki ispitanici pišu brže (potrebno im je manje vremena da popune pravougaonik) ali sa većim brojem pauza i većim podbacivanjem okvira pisanja (nedovoljno precizno pisanje) u poređenju sa desnorukim ispitanicima (razlike postoje u uslovima pisanja u oba pravougaonika, ali su statistički značajne samo u uslovima većeg pravougaonika – visine 40 mm). Ove razlike između levorukih i desnorukih ispitanika takođe se mogu objasniti prethodno pomenutim biomehaničkim ograničenjima koja se nameću levorukim ispitanicima koji pišu sa leva na desno, upotreba „manje prirodnih“ pokreta addukcije zgloba ručja i ekstenzije prstiju (Meulenbroek & Thomassen, 1992; Morgan et al., 1994; Schomaker & Plamondon, 1990). Prethodno dokumentovane na pojedinačnim potezima prilikom podebljavanja polukrugova ili nizom poteza prilikom podebljavanja figura, sada se ove razlike manifestuju većim brojem pauza i manje preciznim pisanjem levorukih ispitanika u zadatku sa nizom slova. Kompenzatorno, levoruki ispitanici pišu brže. Ovaj fenomen naziva se razmena brzine i preciznosti (*speed-accuracy trade-off*) gde se na uštrb preciznosti piše brže i obrnuto (Langmaid et al., 2016). Takođe, ovaj fenomen se primećuje i prilikom pisanja iste vrste zadatka u različitim prostornim okvirima. Ispitanici teže da pišu brže, ali manje precizno, većim potezima (Langmaid et al., 2016). Ovime se može objasniti zbog čega su levoruki ispitanici pisali sa više pauza i više podbacivanja, ali brže u uslovima pravougaonika visine 40 mm u poređenju sa desnorukim ispitanicima. Takođe, vizuelnom inspekcijom napisanog sadržaja primećeno je da su svi ispitanici pisali „gušće“ tj. veći broj zbijenijih slova u uslovima pravougaonika visine 9 mm u poređenju sa pravougaonikom visine 40 mm. Ovo je posledično rezultovalo da svi ispitanici pišu sporije i sa više pauza u uslovima pravougaonika visine 9 mm. Ovakvo pisanje u manjem pravougaoniku delom se objašnjava fenomenom razmene brzine i preciznosti (Langmaid et al., 2016), a delom dvotrećinskim (2/3) zakonom snage (Schaal & Sternad, 2001). Dvotrećinski zakon snage u generisanju ritmičkih preciznih pokreta ljudskog tela, pre svega pokreta rukom prilikom pisanja ili crtanja, posledica je jedne vrste „nevarijabilnosti“ humanih pokreta. Kao što je prethodno pokazano motornim pravilima, bez obzira na veliki broj mogućnosti kako napisati nešto, tačnije kojom kombinacijom pokreta, ljudsko telo koristi „sužen“ repertoar energetski „najisplativnijih“ pokreta (Khalid et al., 2010). Tako 2/3 zakon snage objašnjava kako se ista kombinacija pokreta koristi prilikom pisanja ili crtanja istog oblika u različitim veličinama. Ugaona brzina prilikom pisanja zavisi od „zakrivljenosti“ i dužine poteza koji treba napisati u zadatom vremenu i odnos je eksponencijalan gde je eksponent 2/3. Pojednostavljeno rečeno, ukoliko je potez iste zakrivljenosti samo duži (pisanje slova „l“ u uslovima 9 mm, odnosno 40 mm), da bi se napisao za relativno slično vreme, brzina mora biti veća u uslovima pisanja većih poteza (Plamondon & Guerfali, 1998; Schaal & Sternad, 2001). Prethodno delom objašnjava zašto su potezi pisanja bili veći kod svih ispitanika u uslovima pravougaonika visine 40 mm u odnosu na pravougaonik visine 9 mm.

Analiza motornih pravila prilikom podebljavanja polukrugova pokazala je da ne postoje razlike između levorukih i desnorukih ispitanika. Većina ispitanika u obe grupe koristila je očekivani potez, u skladu sa motornim pravilima i ranijim istraživanjima (Khalid et al., 2010). U složenijim zadacima poput podebljavanja figura, ova motorna pravila su takođe očuvana, što se ogledalo u korišćenju očekivanog poteza za podebljavanje prvog (početnog) polukruga u svakoj figuri. Na osnovu odabira početnog polukruga za podebljavanje figura i činjenice da je većina polukrugova podebljavana u skladu sa motornim pravilima i u samim figurama, zaključeno je da je početna tačka podebljavanja za svaku od figura gornji levi ugao (kako je prikazano na figuri 11) u obe grupe ispitanika. Ovo odgovara podacima iz literature za desnoruke ispitanike (Goodnow & Levine, 1973; Khalid et al., 2010; Ninio & Liebllich, 1976; Simner, 1981), a sada je po prvi put u ovom istraživanju pokazano da isto važi i za levoruke ispitanike. Gledajući složenije motorne principe, većina ispitanika u obe grupe (preko 60%; bez razlika između grupa) koristila je isprekidani motorni princip u podebljavanju sve tri figure. Ovo se može objasniti činjenicom da je ovo ispitanicima bio neuobičajen zadatak sa pisanjem, uz zahtev da podebljavaju precizno prateći zadate linije, što je rezultovalo da koriste motorni princip sa pauzama nakon podebljavanja svakog polukruga u figuri

kako bi sveli mogućnost greške na minimum. Ove pauze, iako kratkog trajanja, nude ispitanicima vreme da „razmisle“ pre nego što načine naredni potez. Istraživanja su pokazala da ranije iskustvo sa pisanim zadatkom utiče na strategije pisanja i kinematiku poteza (Mergl et al., 1999; Van Galen, 1991). U pisanim zadacima sa kojima su ispitanici „familijarniji“ poput pisanja slova, reči ili rečenica, ispitanici teže da koriste raniji „akcioni plan“ koji je uniforman gledajući kinematički profil (Djioua & Plamondon, 2009). Naši rezultati iz prethodne etape istraživanja pokazali su da upotreba očekivanih poteza raste sa ponavljanjem zadatka i motornim učenjem, što će reći da ova motorna pravila „jačaju“ sa vremenom i iskustvom i da na ovo zapažanje ne utiče razvojni poremećaj (ADHD) niti neuropsihofarmakoterapija (metilfenidat; Ivančević, Jerković, Stevanović, Jančić & Popović, 2020).

Što se tiče kortikalne prezentacije dominantne ruke prilikom rukopisa utvrđeni su ranije pominjani „centri za rukopis“ koji se visokoselektivno aktiviraju prilikom pisanja (videti figuru 3 u uvodu; Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). Kod desnorukih su: levi dorzalni premotorni korteks (Exner-ova regija), levi superiorni parijetalni korteks, desni cerebelum (posteriorni deo hemisfere desnog cerebeluma) i levi fuziformni girus. Studije su pokazale da je kod levorukih ova prezentacija kontralateralna, dok je kod konvertovanih-levorukih (desnorukih koji su kasnije tokom života naučenih da pišu levom rukom) prezentacija ovih centara bilateralna sa predominacijom one strane kojom su inicijalno pisali (Kloppel, Mangin, Vongerichten, Frackowiak, & Siebner, 2010; Kloppel, Vongerichten, Eimaren, Frackowiak, & Siebner, 2007; Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017; Siebner et al, 2002). Imajući ovo u vidu, možemo reći da je dominantna ruka važna stavka sa neuropsihološkog aspekta jer se „nalazi“ na različitim polovinama mozga gledajući desnoruke odnosno levoruke ispitanike. Naše istraživanje ipak pokazuje da desnoruki i levoruki ispitanici koriste istovetne kognitivne strategije viđene kroz motorna pravila i principe i da dominantna ruka nema uticaja. Viđene razlike u kinematičkim parametrima su minimalne i posledica su pre svega biomehaničkih ograničenja i „poteškoća“ koje se nameću pre svega levorukim ispitanicima koji pišu sa leva na desno (može se reći da nisu „centralne“ već „periferne“ prirode). Praktično gledano, to znači da je značajnije u kom pravcu i smeru se ruka pomera prilikom pisanja nego kojom se rukom piše (i koja polovina mozga se pri tome koristi). Ono što je važno za buduća istraživanja jeste da se možda jednostavni pisani zadaci „prilagode“ levorukim ispitanicima kako bi koristili analogne pokrete rukom kao i desnoruki ispitanici i time se potpuno eliminisale ove kinematičke razlike.

ETAPA 3 - Analiza kinematike rukopisa i motornih pravila u PedMS i PedMDD u poređenju sa zdravim kontrolama

Opis eksperimenta i analiza

Što se tiče izrade samih pisanih zadataka, određivanja motornih pravila i principa, metodologija istraživanja ista je kao u prethodnoj etapi (videti prethodno poglavlje, PRILOG 2 i figure 6 i 9). Određivani su već pomenuti kinematički parametri: pritisak na podlogu/P, brzina/V, ubrzanje/A, trzaj/J (za V, A i J određivane su horizontalna/x, vertikalna/y i tangencijalna komponenta/z), trajanje pojedinačnog poteza/ST, srednja brzina pojedinačnog poteza/SS, dužina pojedinačnog poteza/SL, broj promena u brzini/NCV, broj promena u ubrzanju/NCA. Za detaljnije objašnjenje kinematičkih parametara videti Tabelu 1 u uvodu. Kinematički parametri određivani su iz svih poteza olovkom, kako na podlozi (*on-surface*) tako i u vazduhu (*in-air*): u prvom zadatku – za svaki polukrug posebno na podlozi, potezi u vazduhu za čitav zadatak zajedno; u drugom zadatku – iz poteza na podlozi za svaku figuru posebno, iz poteza u vazduhu za čitav zadatak zajedno; u trećem zadatku – iz poteza na podlozi za svaki pravougaonik posebno, iz poteza u vazduhu za čitav zadatak zajedno.

Računate su srednje vrednosti i standardne devijacije svih kinematičkih parametara. Takođe je određivano u sva tri zadatka: ukupno vreme pisanja na podlozi (*on-surface time*), vreme pisanja u vazduhu (*in-air time*) kao i odnos ova dva vremena (*on-surface/in-air time ratio*). Automatski je određivan broj prebačaja gornje i/ili donje ivice pravougaonika u zadatku sa kontinuiranim pisanjem slova (prebačaj je definisan kao odstupanje koordinata vrha olovke van zadatih granica koje odgovaraju gornjoj i donjoj ivici pravougaonika u kome se piše). Ručno su određivani podaci tokom same izrade zadataka i to: motorna pravila i principi u prva dva zadatka, u trećem zadatku sa kontinuiranim pisanjem u pravougaonicima ručno su određivani: vreme pisanja (u sekundama) za svaki od pravougaonika (ispitanici nisu bili svesni da se vreme meri kako ne bi osećali napetost zbog ovoga); broj pauza u pisanju u svakom od pravougaonika (pauze su definisane kao kratke zadržke u pisanju, nevezano da li je olovka bila na podlozi ili ne). U ovoj etapi istraživanja nije korišćena video kamera (tokom prethodne dve etape istraživanja primećeno je da nije bilo korekcija manuelno dokumentovanih podataka naknadnim uvidom u video zapise te je radi uštede vremena tokom testiranja odlučeno da se kamera više ne koristi).

Svi ispitanici popunjavali su upitnik koji se tiče dominantne ruke (EHI, PRILOG 3), kratki upitnik za procenu raspoloženja i osećanja (*Short mood and feelings questionnaire/SMFQ*, PRILOG 4) i upitnik za procenu emocionalnih simptoma povezanih sa anksioznošću (*Screen for child anxiety related emotional disorders/SCARED*, PRILOG 5).

A) Analiza kinematike rukopisa i motornih pravila u PedMS

Ispitanici

U studiju je uključeno 19 ispitanika sa PedMS koji su činili eksperimentalnu grupu i 19 zdravih kontrola uparenih prema uzrastu i polu. Grupu ispitanika sa PedMS činili su ispitanici koji su ambulantno pregledani u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu u Beogradu kod kojih je dijagnoza PedMS postavljena prema važećim kriterijumima Krupp-a i saradnika iz 2013. godine (Krupp et al., 2013). Svi ispitanici imali su relapsno-remitentnu (RR) formu bolesti. U studiju nisu uključeni ispitanici sa neurološkim deficitom koji zahvata ruku kojom pišu, ispitanici koji su bili u relapsu bolesti, ispitanici sa drugim neurološkim, somatskim ili psihijatrijskim komorbiditetima. Kontrolnu grupu zdravih činili su učenici srednje škole uzrasta od 15 do 18 godina. Karakteristike eksperimentalne grupe: prosečan uzrast – $17,2 \pm 1,8$ godina; ispitanici muškog pola – 6 (31,5%), ispitanici ženskog pola – 13 (68,5%); levoruki ispitanici – 3 (15,8%), desnoruki ispitanici – 16 (84,2%); srednja vrednost EDSS skora/mediana 1,5 (od 0 do 3). Gledajući funkcionalne sisteme (FS) u okviru EDSS skora (Kurtzke, 1983) koji su bili zahvaćeni kod naših ispitanika raspored je bio sledeći: vizuelni sistem – 26,2% (FS 0 – 3); moždano stablo – 10,5% (FS 0 – 3); piramidni sistem –

68,4% (FS 0 - 1); cerebelarni sistem – 31,6% (FS 0 – 1); senzorni sistem/senzibilitet – 31,6% (FS 0 – 1); sfinkteri, cerebralni znaci i hod nisu bili zahvaćeni kod naših ispitanika. Prosečna dužina trajanja bolesti $25,2 \pm 22$ meseca; imunomodulatorna terapija – 10 ispitanika (52,6%; interferon β 1-a – 3 ispitanika, dimetil-fumarat – 3 ispitanika, fingolimod – 4 ispitanika); prosečna dužina trajanja imunomodulatorne terapije – $21 \pm 12,8$ meseci. Eksperimentalna grupa je dalje podeljena na dve podgrupe prema tome da li su ispitanici bili na imunomodulatornoj terapiji (PedMS sa IMT) ili ne (PedMS bez IMT). Karakteristike kontrolne grupe: prosečan uzrast – $15,9 \pm 0,6$ godina; ispitanici muškog pola – 6 (31,5%), ispitanici ženskog pola – 13 (68,5%); levoruki ispitanici – 3 (15,8%), desnoruki ispitanici – 16 (84,2%). Karakteristike ispitanika prikazane su u tabelama 7 i 8.

Tabela 7. Karakteristike ispitanika sa PedMS i zdravih kontrola

<i>Karakteristike</i>	PedMS		Zdrave kontrole		<i>p</i>
	<i>srednja vrednost</i>	<i>SD</i>	<i>srednja vrednost</i>	<i>SD</i>	
<i>Uzrast (godine)</i>	17,2	1,8	15,9	0,6	<0,01*
<i>EHI skor</i>	61,8	55,7	56,6	54	>0,05
<i>SMFQ</i>	3,1	4,4	6,1	3	<0,01*
<i>SCARED</i>	14,4	12,1	22,8	8,4	<0,01*
<i>Dužina trajanja bolesti (meseci)</i>	25,2	22	/	/	/
<i>Dužina imunomodulatorne terapije (meseci)</i>	21	12,8	/	/	/
<i>EDSS</i>	1,5	0-3	/	/	/
	<i>broj ispitanika</i>	<i>%</i>	<i>broj ispitanika</i>	<i>%</i>	<i>p</i>
<i>Ukupan broj ispitanika</i>	19	100	19	100	/
<i>Imunomodulatorna terapija</i>	10	52,6	/	/	/
<i>Levoruki ispitanici</i>	3	15,8	3	15,8	/
<i>Ispitanici muškog pola</i>	6	31,5	6	31,5	/

EHI skor – *Edinburgh Handedness Inventory* skor (Dragović, 2004; Milenković & Dragović, 2013; Oldfield, 1971); EDSS - *Expanded Disability Status Scale* (Kurtzke, 1983); SMFQ - *Short Mood and Feelings Questionnaire* (Thabrew, Stasiak, Bavin, Frampton & Merry, 2018); SCARED - *Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders* (Arab, El Keshky & Hadwin, 2016); * - prisustvo statistički značajne razlike ($p < 0,05$); / - nije primenjivo.

Tabela 8. Karakteristike ispitanika sa PedMS sa i bez imunomodulatorne terapije (IMT)

<i>Karakteristike</i>	PedMS sa IMT		PedMS bez IMT		<i>P</i>
	<i>srednja vrednost</i>	<i>SD</i>	<i>srednja vrednost</i>	<i>SD</i>	
<i>Ukupan broj ispitanika</i>	10	/	9	/	/
<i>Uzrast (godine)</i>	18,5	1,3	15,8	1	<0,01*
<i>EHI skor</i>	82,5	24,6	38,9	72	>0,05
<i>SMFQ</i>	4,2	5,9	1,8	1,3	>0,05
<i>SCARED</i>	16,5	15,4	12	7	>0,05
<i>Dužina trajanja bolesti (meseci)</i>	38,7	18,8	10,2	14,7	<0,01*
<i>Dužina imunomodulatorne terapije (meseci)</i>	21	12,8	/	/	/
<i>EDSS</i>	1,2	0,2	1,7	1	>0,05

EHI skor – *Edinburgh Handedness Inventory* skor (Dragović, 2004; Milenković & Dragović, 2013; Oldfield, 1971); EDSS - *Expanded Disability Status Scale* (Kurtzke, 1983); SMFQ - *Short Mood and Feelings Questionnaire* (Thabrew, Stasiak, Bavin, Frampton & Merry, 2018); SCARED - *Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders* (Arab, El Keshky & Hadwin, 2016); * - prisustvo statistički značajne razlike ($p < 0,05$); / - nije primenjivo.

Rezultati

Karakteristike ispitanika

Kako je prikazano u Tabeli 7, ispitanici sa PedMS razlikovali su se od zdravih kontrola u pogledu: uzrasta – $17,2 \pm 1,8$: $15,9 \pm 0,6$ ($p < 0,01$); vrednosti SMFQ upitnika – $3,1 \pm 4,4$: $6,1 \pm 3$ ($p < 0,01$) i vrednosti SCARED upitnika – $14,4 \pm 12,1$: $22,8 \pm 8,4$ ($p < 0,01$). Nije bilo razlike između ispitivanih grupa gledajući EHI skor, procenat muških ispitanika ili procenat levorukih ispitanika. Gledajući Tabelu 8, možemo primetiti da su se ispitanici sa PedMS koji su bili na imunomodulatornoj terapiji (PedMS sa IMT) razlikovali od ispitanika sa PedMS bez imunomodulatorne terapije (PedMS bez IMT) u pogledu: uzrasta – $18,5 \pm 1,3$: $15,8 \pm 1$ ($p < 0,01$) i dužine trajanja bolesti u mesecima – $38,7 \pm 18,8$: $10,2 \pm 14,7$ ($p < 0,01$). Nije bilo razlika između poređenih grupa gledajući EDSS skor, EHI skor, vrednosti SMFQ i SCARED upitnika.

Kinematički parametri

Zadatak sa podebljavanjem polukrugova

Gledajući sve poteze u vazduhu (*in-air*), ispitanici sa PedMS pravili su poteze većom brzinom u vertikalnom pravcu (V_y) u odnosu na zdrave kontrole: $236,71 \pm 142,14$: $168,10 \pm 108,30$ (mm/s; $p = 0,023$). Poredeći kinematiku poteza u vazduhu ispitanika sa PedMS sa IMT i ispitanika sa PedMS bez IMT nisu viđene statistički značajne razlike u vrednostima ispitivanih kinematičkih parametara.

Poredeći vrednosti kinematičkih parametara dobijenih analizom poteza na podlozi (*on-surface*), ispitanici sa PedMS su u odnosu na zdrave kontrole pravili poteze: većom brzinom u vertikalnom pravcu (V_y) - $1,46 \pm 3,96$: $1,31 \pm 4,37$ (mm/s; $p = 0,015$); većim ubrzanjem u vertikalnom pravcu (A_y) - $304,56 \pm 376,79$: $228,93 \pm 89,31$ (mm/s²; $p = 0,029$); većim trzajem u horizontalnom

pravcu (Jx) $-63,85 \pm 321,82 : 15,60 \pm 29,57$ (mm/s³; p = 0,008); videti figuru 12. Ispitanici sa PedMS sa IMT su u odnosu na ispitanike sa PedMS bez IMT pravili poteze na podlozi: većim pritiskom na podlogu za pisanje (P) - $0,69 \pm 0,13 : 0,53 \pm 0,10$ (N/mm²; p = 0,011); većom brzinom u horizontalnom pravcu (Vx) - $1,99 \pm 3,91 : 0,36 \pm 0,69$ (mm/s; p = 0,001); većim ubrzanjem u horizontalnom pravcu (Ax) - $1,09 \pm 1,33 : 0,55 \pm 0,61$ (mm/s²; p = 0,004); većim trzajem u vertikalnom pravcu (Jy) - $861,01 \pm 2068,68 : 44,57 \pm 449,2$ (mm/s³; p = 0,027); videti figuru 13.

Poredeći ispitivane grupe prema vremenu koje je olovka provodila na podlozi (*on-surface time*), u vazuhu (*in-air time*) i prema odnosu ova dva vremena (*on-surface/in-air time ratio*) dobijeni su sledeći rezultati: ispitanici sa PedMS su imali značajnije manji ovaj odnos u odnosu na zdrave kontrole što znači da su više vremena provodili olovkom u vazduhu: $4,54 \pm 1,36 : 5,26 \pm 1,82$ (p = 0,032). Ispitanici sa PedMS sa IMT su u odnosu na ispitanike sa PedMS bez IMT provodili više vremena vrhom olovke na podlozi, odnosno manje vremena olovkom u vazduhu (iako bez statistički značajne razlike, p = 0,39): $4,80 \pm 1,69 : 4,25 \pm 0,88$.

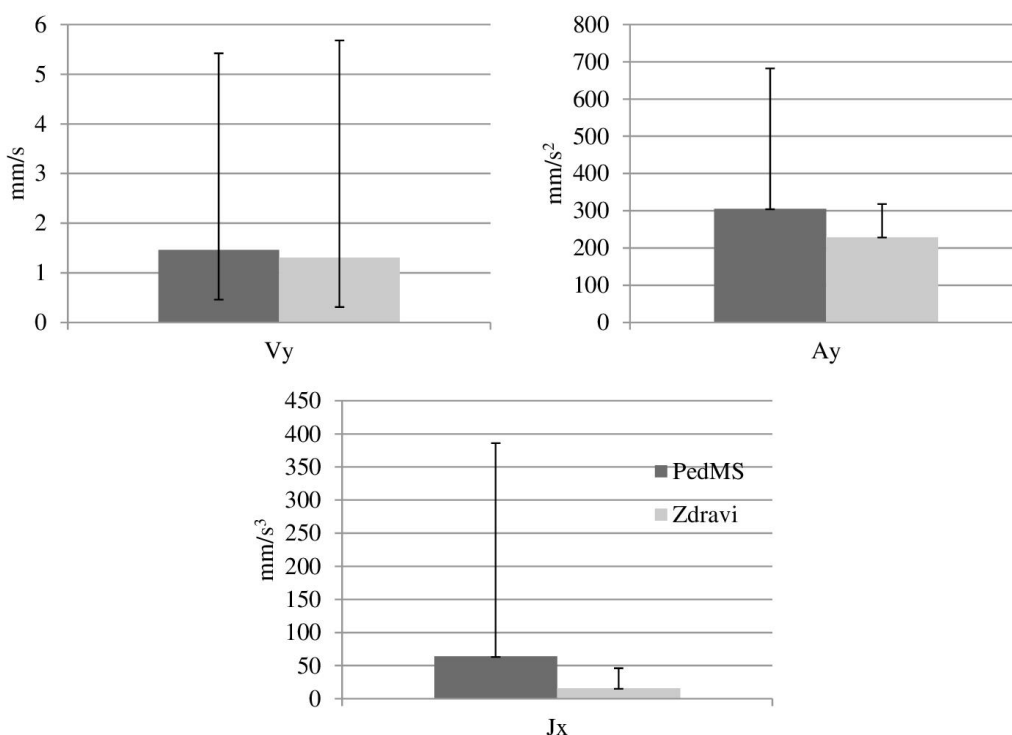


Figura 12. Grafički prikaz vrednosti kinematičkih parametara u zadatku sa podebljavanjem polukrugova, računatih za poteze na podlozi kod ispitanika sa PedMS i zdravih kontrola. Vy – brzina u vertikalnom pravcu, Ay – ubrzanje u vertikalnom pravcu, Jx – trzaj u horizontalnom pravcu, PedMS – multipla skleroza sa početkom u dečjem i adolescentnom periodu.

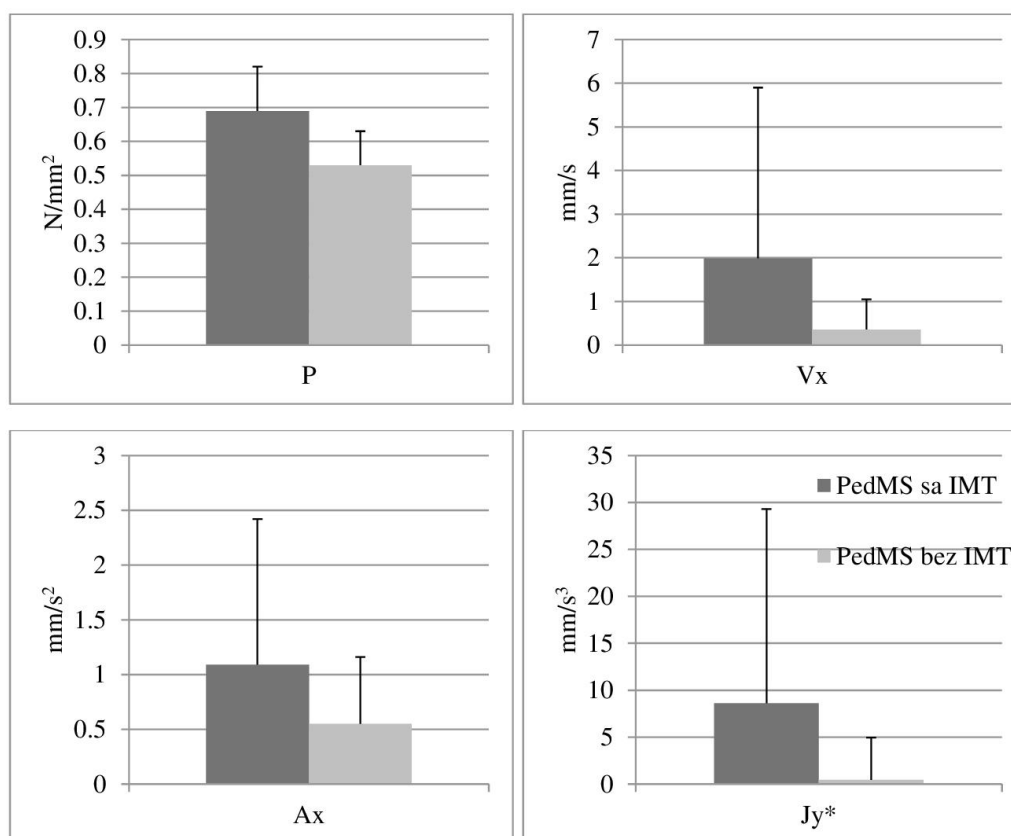


Figura 13. Grafički prikaz vrednosti kinematičkih parametara u zadatku sa podebljavanjem polukrugova, računatih za poteze na podlozi kod ispitanika sa PedMS sa IMT i ispitanika sa PedMS bez IMT. P – pritisak na podlogu, Vx – brzina u horizontalnom pravcu, Ax – ubrzanje u horizontalnom pravcu, Jy – trzaj u vertikalnom pravcu, * - vrednosti za Jy umanjene su 100 puta da bi se lakše grafički prikazale, PedMS – multipla skleroza sa početkom u dečjem i adolescentnom periodu, IMT – imunomodulatorna terapija.

Zadatak sa podebljavanjem figura

Analizirajući sve poteze koje su ispitanici pravili u vazduhu (in-air) prilikom podebljavanja figura, svi ispitanici sa PedMS su u odnosu na zdrave kontrole pravili poteze koji su: imali manju brzinu u horizontalnom pravcu (Vx) - $14,47 \pm 235,25 : 91,54 \pm 562,93$ (mm/s, $p = 0,022$) i bili manjeg tangencijalnog ubrzanja (Az) - $17,04 \pm 12,69 : 18,58 \pm 15,70$ (mm/s², $p = 0,016$). Gledajući samo grupu ispitanika sa MS, ispitanici sa PedMS sa IMT su u odnosu na ispitanike sa PedMS bez IMT pravili poteze koji su: imali veću brzinu u horizontalnom pravcu (Vx) - $440,56 \pm 532,61 : 305,05 \pm 431,19$ (mm/s, $p = 0,043$) i bili većeg horizontalnog ubrzanja (Ax) - $62,33 \pm 490,84 : 3,79 \pm 117,92$ (mm/s², $p = 0,004$).

Gledajući poteze na podlozi (on-surface) prilikom podebljavanja sve tri figure, svi ispitanici sa PedMS su u odnosu na zdrave kontrole pravili poteze koji su: bili manje dužine (SL) – $122,06 \pm 2,68 : 124,63 \pm 3,62$ (mm, $p = 0,027$); bili manje brzine u vertikalnom pravcu (Vy) – $0,16 \pm 0,98 : 0,84 \pm 1,54$ (mm/s; $p = 0,005$); imali manje ubrzanje u horizontalnom pravcu (Ax) – $0,5 \pm 2,23 : 0,55 \pm 1,34$ (mm/s², $p = 0,011$); imali manji trzaj u horizontalnom pravcu (Jx) – $1741,7 \pm 3293,9 : 8724,98 \pm 39423,0$ (mm/s³, $p = 0,014$); videti figuru 14. Gledajući samo grupu ispitanika sa MS, ispitanici sa PedMS sa IMT su u odnosu na ispitanike sa PedMS bez IMT pravili poteze koji su: bili veće dužine (SL) – $123,66 \pm 2,73 : 121,02 \pm 3,41$ (mm, $p = 0,036$); bili većeg pritiska na podlogu (P) – $0,72 \pm 0,11 : 0,54 \pm 0,12$ (N/mm², $p = 0,002$); bili veće tangencijalne brzine (Vz) – $0,51 \pm 0,11 : 0,41 \pm 0,04$ (mm/s; $p = 0,004$); imali manje ubrzanje u horizontalnom pravcu (Ax) – $0,6 \pm 1,65 : 0,92 \pm 2,09$ (mm/s², $p =$

0,004); imali manji trzaj u vertikalnom pravcu (J_y) – $2,69 \pm 15,37$: $14,26 \pm 13,28$ (mm/s^3 , $p = 0,013$); imali veći broj promena u brzini (NCV) – $233,3 \pm 94,5$: $161,56 \pm 36,82$ ($p = 0,046$); videti figuru 15.

Poredeći ispitivane grupe prema vremenu koje je olovka provodila na podlozi (*on-surface time*), u vazuhu (*in-air time*) i prema odnosu ova dva vremena (*on-surface/in-air time ratio*) dobijeni su sledeći rezultati: svi ispitanici sa PedMS su u odnosu na zdrave kontrole imali veći odnos ova dva vremena iako razlika nije bila statistički značajna ($p = 0,21$) - $7,97 \pm 5,28$: $6,12 \pm 3,42$. Ispitanici sa PedMS sa IMT su u odnosu na ispitanike sa PedMS bez IMT imali veći odnos ova dva vremena, tačnije provodili su dva puta više vremena na podlozi - $10,26 \pm 5,83$: $5,43 \pm 3,24$ ($p = 0,043$).

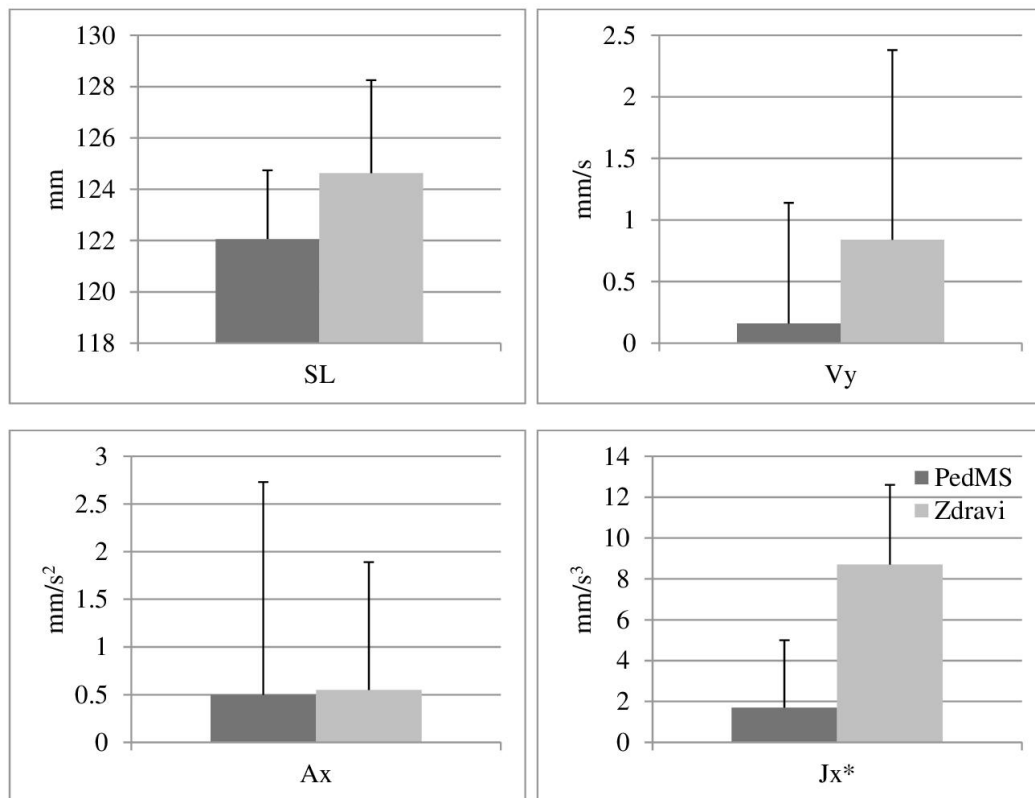


Figura 14. Grafički prikaz vrednosti kinematičkih parametara u zadatku sa podebljavanjem figura, računatih za poteze na podlozi kod ispitanika sa PedMS i zdravih kontrola. SL – dužina poteza, Vy – brzina u vertikalnom pravcu, Ax – ubrzanje u vertikalnom pravcu, Jx – trzaj u horizontalnom pravcu, * - vrednost za trzaj umanjena je 1000 puta radi lakšeg grafičkog prikazivanja, PedMS – multipla skleroza sa početkom u dečjem i adolescentnom periodu.

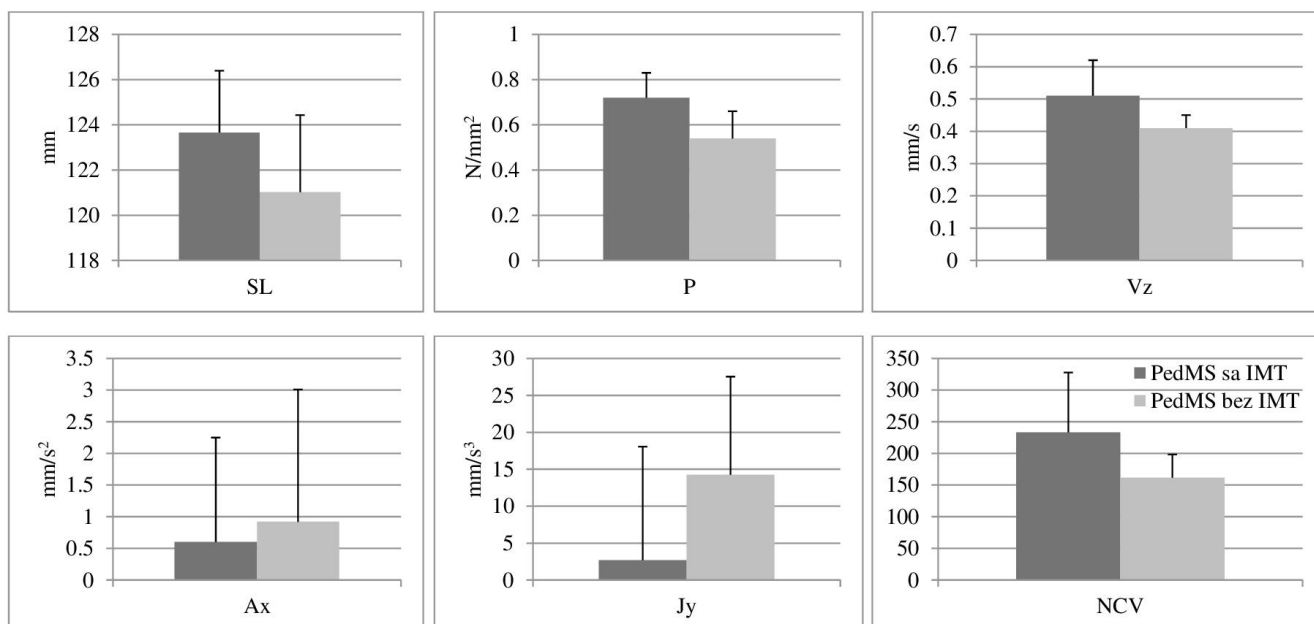


Figura 15. Grafički prikaz vrednosti kinematičkih parametara u zadatku sa podebljavanjem figura, računatih za poteze na podlozi kod ispitanika sa PedMS sa IMT i ispitanika sa PedMS bez IMT. SL – dužina poteza, P – pritisak na podlogu, Vz – tangencijalna brzina, Ax – ubrzanje u horizontalnom pravcu, Jy – trzaj u vertikalnom pravcu, NCV – broj promena u brzini, PedMS – multipla skleroza sa početkom u dečjem i adolescentnom periodu, IMT – imunomodulatorna terapija.

Zadatak sa kontinuiranim pisanjem slova

Prilikom analiziranja poteza olovkom u vazuhu (*in-air*) u zadatku sa kontinuiranim pisanjem malog latiničnog pisanog slova „l“ u dva pravougaonika dimenzija 40 x 160 mm (veliki pravougaonik – VP) i 9 x 160 mm (mali pravougaonik – MP) dobijeni su sledeći rezultati za poteze u oba pravougaonika zajedno. Svi ispitanici sa PedMS su u odnosu na zdrave kontrole pravili poteze koji su: bili dužeg trajanja (ST) - $6,68 \pm 4,68$: $4,02 \pm 3,43$ (s, $p = 0,035$); manje tangencijalne brzine (Vz) – $39,15 \pm 21,94$: $70,28 \pm 41,78$ (mm/s, $p = 0,007$); manjeg tangencijalnog ubrzanja (Az) – $277,73 \pm 182,92$: $501,06 \pm 338,74$ (mm/s², $p = 0,012$); manjeg tangencijalnog trzaja (Jz) – $11397,15 \pm 7856,02$: $19636,98 \pm 10796,05$ (mm/s³, $p = 0,007$); većeg broja promena u brzini (NCV) – $116,26 \pm 72,64$: $74,11 \pm 64,19$ ($p = 0,036$); većeg broja promena u ubrzanju (NCA) – $179,16 \pm 118,05$: $108,68 \pm 98,44$ ($p = 0,027$); videti figuru 16. Gledajući samo grupu ispitanika sa MS, ispitanici sa PedMS sa IMT su u odnosu na ispitanike sa PedMS bez IMT pravili poteze koji su: većeg ubrzanja u vertikalnom pravcu (Ay) – $12960,27 \pm 12158,53$: $6410,4 \pm 9974,69$ (mm/s², $p = 0,022$); većeg trzaja u horizontalnom pravcu (Jx) – $6438,21 \pm 5910,58$: $4941,63 \pm 2112,41$ (mm/s³, $p = 0,017$); videti figuru 17.

Prilikom analiziranja poteza olovkom na podlozi (*on-surface*) u zadatku sa kontinuiranim pisanjem malog latiničnog pisanog slova „l“ dobijeni su sledeći rezultati, gledano zasebno za pisanje u velikom pravougaoniku (VP) i malo pravougaoniku (MP). Gledajući za veliki pravougaonik (VP) ispitanici sa PedMS su u odnosu na zdrave kontrole pravili poteze koji su: bili veće brzine u vertikalnom pravcu (Vy) – $0,10 \pm 0,21$: $0,08 \pm 0,28$ (mm/s, $p = 0,008$). Gledajući za mali pravougaonik (MP) ispitanici sa MS su u odnosu na zdrave kontrole pravili poteze koji su: bili manjeg pritiska na podlogu (P) – $0,50 \pm 0,15$: $0,53 \pm 0,18$ (N/mm², $p = 0,02$) i manjeg trzaja u horizontalnom pravcu (Jx) – $64,61 \pm 98,68$: $74,20 \pm 113,01$ (mm/s³, $p = 0,043$); videti figuru 18. Analizirajući samo grupu ispitanika sa MS, dobijeni su sledeći rezultati. Gledajući poteze na podlozi za veliki pravougaonik (VP) ispitanici sa PedMS sa IMT su u odnosu na ispitanike sa PedMS bez IMT pravili poteze koji su: bili većeg pritiska na podlogu (P) – $0,69 \pm 0,12$: $0,47 \pm 0,12$ (N/mm², $p = 0,0009$); većeg ubrzanja u horizontalnom pravcu (Ax) – $0,58 \pm 1,06$: $9,80 \pm 14,39$ (mm/s², $p = 0,027$); većeg trzaja u horizontalnom pravcu (Jx) - $2,34 \pm 8,08$: $28,67 \pm 54,58$ (mm/s³, $p = 0,043$). Gledajući poteze na podlozi

za mali pravougaonik (MP) ispitanici sa PedMS sa IMT su u odnosu na ispitanike sa PedMS bez IMT pravili poteze koji su: bili većeg pritiska na podlogu (P) – $0,57 \pm 0,16 : 0,42 \pm 0,11$ (N/mm², p = 0,023); manje brzine u vertikalnom pravcu (Vy) – $35,83 \pm 8,79 : 47,38 \pm 13,81$ (mm/s, p = 0,019); većeg broja promena u brzini (NCV) – $616,78 \pm 332,54 : 387,25 \pm 183,38$ (p = 0,049); videti figuru 19.

Poredeći ispitivane grupe prema vremenu koje je olovka provodila na podlozi (*on-surface time*), u vazuhu (*in-air time*) i prema odnosu ova dva vremena (*on-surface/in-air time ratio*) dobijeni su sledeći rezultati: svi ispitanici sa PedMS su u odnosu na zdrave kontrole provodili više vremena u vazduhu – $6,68 \pm 4,68 : 4,02 \pm 3,43$ (s, p = 0,026); pri tome su imali manji odnos vremena koje olovka provede na podlozi u odnosu na vreme provedeno u vazduhu – $29,06 \pm 46,31 : 38,01 \pm 40,04$ (p = 0,016). Ispitanici sa PedMS sa IMT su u odnosu na ispitanike sa PedMS bez IMT imali manji odnos ova dva vremena iako razlika nije bila statistički signifikantna – $22,87 \pm 32,48 : 35,95 \pm 59,47$ (p = 0,49).

U ovom zadatku takođe je određivan broj pauza prilikom pisanja kao i broj prebačaja i podbačaja gornje i donje ivice prilikom pisanja u oba pravougaonika. Ne postoji razlika između grupa PedMS i zdrave kontrole u pogledu broja pauza, prebačaja ili podbačaja (p = 0,445; p = 0,420; p = 1 redom). Takođe, ne postoji razlika između grupa PedMS sa IMT i PedMS bez IMT u pogledu broja pauza, prebačaja ili podbačaja (p = 0,445; p = 0,420; p = 1 redom).

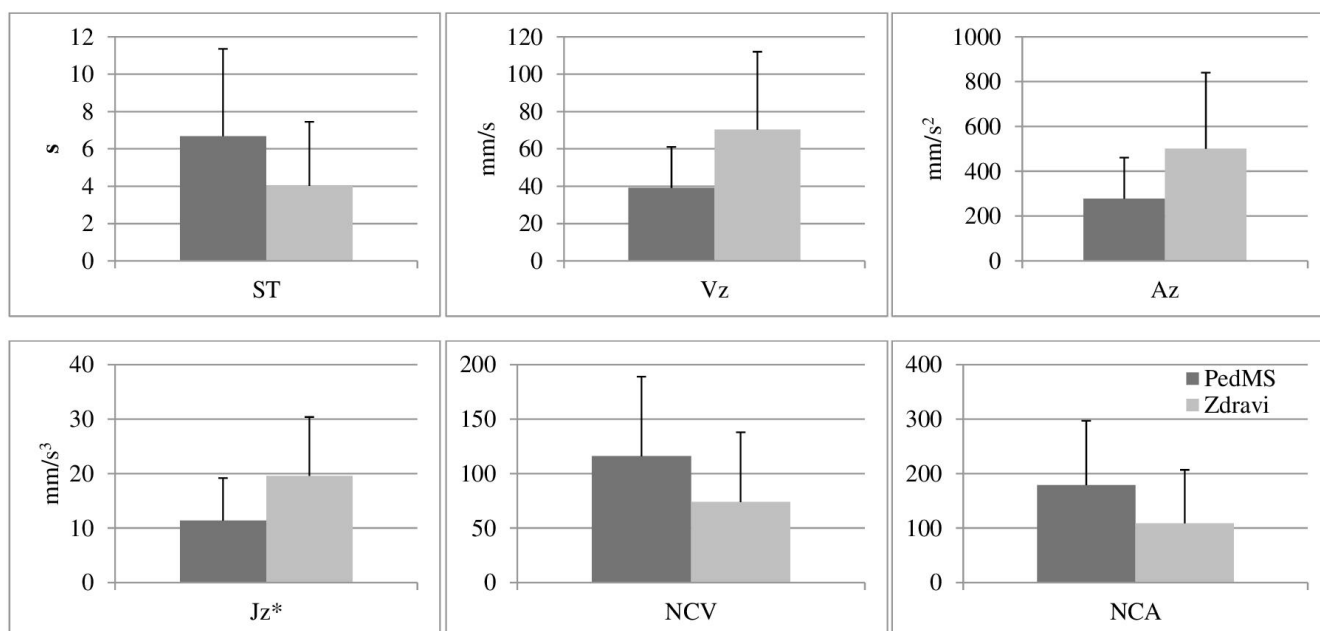


Figura 16. Grafički prikaz vrednosti kinematičkih parametara u zadatku sa kontinuiranim pisanjem slova “l” u dva pravougaonika, računatih za poteze u vazduhu za čitav zadatak, kod ispitanika sa PedMS i zdravih kontrola. ST – trajanje poteza, Vz – tangencijalna brzina, Az – tangencijalno ubrzanje, Jz – tangencijalni trzaj, * - vrednost za trzaj umanjena je 1000 puta radi lakšeg grafičkog prikazivanja, PedMS – multipla skleroza sa početkom u dečjem i adolescentnom periodu.

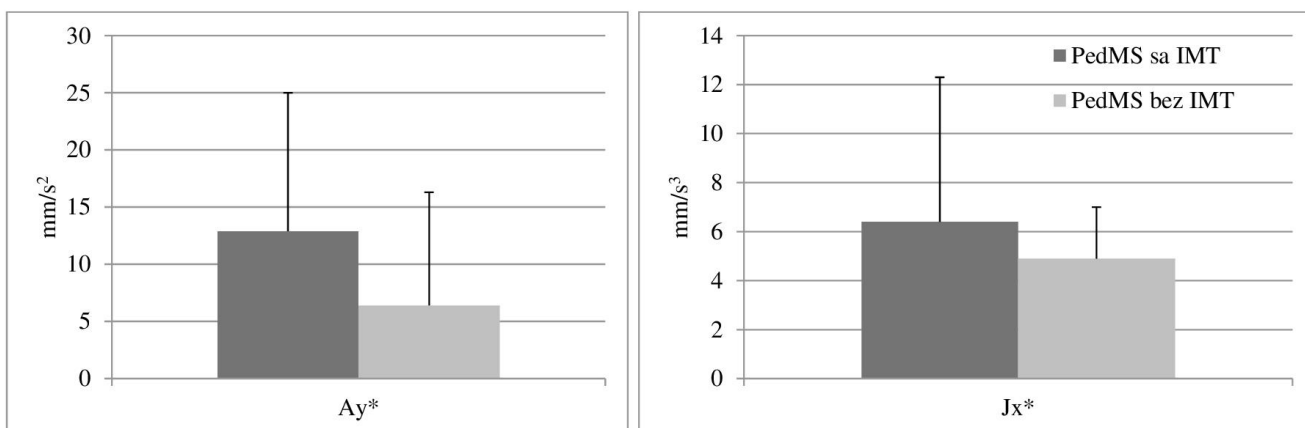


Figura 17. Grafički prikaz vrednosti kinematičkih parametara u zadatku sa kontinuiranim pisanjem slova “l” u dva pravougaonika, računatih za poteze u vazduhu za čitav zadatak, kod ispitanika sa PedMS sa IMT i ispitanika sa PedMS bez IMT. Ay – ubrzanje u vertikalnom pravcu, Jx – trzaj u horizontalnom pravcu, * - vrednosti su umanjene 1000 puta radi lakšeg grafičkog prikazivanja, PedMS – multipla skleroza sa početkom u dečjem i adolescentnom periodu, IMT – imunomodulatorna terapija.

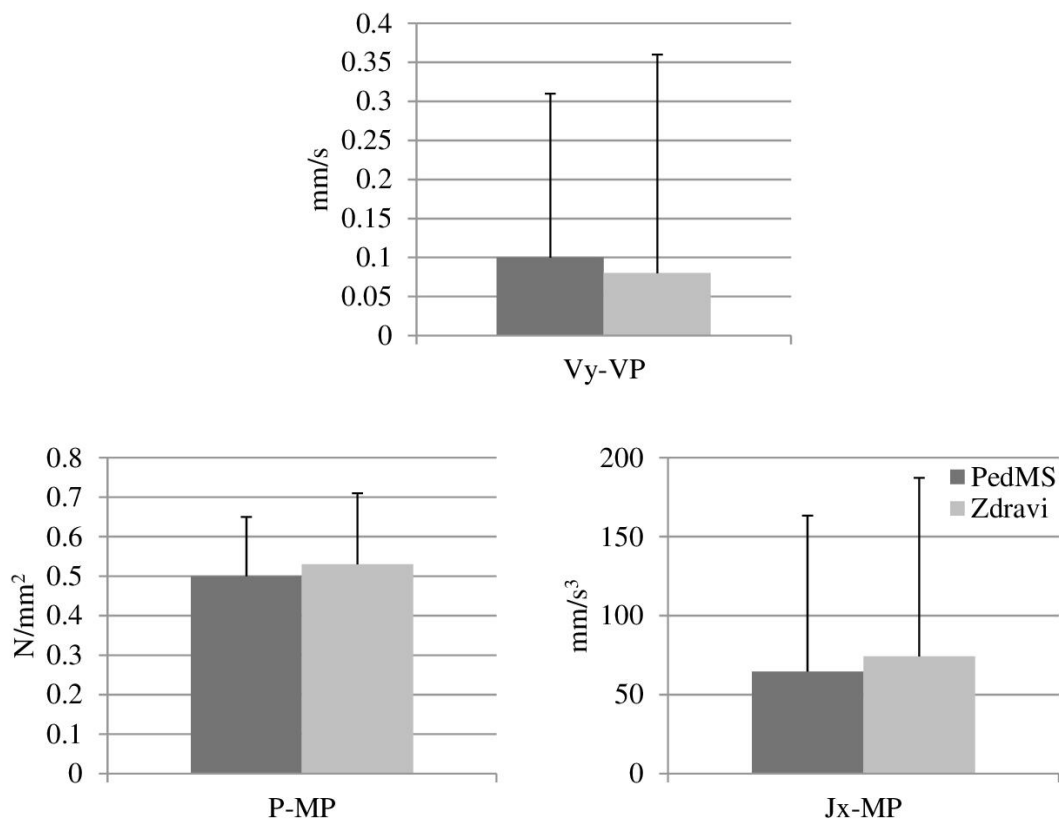


Figura 18. Grafički prikaz vrednosti kinematičkih parametara u zadatku sa kontinuiranim pisanjem slova “l” u dva pravougaonika, računatih za poteze na podlozi posebno za veliki, posebno za mali pravougaonik, kod ispitanika sa PedMS i zdravih kontrola. P – pritisak na podlogu, Vy – brzina u vertikalnom pravcu, Jx – trzaj u horizontalnom pravcu, VP – veliki pravougaonik u kome se piše, dimenzija 40 x 160 mm, MP – mali pravougaonik u kome se piše, dimenzija 9 x 160 mm, PedMS – multipla skleroza sa početkom u dečjem i adolescentnom periodu.

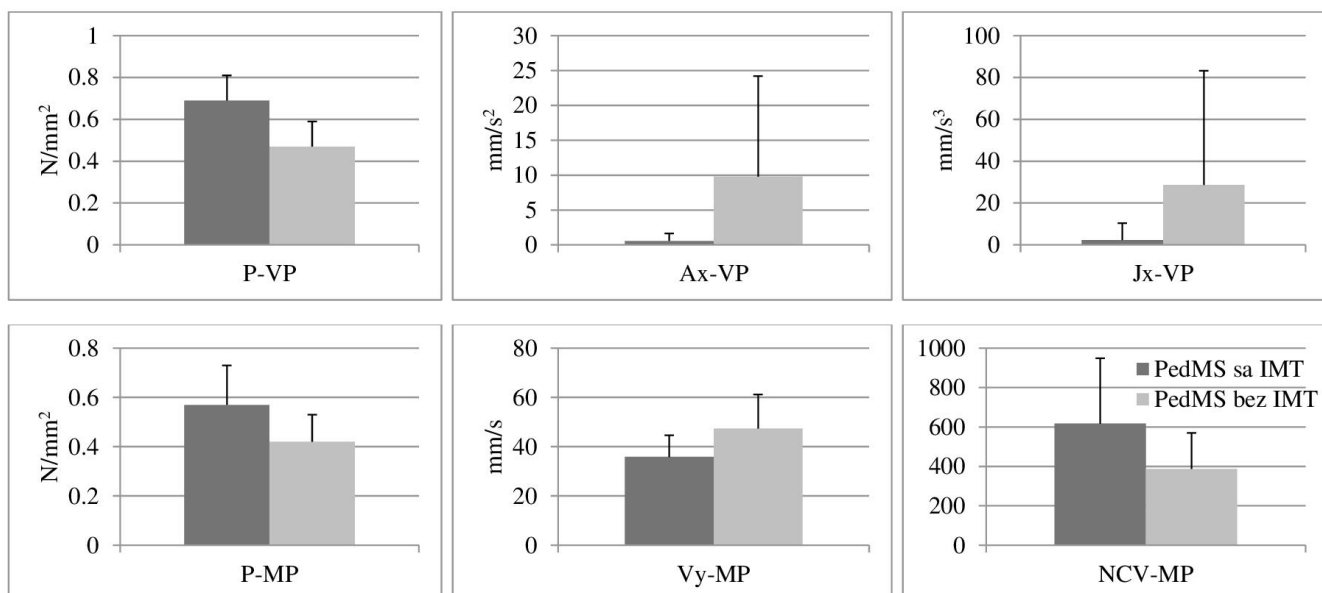


Figura 19. Grafički prikaz vrednosti kinematičkih parametara u zadatku sa kontinuiranim pisanjem slova “I” u dva pravougaonika, računatih za poteze na podlozi posebno za veliki, posebno za mali pravougaonik, kod ispitanika sa PedMS sa IMT i ispitanika sa PedMS bez IMT; P – pritisak na podlogu, Vy – brzina u vertikalnom pravcu, Ax – ubrzanje u horizontalnom pravcu, Jx – trzaj u horizontalnom pravcu, NCV – broj promena u brzini, VP – veliki pravougaonik u kome se piše, dimenzija 40 x 160 mm, MP – mali pravougaonik u kome se piše, dimenzija 9 x 160 mm, PedMS – multipla skleroza sa početkom u dečjem i adolescentnom periodu, IMT – imunomodulatorna terapija.

Motorna pravila

Motorna pravila analizirana su u zadacima sa podebljavanjem polukrugova i podebljavanjem figura.

Zadatak sa podebljavanjem polukrugova

U zadatku sa podebljavanjem polukrugova određivano je za svaki od polukrugova: početna tačka odakle se započinje podebljavanje (oslikava pravilo početne tačke) i pravac podebljavanja (oslikava pravilo progresije). Kombinacija prethodna dva definiše očekivani potez podebljavanja za svaki od polukrugova predviđen navedenim motornim pravilima (videti figuru 6; Khalid et al., 2010). Većina ispitanika koristila je očekivane poteze prilikom podebljavanja svakog od četiri polukruga. Jedina statistički značajna razlika primećena je prilikom podebljavanja trećeg polukruga između ispitanika sa PedMS i zdravih kontrola gde je 95% ispitanika sa PedMS podebljavalo ovaj polukrug u skladu sa motornim pravilima (koristeći očekivane poteze) dok je samo 63% zdravih kontrola na ovaj način podebljavalo ovaj polukrug. Nije bilo drugih statistički značajnih razlika između ispitanika sa PedMS i zdravih kontrola, kao ni između ispitanika sa PedMS sa IMT i ispitanika sa PedMS bez IMT (videti Tabelu 9).

Tabela 9. Upotreba očekivanih poteza predviđenih motornim pravilima u zadatku sa podebljavanjem polukrugova prilikom poređenja ispitanika sa PedMS i zdravih kontrola kao i ispitanika sa PedMS sa i bez IMT

<i>Polukrug</i>	PedMS	Zdravi	<i>p</i>	PedMS sa IMT	PedMS bez IMT	<i>p</i>
	<i>%</i>	<i>%</i>		<i>%</i>	<i>%</i>	
<i>I</i>	84	74	0,69	90	78	0,58
<i>II</i>	89	95	1,0	80	100	0,47
<i>III</i>	95	63	0,042*	100	89	0,47
<i>IV</i>	95	95	1,0	90	100	1,0

Rimski brojevi I-IV indikuju redosled polukrugova s leva na desno kako je prikazano na figuri 6; % - procenat ispitanika koji su koristili očekivani potez za podebljavanje polukrugova; PedMS – multipla skleroza sa početkom u dečjem i adolescentnom periodu; IMT – imunomodulatorna terapija; * - prisustvo značajne razlike.

Zadatak sa podebljavanjem figura

U ovom zadatku određivana su prethodno pomenuta motorna pravila za podebljavanje prvog (početnog) polukruga za svaku od tri figure (figura 6). Takođe, određivani su složeniji motorni principi za svaku od tri figure: fluentni (bez pravljenja pauza između podebljavanja polukrugova u jednoj figuri), semi – fluentni (bar dva polukruga u figuri su podebljana bez pauze između njih) i isprekidani princip (postoje pauze između podebljavanja svih polukrugova u jednoj figuri; figura 9). Nije bilo značajnih razlika između ispitanika sa PedMS i zdravih kontrola, kao ni između ispitanika sa PedMS sa IMT i ispitanika sa PedMS bez IMT u prethodno navedenim motornim pravilima i motornim principima. Najveći procenat ispitanika (od 40 do 74%) u svim poređenim grupama koristio je isprekidani motorni princip prilikom podebljavanja sve tri figure (Tabela 10). Takođe, primećeno je da je većina ispitanika u svim poređenim grupama upotrebljavala po dva preferirana polukruga kojima bi započeli podebljavanje svake od tri figure i to: I i II polukrug za figuru 1, I i IV polukrug za figuru 2 i II i III polukrug za figuru 3. Na spoju ovih preferiranih polukrugova nalazila se i početna tačka podebljavanja za svaku od figura (odgovara gornjem levom uglu svake od figura). Ovi rezultati se podudaraju sa rezultatima dobijenim prilikom poređenja levorukih i desnorukih ispitanika u grupi zdravih mladih ispitanika u prethodnoj etapi istraživanja (videti figuru 11).

Tabela 10. Motorna pravila i principi korišćeni prilikom podebljavanja figura u grupi ispitanika sa PedMS i zdravih kontrola kao i ispitanika sa PedMS sa i bez IMT

		PedMS	Zdravi	<i>p</i>	PedMS sa IMT	PedMS bez IMT	<i>P</i>	
		%	%		%	%		
Figura 1*	<i>Početni polukrug u figuri</i>	<i>I</i>	21	37	0,21	30	11	0,43
		<i>II</i>	74	53		60	89	
		<i>III</i>	5	0		10	0	
		<i>IV</i>	0	10		0	0	
	<i>Početni polukrug podebljan prema motornim pravilima**</i>	74	68	1,0	60	90	0,30	
	<i>Motorni princip***</i>	<i>Fluentni</i>	32	16	0,34	40	22	0,83
<i>Semi-fluentni</i>		21	10	20		22		
<i>Isprekidani</i>		47	74	40		56		
Figura 2*	<i>Početni polukrug u figuri</i>	<i>I</i>	68	63	0,24	70	67	1,0
		<i>II</i>	0	0		0	0	
		<i>III</i>	11	0		10	11	
		<i>IV</i>	21	37		20	22	
	<i>Početni polukrug podebljan prema motornim pravilima**</i>	89	79	0,66	90	89	1,0	
	<i>Motorni princip***</i>	<i>Fluentni</i>	37	21	0,70	40	33	1,0
<i>Semi-fluentni</i>		21	26	20		22		
<i>Isprekidani</i>		42	53	40		45		
Figura 3*	<i>Početni polukrug u figuri</i>	<i>I</i>	5	0	0,18	0	11	0,23
		<i>II</i>	63	42		80	45	
		<i>III</i>	32	42		20	45	
		<i>IV</i>	0	16		0	0	
	<i>Početni polukrug podebljan prema motornim pravilima**</i>	89	89	1,0	90	89	1,0	
	<i>Motorni princip***</i>	<i>Fluentni</i>	26	32	0,38	30	22	1,0
<i>Semi-fluentni</i>		32	10	30		33		
<i>Isprekidani</i>		42	58	40		45		

Rimski brojevi I-IV indikuju redosled polukrugova s leva na desno kako je prikazano na figuri 6;*- figure od 1 do 3 prikazane su u PRILOGU 2 i figuri 11; ** - za orijentaciju polukrugova i očekivane poteze prema motornim pravilima videti figuru 6; *** - motorni principi prikazani su u figuri 7; % - procenat ispitanika; PedMS – multipla skleroza sa početkom u dečjem i adolescentnom periodu; IMT – imunomodulatorna terapija.

Diskusija

Eksperimentalnu grupu činilo je 19 ispitanika sa PedMS prosečnog uzrasta 17,2 godine od kojih je šest ispitanika (31,5%) bilo muškog pola dok je 13 ispitanika (68,5%) bilo ženskog pola. Prosečna dužina trajanja bolesti bila je nešto više od dve godine (25 meseci). Prosečan uzrast kada se bolest javila bio je oko 15 godina. Svi ispitanici sa PedMS imali su relapsno-remitentnu (RR) formu bolesti. Ovi podaci su u skladu sa ranijim istraživanjima u ovoj oblasti koja pokazuju da se PedMS najčešće javlja oko 15. godine života i da je počevši od adolescencije nadalje dva do tri puta češća u ženskoj populaciji kao i da većina dece ima RR tok bolesti (Alroughani & Boyko, 2018; Filippi & Rocca, 2020). Srednja vrednost EDSS skora u našoj grupi ispitanika bila je 1,5 (vrednost EDSS skora kretala se od 0 do 3). Ovo je u skladu sa rezultatima iz literature koji pokazuju da je u prvim godinama bolesti vrednost EDSS skora niska kod ispitanika sa PedMS i da deca pokazuju veoma dobar neurološki oporavak nakon ataka MS. Prosečna vrednost EDSS skora u studijama sa PedMS kreće se od 1 do 3 u prvim godinama od početka bolesti (Filippi & Rocca, 2020; Ghezzi, Baroncini, Zaffaroni, & Comi, 2017; McKay, Hillert, & Manouchehrinia, 2019; Santoro et al., 2020). Srednja vrednost EDSS skora od 1,5 ukazuje da su kod većine ispitanika sa PedMS postojali samo neurološki znaci (bez subjektivnih poteškoća) u dva funkcionalna sistema (Kurtzke, 1983). Ovo govori u prilog minimalnog neurološkog deficita. Uzevši u obzir prethodnu tvrdnju, činjenicu da ispitanici nisu testirani tokom akutnog relapsa bolesti kao i da u studiju nisu uključeni ispitanici koji su imali neurološki deficit koji je zahvatao ruku kojom pišu potrebno je naglasiti da naši rezultati ukazuju isključivo na potencijalni subklinički neurološki deficit koji nije utvrđen anamnezom i preciznim kliničkim pregledom. Najčešće je bio zahvaćen piramidni sistem (68,4% ispitanika), potom cerebelarni sistem i senzibilitet (oba u 31,6% ispitanika), zatim vizuelni sistem (26,2% ispitanika) i na kraju moždano stablo (10,5% ispitanika). Poređenja radi, nemačka grupa istraživača na čelu sa Huppke-om i sar. pokazala je da nakon 2 godine praćenja ispitanici sa PedMS uzrasta između 14 i 16 godina imaju zahvaćen senzibilitet u 73% slučajeva, vizuelni i piramidni sistem u oko 46% slučajeva, moždano stablo i cerebelum u oko 39% slučajeva, dok su sfunkteri zahvaćeni u 2% slučajeva a cerebralne znake imalo je 7% ispitanika (Huppke et al., 2014). Sa druge strane, naši najnoviji rezultati kliničkog praćenja velike kohorte dece sa PedMS pokazali su da su najčešći inicijalni simptomi bolesti bili: optički neuritis (37%), senzorni poremećaji (31,5%), zahvaćenost piramidnog sistema (24,1%), cerebeluma (18,5%) i moždanog stabla (16,7%), bol (9,3%), simptomi nalik akutnom diseminovanom encefalomijelitisu (1,9%) i gubitak sluha (3,7%; Nikolić, Ivančević, Zaletel, Rovčanin, Samardžić & Jančić, 2020). Kohorta ispitanika sa PedMS u ovom istraživanju testirana je nakon već potvrđene bolesti, ne u inicijalnom ataku, otud i pomenuta razlika u distribuciji simptoma i neuroloških znakova. U našoj kohorti ispitanika sa PedMS 52,6% (deset ispitanika) dobijalo je imunomodulatornu terapiju (IMT). Srednja dužina primene IMT bila je kraća od dve godine (21 mesec). Tri ispitanika dobijala su prvu liniju IMT (interferon β 1-a) dok je sedam ispitanika dobijalo drugu liniju IMT (tri ispitanika dimetil-fumarat i četiri ispitanika fingolimod). Ovaj procenat je svakako dosta niži u odnosu na druge zapadnoevropske kohorte sa PedMS gde više od 90% ispitanika dobija IMT (McKay, Hillert, & Manouchehrinia, 2019). Od 2018. godine pacijentima u Srbiji sa PedMS omogućeno je da po prioritetu o trošku Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO) dobiju prvu liniju IMT za MS i to glatiramer acetat ili interferon β (www.rfzo.rs). Iako procenat pacijenata sa PedMS koji dobijaju IMT u Republici Srbiji raste on je ipak nedovoljno visok u poređenju sa zapadnoevropskim zemljama (Drulović et al., 2019). U poređenju sa zdravim kontrolama ispitanici sa PedMS bili su nešto stariji ($17,2 \pm 1,8$: $15,9 \pm 0,6$, $p < 0,01$). Iako statistički značajna, ova razlika sa aspekta kinematičke analize rukopisa nema značaja, s obzirom da se radi o ispitanicima starijim od 14-15 godina kod kojih je već završen proces maturacije rukopisa (Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). Gledajući vrednosti kratkog upitnika za procenu raspoloženja i osećanja (*Short mood and feelings questionnaire/SMFQ*) i upitnika za procenu emocionalnih simptoma povezanih sa anksioznošću (*Screen for child anxiety related emotional disorders/SCARED*) primećeno je da su ispitanici sa PedMS u odnosu na zdrave kontrole imali niže vrednosti na ovim upitnicima (SMFQ: $3,1 \pm 4,4$: $6,1 \pm 3$, $p < 0,01$; SCARED: $14,4 \pm 12,1$: $22,8 \pm 8,4$,

$p < 0,01$). Navedene vrednosti niže su u obe ispitivane grupe od vrednosti koje bi upućivale na postojanje depresije i/ili anksioznosti tako da ovi rezultati nemaju kliničku signifikantnost („cut-off“ vrednost za SCARED iznosi 33, Arab, El Keshky & Hadwin, 2016; „cut-off“ vrednost za SMFQ iznosi 12, Thabrew, Stasiak, Bavin, Frampton & Merry, 2018). Grupe PedMS i zdrave kontrole nisu se razlikovale u pogledu dominantne ruke, EHI skora i zastupljenosti polova. Upoređujući podgrupe ispitanika sa PedMS, primećeno je da su ispitanici sa PedMS sa IMT stariji i da imaju duže trajanje bolesti od ispitanika sa PedMS bez IMT. Ove statistički značajne razlike mogu se objasniti činjenicom da se u Republici Srbiji čeka na odobrenje IMT o trošku RFZO kao i da su kriterijumi za odobravanje IMT strogi s obzirom na ograničena novčana sredstva (Drulović et al., 2019). Podgrupe PedMS sa IMT i PedMS bez IMT nisu se statistički značajno razlikovale u skorovima EHI, SMFQ i SCARED upitnika. Nije bilo statistički značajnih razlika u vrednostima srednjeg EDSS skora između navedenih podgrupa, ipak vrednost srednjeg EDSS skora bila je za 0,5 niža u podgrupi ispitanika sa IMT ($1,2 \pm 0,2$: $1,7 \pm 1$, $p > 0,05$). Kraće trajanje bolesti, a viši EDSS skor govore u prilog negativnog uticaja prirodnog toka bolesti i akumulacije neurološkog deficita u podgrupi PedMS bez IMT. Studije su pokazale da blagovremeno započinjanje IMT smanjuje rizik i odlaže pojavu ireverzibilnog neurološkog oštećenja merenog EDSS skorom kako u odraslih (Drulović et al., 2019) tako i kod dece sa MS (Filippi & Rocca, 2020).

Analizom kinematike pokreta pisanja prilikom podebljavanja polukrugova ispitanici sa PedMS su u odnosu na zdrave kontrole pravili brže poteze kako na podlozi tako i u vazduhu i sa većom vrednošću ubrzanja i trzaja za poteze na podlozi. Takođe, provodili su više vremena olovkom u vazduhu u odnosu na zdrave kontrole. Brži potezi pisanja su u suprotnosti sa ranijim istraživanjima koja pokazuju da je kod odraslih ispitanika sa MS brzina pisanja snižena (Bisio et al., 2017; Longstaff & Heath, 2006; Rosenblum & Weiss, 2010; Schenk, Walther & Mai, 2000). U ovim studijama primenjivana je drugačija metodologija i analizirani su uzorci rukopisa koji su podrazumevali potpis, pisanu rečenicu ili praćenje spirale – radi se o pisanim zadacima koji se sastoje od više spojenih poteza pisanja, a ne pojedinačnog poteza kakav je primenjivan u podebljavanju svakog od polukrugova (Bisio et al., 2017; Longstaff & Heath, 2006; Rosenblum & Weiss, 2010; Schenk, Walther & Mai, 2000). Duže vreme koje je vrh olovke provodio u vazduhu (in-air time) kod ispitanika sa PedMS u poređenju sa zdravima dokumentovano je i u ranijem istraživanju na odraslim pacijentima sa MS (Rosenblum & Weiss, 2010). Više vrednosti trzaja viđene u zadatku sa podebljavanjem polukrugova kod ispitanika sa PedMS u odnosu na zdrave kontrole ukazuju na manju fluentnost poteza pisanja i skladu su sa rezultatima istraživanja na odraslim pacijentima sa MS u poređenju sa zdravim kontrolama. Potrebno je naglasiti da su u pomenutom istraživanju učestvovali odrasli ispitanici sa MS sa daleko dužim trajanjem bolesti i većim kumulativnim neurološkim oštećenjem merenim EDSS skorom (srednja starost ispitanika 46 godina, srednja dužina trajanja bolesti 15 godina, EDSS vrednosti u opsegu od 1 do 6; Bisio et al., 2017). Poredeći podgrupe ispitanika sa MS u zadatku sa podebljavanjem polukrugova primećeno je da su ispitanici sa PedMS sa IMT u odnosu na ispitanike sa PedMS bez IMT pravili poteze na podlozi sa većim pritiskom i većom brzinom, ubrzanjem i trzajem. Poredeći sa rezultatima ranijih ispitivanja možemo zaključiti da brži potezi većeg pritiska na podlogu ukazuju na bolju očuvanost fine motorike kod ispitanika sa PedMS sa IMT (Longstaff & Heath, 2006). Ovo zapažanje ide u prilog dosadašnjim istraživanjima koja ukazuju na povoljan uticaj IMT u smanjenju kumulativnog neurološkog oštećenja u PedMS (Filippi & Rocca, 2020) što je po prvi put u literaturi pokazano i na primeru kinematike rukopisa u ovom istraživanju.

Analizom kinematike pokreta pisanja prilikom podebljavanja figura ispitanici sa PedMS su u odnosu na zdrave kontrole pravili poteze koji su bili manje brzine i ubrzanja kako za poteze u vazduhu (in-air) tako i za poteze na podlozi (*on-surface*). Takođe, potezi na podlozi bili su manje dužine i trzaja u odnosu na kontrole. Sporiji potezi pisanja i sveukupno sporije pisanje i ranije je dokumentovano kod odraslih ispitanika sa MS u poređenju sa zdravima (Bisio et al., 2017; Longstaff & Heath, 2006; Rosenblum & Weiss, 2010; Schenk, Walther & Mai, 2000). Međutim, u našem

istraživanju ispitanici sa PedMS pravili su kraće poteze u odnosu na zdrave kontrole što je u suprotnosti sa ranijim istraživanjem. Kako je ranije pomenuto, u navedenom istraživanju učestvovali su odrasli ispitanici sa MS sa dužim trajanjem bolesti i prisutnim objektivnim neurološkim deficitom što može objasniti pomenute razlike u rezultatima (Bisio et al., 2017). Poredeći podgrupe ispitanika sa MS u zadatku sa podebljavanjem figura primećeno je da su ispitanici sa PedMS sa IMT u odnosu na ispitanike sa PedMS bez IMT pravili brže poteze kako u vazduhu tako i na podlozi. Takođe ispitanici sa PedMS sa IMT u odnosu na ispitanike sa PedMS bez IMT imali na podlozi duže poteze većeg pritiska a manjeg trzaja. Ovi rezultati govore u prilog bolje očuvanosti fine motorike kod ispitanika sa PedMS koji su dobijali IMT (Bisio et al., 2017; Longstaff & Heath, 2006; Rosenblum & Weiss, 2010; Schenk, Walther & Mai, 2000). Sa druge strane, broj promena u brzini (NCV) bio je veći u podgrupi ispitanika sa IMT. Veća vrednost NCV govori u prilog deterioracije zrelosti odnosno automatizovanosti rukopisa što može biti posledica kognitivne deterioracije u MS (Bisio et al., 2017; Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). Ova razlika može se objasniti činjenicom da je trajanje bolesti u podgrupi PedMS sa IMT bilo 3,5 puta duže u odnosu na podgrupu ispitanika PedMS bez IMT. Kognitivno narušenje je neminovno proces u MS pa i u PedMS jer je multipla skleroza i neurodegenerativno oboljenje (Filippi et al., 2018; Filippi & Rocca, 2020). IMT u ovom trenutku ne zaustavlja ovaj process, ali ga može usporiti. Ovi rezultati ukazuju na značaj očuvanja kognitivne rezerve kod pacijenata sa MS (Brochet & Ruet, 2019). Do sada nisu sprovedena istraživanja u literaturi koja su se specifično bavila uticajem kognitivne deterioracije u MS na rukopis niti uticajem IMT terapije na ove procese.

Analizom kinematike pokreta pisanja prilikom kontinuiranog pisanja malog pisanog latiničnog slova "l" u pravougaonicima dimenzija 40 x 160 mm (veliki pravougaonik – VP) i 9 x 160 mm (mali pravougaonik – MP) ispitanici sa PedMS su u odnosu na zdrave kontrole pisali potezima koji su bili duži, manje brzine i pritiska a većih vrednosti broja promena u brzini i ubrzanju. Takođe, provodili su više vremena olovkom u vazduhu u odnosu na zdrave kontrole. Duži potezi, manje brzine i pritiska uz duže vreme koje olovka provodi u vazduhu dokumentovani su i u ranijim istraživanjima kinematike rukopisa kod odraslih ispitanika sa MS u poređenju sa zdravim kontrolama (Bisio et al., 2017; Longstaff & Heath, 2006; Rosenblum & Weiss, 2010; Schenk, Walther & Mai, 2000). Ovi rezultati govore u prilog deterioracije fine motorike (proces "nižeg nivoa" u egzekuciji rukopisa) kod naših ispitanika sa PedMS koji mogu biti posledica kako subkliničkog neurološkog deficita tako i mogućeg kognitivnog narušenja u sklopu osnovne bolesti (Bisio et al., 2017; Longstaff & Heath, 2006; Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017; Rosenblum & Weiss, 2010; Schenk, Walther & Mai, 2000). Veće vrednosti broja promena u brzini i ubrzanju viđene kod ispitanika sa PedMS u poređenju sa zdravim kontrolama govore o pomenutoj deterioraciji automatizovanosti rukopisa na terenu narušenja procesa "višeg nivoa" koji mogu biti posledica kognitivnog propadanja u PedMS (Bisio et al., 2017; Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). Poredeći podgrupe ispitanika sa MS u zadatku sa kontinuiranim pisanjem slova primećeno je da su ispitanici sa PedMS sa IMT u odnosu na ispitanike sa PedMS bez IMT pravili poteze većeg trzaja u vazduhu, ali manjeg na podlozi, dok su potezi na podlozi bili većeg pritiska u oba pravougaonika i većih vrednosti broja promena u brzini a manje brzine u malom pravougaoniku. Sporiji pokreti pisanja manje automatizovanosti u podgrupi ispitanika sa PedMS sa IMT u odnosu na podgrupu ispitanika sa PedMS bez IMT govore u prilog većoj narušenosti fine motorike i spretnosti ruku što se negativno odražava na rukopis (Bisio et al., 2017; Longstaff & Heath, 2006; Rosenblum & Weiss, 2010; Schenk, Walther & Mai, 2000). Ova razlika u podgrupama može se objasniti činjenicom da je dužina trajanja bolesti u podgrupi PedMS sa IMT 3,5 puta veća u odnosu na podgrupu ispitanika sa PedMS bez IMT što se negativno odražava na kinematiku rukopisa.

Analiza motornih pravila prilikom podebljavanja polukrugova pokazala je da ne postoje razlike između PedMS i zdravih kontrola, kao niti između podgrupa PedMS sa IMT i PedMS bez IMT. Većina ispitanika u svim ispitivanim grupama koristila je očekivane poteze za podebljavanje polukrugova, u skladu sa motornim pravilima i ranijim istraživanjima (Khalid et al., 2010). U

složenijim zadacima poput podebljavanja figura, ova motorna pravila bila su takođe očuvana, što se ogledalo u korišćenju očekivanog poteza za podebljavanje prvog (početnog) polukruga u svakoj figuri. Na osnovu odabira početnog polukruga za podebljavanje figura i činjenice da je većina polukrugova podebljavana u skladu sa motornim pravilima i u samim figurama, zaključeno je da je početna tačka podebljavanja za svaku od figura gornji levi ugao (kako je prikazano na figuri 11) u svim ispitivanim grupama. Ovo odgovara podacima iz literature (Goodnow & Levine, 1973; Khalid et al., 2010; Ninio & Liebllich, 1976; Simner, 1981). Većina ispitanika koristila je isprekidani motorni princip prilikom podebljavanja sve tri figure u svim ispitivanim podgrupama, bez razlika između grupa. Navedeni rezultati se gotovo u potpunosti podudaraju sa rezultatima ispitivanja motornih pravila u prethodnoj etapi istraživanja kada su poređeni levoruki i desnoruki ispitanici. Iz navedenog se može zaključiti da nije bilo odstupanja od motornih pravila i principa, kako u grupi ispitanika sa PedMS, tako i u grupi zdravih kontrola. Ovi rezultati upućuju da ne postoji narušenje viših kortikalnih centara zaduženih za realizaciju rukopisa u ispitivanim grupama (Khalid et al., 2010; Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). Izostanak narušenja motornih pravila u grupi ispitanika sa PedMS može se objasniti činjenicom da se radi o ranoj fazi bolesti i malom kumulativnom neurološkom/neuropsihološkom oštećenju kod ovih ispitanika. Sa druge strane, do sada nisu ispitivana motorna pravila u rukopisu kod odraslih pacijenata sa uznapredovalom MS ili drugim neurodegenerativnim bolestima (npr. demencije) gde bi se analizirao potencijalni uticaj patološkog neurodegenerativnog procesa na praksiju rukopisa. Još jedna mogućnost jeste nedovoljna senzitivnost metoda analize motornih pravila.

B) Analiza kinematike rukopisa i motornih pravila u PedMDD

Ispitanici

U studiju je uključen 31 ispitanik sa PedMDD i 31 zdrava kontrola. Grupu ispitanika sa PedMDD činili su ispitanici koji su hospitalizovani u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu u Beogradu kod kojih je dijagnoza PedMDD postavljena prema važećim DSM-5® kriterijumima (APA, 2013). Većina ispitanika imala je srednje tešku depresivnu epizodu sa pridruženim simptomima anksioznosti (APA, 2013). U studiju nisu uključeni ispitanici sa drugim psihijatrijskim i neurološkim komorbiditetima. Karakteristike eksperimentalne grupe: prosečan uzrast – $14,6 \pm 1,5$ godina; ispitanici muškog pola – 5 (16,1%), ispitanici ženskog pola – 26 (83,9%); levoruki ispitanici – 6 (19,4%), desnoruki ispitanici – 25 (80,6%); prosečna dužina trajanja bolesti $23,7 \pm 20,5$ meseci; antidepresivna terapija – 14 ispitanika (45,2%; SSRI: fluoksetin – 8 ispitanika, sertralin – 2 ispitanika, escitalopram – 1 ispitanik; TCA: klomipramin – 2 ispitanika, amitriptilin – 1 ispitanik); prosečna dužina trajanja antidepresivne terapije u nedeljama: 14 (od 1 do 48 nedelja). Takođe, deset od 17 ispitanika koji nisu dobijali antidepresive u trenutku ispitivanja, dobijali su u terapiji druge lekove za kupiranje pratećih simptoma depresivne epizode (kratkotrajno i u malim dozama): benzodiazepine – bromazepam, antipsihotike – risperidon, olanzapin, aripiprazol. Takođe, eksperimentalna grupa je dalje podeljena na dve podgrupe prema tome da li su dobijali terapiju antidepresivima (PedMDD SA th) ili nisu dobijali terapiju antidepresivima (PedMDD BEZ th). Karakteristike kontrolne grupe: prosečan uzrast – $15,8 \pm 0,4$ godina; ispitanici muškog pola – 12 (38,7%), ispitanici ženskog pola – 19 (61,3%); levoruki ispitanici – 4 (12,9%), desnoruki ispitanici – 27 (87,1%). Karakteristike svih ispitanika prikazane su u Tabelama 11a i 11b.

Tabela 11a. Karakteristike ispitanika sa PedMDD i zdravih kontrola

<i>Karakteristike</i>	PedMDD		Zdrave kontrole		<i>p</i>
	<i>srednja vrednost</i>	<i>SD</i>	<i>srednja vrednost</i>	<i>SD</i>	
<i>Uzrast (godine)</i>	14,6	1,5	15,8	0,4	<0,01*
<i>EHI skor</i>	38,2	70,3	58,7	54,5	>0,05
<i>SMFQ</i>	13,4	6,6	5,6	3,7	<0,01*
<i>SCARED</i>	38,4	14,8	22,7	9,3	<0,01*
<i>Dužina trajanja bolesti (meseći)</i>	23,7	20,5	/	/	/
<i>Dužina terapije antidepresivima (nedelje)</i>	14	1 - 48	/	/	/
	<i>broj ispitanika</i>	<i>%</i>	<i>broj ispitanika</i>	<i>%</i>	<i>p</i>
<i>Ukupan broj ispitanika</i>	31	100	31	100	/
<i>Terapija antidepresivima</i>	14	45,2	/	/	/
<i>Levoruki ispitanici</i>	6	19,4	4	12,9	>0,05
<i>Ispitanici muškog pola</i>	5	16,1	12	38,7	>0,05

EHI skor – *Edinburgh Handedness Inventory* skor (Dragović, 2004; Milenković & Dragović, 2013; Oldfield, 1971); SMFQ - *Short Mood and Feelings Questionnaire* (Thabrew, Stasiak, Bavin, Frampton & Merry, 2018); SCARED - *Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders* (Arab, El Keshky & Hadwin, 2016) - ; * - prisustvo statistički značajne razlike ($p < 0.05$); / - nije primenjivo.

Tabela 11b. Karakteristike ispitanika sa PedMDD u odnosu na terapiju antidepresivima

<i>Karakteristike</i>	PedMDD SA th		PedMDD BEZ th		<i>p</i>
	<i>srednja vrednost</i>	<i>SD</i>	<i>srednja vrednost</i>	<i>SD</i>	
<i>Ukupan broj ispitanika</i>	14	/	17	/	/
<i>Uzrast (godine)</i>	14,3	1,7	14,8	1,4	>0,05
<i>EHI skor</i>	32,5	78,8	48,1	60	>0,05
<i>SMFQ</i>	12,5	5,9	14,2	7,3	>0,05
<i>SCARED</i>	35,7	14,8	40,9	14,7	>0,05
<i>Dužina trajanja bolesti (meseći)</i>	27,8	22,1	20,4	19,2	>0,05
<i>Dužina terapije antidepresivima (nedelje)</i>	14	1 – 48	/	/	/

EHI skor – Edinburgh Handedness Inventory skor (Dragović, 2004; Milenković & Dragović, 2013; Oldfield, 1971); SMFQ - Short Mood and Feelings Questionnaire (Thabrew, Stasiak, Bavin, Frampton & Merry, 2018); SCARED - Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (Arab, El Keshky & Hadwin, 2016); * - prisustvo statistički značajne razlike ($p < 0.05$); / - nije primenjivo.

Rezultati

Karakteristike ispitanika

Kako je prikazano u Tabeli 11a, ispitanici sa PedMDD razlikovali su se od zdravih kontrola u pogledu: uzrasta – $14,6 \pm 1,5$: $15,8 \pm 0,4$ ($p < 0,01$); vrednosti SMFQ upitnika – $13,4 \pm 6,6$: $5,6 \pm 3,7$ ($p < 0,01$) i vrednosti SCARED upitnika – $38,4 \pm 14,8$: $22,7 \pm 9,3$ ($p < 0,01$). Nije bilo razlike između ispitivanih grupa gledajući EHI skor, pol ili procenat levorukih ispitanika. Gledajući Tabelu 11b, možemo primetiti da se ispitanici sa PedMDD koji su bili na terapiji antidepresivima (PedMDD SA th) nisu razlikovali od ispitanika sa PedMDD bez terapije antidepresivima (PedMDD BEZ th) u pogledu: uzrasta, dužine trajanja bolesti u mesecima, EHI skora, vrednosti SMFQ i SCARED upitnika.

Kinematički parametri

Zadatak sa podebljavanjem polukrugova

U zadatku sa podebljavanjem polukrugova, gledajući sve poteze u vazduhu (*in-air*), ispitanici sa PedMDD pravili su poteze većom brzinom u vertikalnom pravcu (V_y) u odnosu na zdrave kontrole: $9,86 \pm 10,15$: $6,82 \pm 7,35$ (mm/s; $p = 0,028$). Ispitanici sa PedMDD su u odnosu na zdrave kontrole pravili poteze koji su bili manje: brzine u horizontalnom pravcu (V_x) – $0,45 \pm 3,35$: $1,92 \pm 3,09$ (mm/s, $p = 0,015$); ubrzanja u horizontalnom pravcu (A_x) - $3,45 \pm 22,04$: $11,62 \pm 22,12$ (mm/s²; $p = 0,024$); tangencijalnog ubrzanja (A_z) - $789,8 \pm 789,6$: $2711,6 \pm 994,3$ (mm/s²; $p = 0,004$); trzaja u horizontalnom pravcu (J_x) – 211865 ± 210917 : 696281 ± 222026 (mm/s³; $p = 0,008$) i tangencijalnog trzaja (J_z) – 38499 ± 38527 : 127682 ± 47983 (mm/s³; $p = 0,004$). U odnosu na terapiju u grupi ispitanika sa depresijom, ispitanici sa PedMDD sa terapijom antidepresivima su u odnosu na ispitanike sa PedMDD terapije antidepresivima pravili poteze koji su bili: manjeg ubrzanja u vertikalnom pravcu (A_y) – $10,51 \pm 102,61$: $19,5 \pm 147,8$ (mm/s²; $p = 0,005$) ali većeg trzaja u vertikalnom pravcu (J_y) – $149,8 \pm 625$: $142,2 \pm 676,6$ (mm/s³; $p = 0,015$). Najznačajniji rezultati grafički su prikazani u figuri 20.

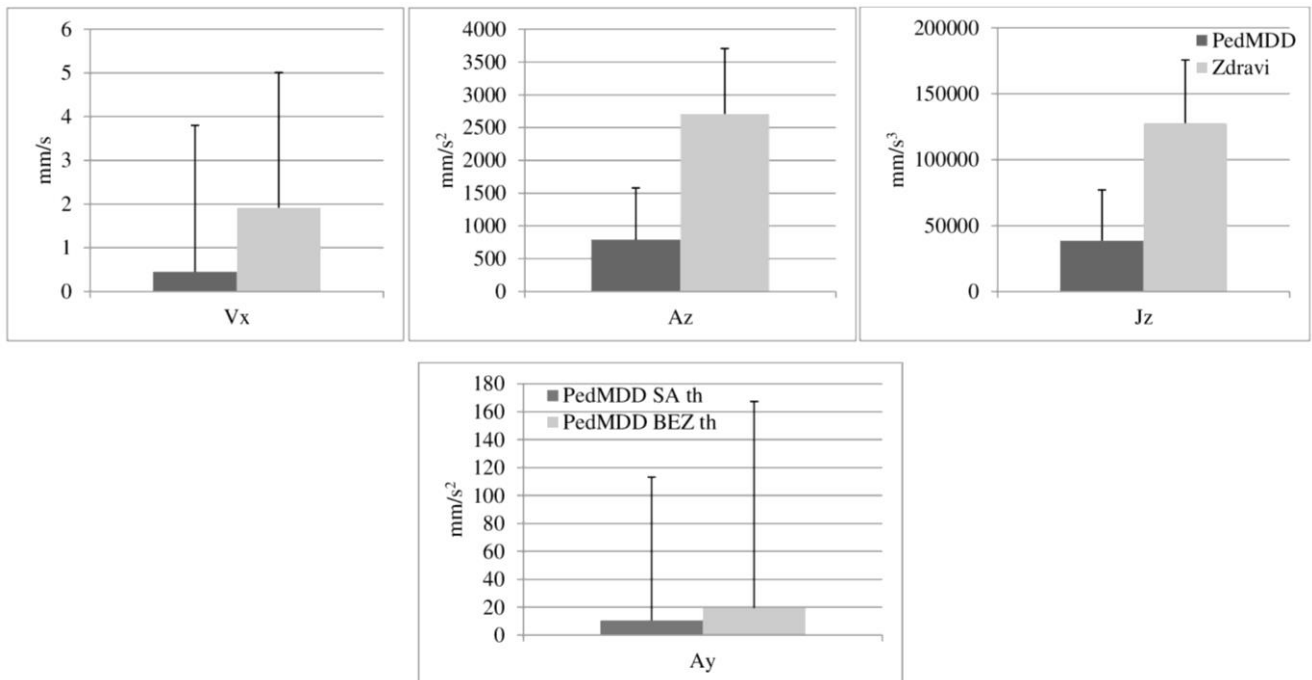


Figura 20. Grafički prikaz vrednosti kinematičkih parametara u zadatku sa podebljavanjem polukrugova, računatih za poteze u vazuhu prilikom poređenja ispitanika sa PedMDD i zdravih kontrola – gornji red i ispitanika sa PedMDD sa terapijom antidepresivima i bez terapije antidepresivima – donji red. Vx – brzina u horizontalnom pravcu, Az – tangencijalno ubrzanje, Ay – ubrzanje u vertikalnom pravcu, Jz – tangencijalni trzaj, PedMDD – depresija major kod dece i adolescenata, SA th – sa terapijom antidepresivima, BEZ th – bez terapije antidepresivima.

Analizirajući poteze na podlozi (*on-surface*) prilikom podebljavanja svih polukrugova ispitanici sa PedMDD su u odnosu na zdrave kontrole pravili poteze većim: pritiskom na podlogu (P) – $0,21 \pm 0,05 : 0,18 \pm 0,04$ (N/mm²; p = 0,007); brzinom u vertikalnom pravcu (Vy) - $15,24 \pm 7,99 : 10,89 \pm 10,93$ (mm/s; p = 0,024); tangencijalnom brzinom (Vz) – $1,06 \pm 0,75 : 0,91 \pm 3,68$ (mm/s; p = 0,049). Takođe, ispitanici sa PedMDD su u odnosu na zdrave kontrole pravili poteze koji su bili manjeg: ubrzanja u horizontalnom pravcu (Ax) - $33,9 \pm 16,78 : 40,2 \pm 16,22$ (mm/s²; p = 0,036); ubrzanja u vertikalnom pravcu (Ay) - $223,2 \pm 113,2 : 265,4 \pm 110,6$ (mm/s²; p = 0,032); trzaja u horizontalnom pravcu (Jx) – $1515,7 \pm 661,4 : 1828,8 \pm 722,3$ (mm/s³; p = 0,04) i trzaja u vertikalnom pravcu (Jy) – $1,74 \pm 22,98 : 9,26 \pm 19,27$ (mm/s³; p = 0,014). U odnosu na terapiju u grupi ispitanika sa depresijom, ispitanici sa PedMDD sa terapijom antidepresivima su u odnosu na ispitanike sa PedMDD bez terapije antidepresivima pravili poteze koji su bili manjeg: ubrzanja u vertikalnom pravcu (Ay) - $2,48 \pm 6,8 : 3,48 \pm 6,68$ (mm/s²; p = 0,036); tangencijalnog ubrzanja (Az) - $0,67 \pm 0,06 : 0,78 \pm 0,13$ (mm/s²; p = 0,005); trzaja u horizontalnom pravcu (Jx) - $7735,8 \pm 2749,6 : 11162,4 \pm 6244,6$ (mm/s³; p = 0,044) i tangencijalnog trzaja (Jz) - $0,66 \pm 0,05 : 0,76 \pm 0,09$ (mm/s³; p = 0,001). Najznačajniji rezultati grafički su prikazani u figuri 21.

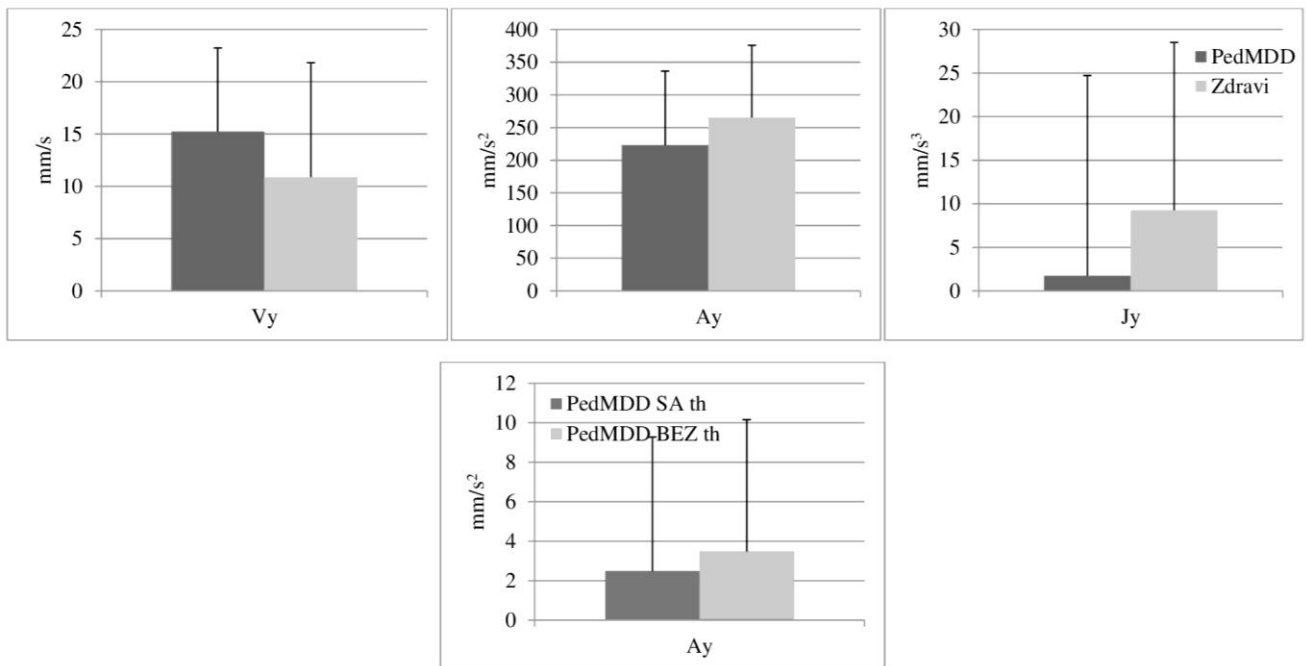


Figura 21. Grafički prikaz vrednosti kinematičkih parametara u zadatku sa podebljavanjem polukrugova, računatih za poteze na podlozi prilikom poređenja ispitanika sa PedMDD i zdravih kontrola – gornji red i ispitanika sa PedMDD sa terapijom antidepresivima i bez terapije antidepresivima – donji red. V_y – brzina u vertikalnom pravcu, A_y – ubrzanje u vertikalnom pravcu, J_y – trzaj u vertikalnom pravcu, PedMDD – depresija major kod dece i adolescenata, SA th – sa terapijom antidepresivima, BEZ th – bez terapije antidepresivima.

Gledajući odnos vremena koje je vrh olovke proveo na podlozi u odnosu na vreme provedeno u vazduhu (*on-surface/in-air time ratio*), ispitanici sa PedMDD su imali manji ovaj odnosu u poređenju sa zdravim kontrolama što znači da su manje vremena provodili olovkom na podlozi: $5,38 \pm 2,7$: $5,83 \pm 2,31$. Ipak, ova razlika nije bila statistički značajna ($p = 0,51$). Ispitanici sa PedMDD sa terapijom antidepresivima su u odnosu na ispitanike sa PedMDD bez terapije antidepresivima provodili manje vremena vrhom olovke na podlozi (odnos vremena je bio manji iako bez statistički značajne razlike, $p = 0,4$): $4,95 \pm 1,96$: $5,74 \pm 3,2$.

Zadatak sa podebljavanjem figura

Gledajući sve poteze koje su ispitanici pravili u vazduhu (*in-air*) prilikom podebljavanja figura (sve tri figure zajedno), ispitanici sa PedMDD su u odnosu na zdrave kontrole pravili poteze koji su imali manje vrednosti sledećih parametara: srednje brzine poteza (SS) – $44,36 \pm 30,75$: $54,09 \pm 28,89$ (mm/s, $p = 0,035$); brzine u horizontalnom pravcu (V_x) - $8,35 \pm 9,4$: $12,6 \pm 15,2$ (mm/s, $p = 0,042$); tangencijalne brzine (V_z) – $44,78 \pm 31,03$: $54,63 \pm 29,18$ (mm/s, $p = 0,035$); ubrzanja u horizontalnom pravcu (A_x) - $154,2 \pm 110,9$: $221,1 \pm 193,3$ (mm/s², $p = 0,002$); ubrzanja u vertikalnom pravcu (A_y) - $216,3 \pm 155,2$: $278,8 \pm 202,5$ (mm/s², $p = 0,033$); tangencijalnog ubrzanja (A_z) - 12355 ± 7340 : 15056 ± 8389 (mm/s², $p = 0,0007$); trzaja u horizontalnom pravcu (J_x) – 1578 ± 538 : 1922 ± 592 (mm/s³, $p = 0,009$); trzaja u vertikalnom pravcu (J_y) – 7822 ± 5263 : 9180 ± 5624 (mm/s³, $p = 0,025$); tangencijalnog trzaja (J_z) – 12355 ± 7340 : 15056 ± 8389 (mm/s³, $p = 0,007$). Ispitanici sa PedMDD su u odnosu na zdrave kontrole pravili poteze u vazduhu prilikom podebljavanja figura koji imali veće vrednosti broja promena u ubrzanju (NCA) – $28,01 \pm 16,27$: $24,21 \pm 12,3$ ($p = 0,05$). U odnosu na terapiju antidepresivima u grupi ispitanika sa depresijom, ispitanici sa PedMDD na terapiji antidepresivima su u odnosu na ispitanike sa PedMDD koji nisu bili na terapiji antidepresivima pravili poteze koji su bili manjeg vertikalnog ubrzanja (A_y) - $182,4 \pm 121,4$: $246,9 \pm 175,4$ (mm/s², $p = 0,045$). Najznačajniji rezultati grafički su prikazani u figuri 22.

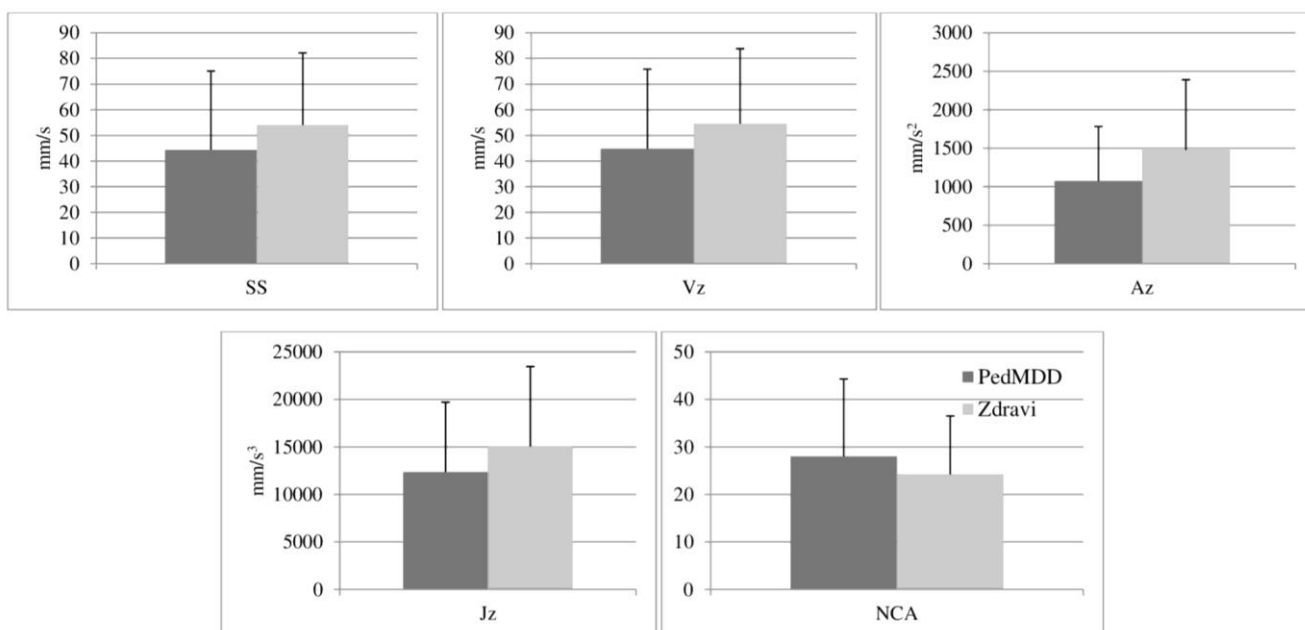


Figura 22. Grafički prikaz vrednosti kinematičkih parametara u zadatku sa podebljavanjem figura, računatih za poteze u vazuhu prilikom poređenja ispitanika sa PedMDD i zdravih kontrola. SS – srednja brzina poteza, Vz – tangencijalna brzina, Az – tangencijalno ubrzanje, NCA – broj promena u ubrzanju, Jz – tangencijalni trzaj, PedMDD – depresija major kod dece i adolescenata.

Gledajući poteze na podlozi (*on-surface*) prilikom podebljavanja sve tri figure, ispitanici sa PedMDD su u odnosu na zdrave kontrole pravili poteze koji su imali manje vrednosti sledećih parametara: dužine poteza (SL) – $121,02 \pm 4,01$: $124,64 \pm 3,36$ (mm, $p = 0,0004$); tangencijalne brzine (V) – $0,08 \pm 0,12$: $0,22 \pm 0,37$ (mm/s; $p = 0,043$); ubrzanja u horizontalnom pravcu (Ax) – $37,4 \pm 12,27$: $44,93 \pm 14,77$ (mm/s², $p = 0,028$); tangencijalnog ubrzanja (Az) - $79,46 \pm 31,75$: $90,42 \pm 24,62$ (mm/s², $p = 0,042$); trzaja u horizontalnom pravcu (Jx) – 1578 ± 538 : 1922 ± 592 (mm/s³, $p = 0,008$); trzaja u vertikalnom pravcu (Jy) – 1738 ± 786 : 1996 ± 708 (mm/s³, $p = 0,03$); tangencijalnog trzaja (Jz) - 3428 ± 1397 : 3949 ± 1063 (mm/s³, $p = 0,016$). U odnosu na terapiju antidepresivima u grupi ispitanika sa depresijom, ispitanici sa PedMDD na terapiji antidepresivima su u odnosu na ispitanike sa PedMDD koji nisu bili na terapiji antidepresivima pravili poteze koji su imali manje vrednosti sledećih parametara: brzine u vertikalnom pravcu (Vy) - $0,04 \pm 0,15$: $0,79 \pm 1,29$ (mm/s; $p = 0,023$); ubrzanja u vertikalnom pravcu (Ay) - $0,18 \pm 0,86$: $0,94 \pm 1,88$ (mm/s², $p = 0,039$); tangencijalnog ubrzanja (Az) - $0,69 \pm 0,05$: $0,75 \pm 0,06$ (mm/s², $p = 0,004$); tangencijalnog trzaja (Jz) - $0,68 \pm 0,06$: $0,74 \pm 0,05$ (mm/s³, $p = 0,005$). PedMDD na terapiji antidepresivima su u odnosu na ispitanike sa PedMDD koji nisu bili na terapiji antidepresivima pravili poteze koji su bili većeg pritiska na podlogu (P) – $0,022 \pm 0,009$: $0,015 \pm 0,009$ (N/mm², $p = 0,035$). Najznačajniji rezultati grafički su prikazani u figuri 23.

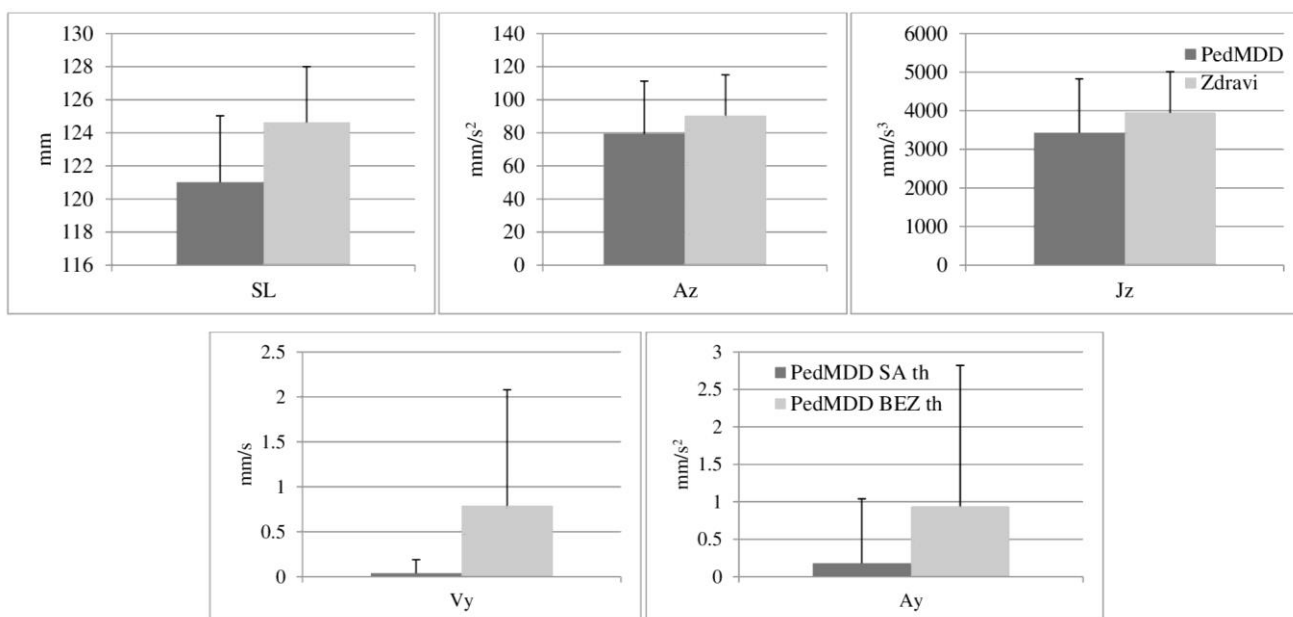


Figura 23. Grafički prikaz vrednosti kinematičkih parametara u zadatku sa podebljavanjem figura, računatih za poteze na podlozi prilikom poređenja ispitanika sa PedMDD i zdravih kontrola – gornji red i ispitanika sa PedMDD sa terapijom antidepresivima i bez terapije antidepresivima – donji red. SL – dužina pojedinačnog poteza, Az – tangencijalno ubrzanje, Jz – tangencijalni trzaj, Vy – brzina u vertikalnom pravcu, Ay – ubrzanje u vertikalnom pravcu, PedMDD – depresija major kod dece i adolescenata, SA th – sa terapijom antidepresivima, BEZ th – bez terapije antidepresivima.

Gledajući odnos vremena koje je vrh olovke provodio na podlozi u odnosu na vreme koje je vrh olovke provodio u vazduhu prilikom podebljavanja (on-surface/in-air time ratio), svi ispitanici sa PedMDD su u poređenju sa zdravim kontrolama imali manji odnos ova dva vremena iako razlika nije bila statistički značajna - $7,91 \pm 5,59 : 6,14 \pm 3,72$ ($p = 0,46$). Ispitanici sa PedMDD na terapiji antidepresivima su u odnosu na ispitanike sa PedMDD koji nisu bili na terapiji antidepresivima imali manji odnos ova dva vremena, tačnije provodili su manje vremena olovkom na podlozi prilikom pisanja - $7,09 \pm 5,75 : 8,59 \pm 5,54$ ($p = 0,28$; premda ova razlika nije bila statistički značajna).

Zadatak sa kontinuiranim pisanjem slova

Gledajući sve poteze u vazduhu (in-air) prilikom kontinuiranog pisanja malog pisanog latiničnog slova "l" za veliki i mali pravougaonik zajedno, ispitanici sa PedMDD su u odnosu na zdrave kontrole pravili poteze koji su imali manje vrednosti sledećih parametara: brzine u horizontalnom pravcu (Vx) - $1,61 \pm 2,4 : 3,18 \pm 2,64$ (mm/s, $p = 0,026$); tangencijalne brzine (Vz) – $0,95 \pm 1,34 : 1,49 \pm 1,41$ (mm/s, $p = 0,019$); ubrzanja u horizontalnom pravcu (Ax) - $163,4 \pm 134,4 : 294,1 \pm 226,7$ (mm/s², $p = 0,003$); tangencijalnog ubrzanja (Az) – $18,52 \pm 23,67 : 23,19 \pm 17,37$ (mm/s², $p = 0,041$); trzaja u horizontalnom pravcu (Jx) – (mm/s³, $p = 0,019$); tangencijalnog trzaja (Jz) – $916,4 \pm 980 : 1123,7 \pm 733,7$ (mm/s³, $p = 0,043$). Sa druge strane, nije bilo razlika u kinematičkim parametrima između ispitanika sa PedMDD sa terapijom antidepresivima i ispitanika sa PedMDD bez terapije antidepresivima. Najznačajniji rezultati grafički su prikazani u figuri 24.

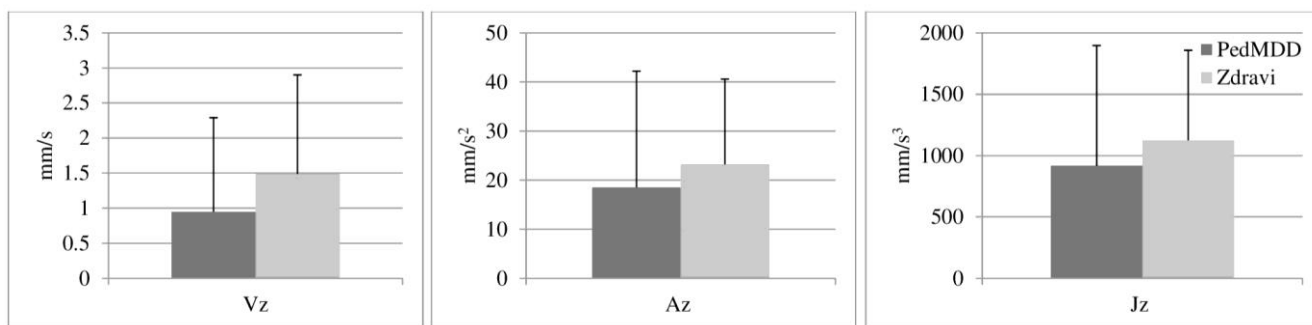


Figura 24. Grafički prikaz vrednosti kinematičkih parametara u zadatku sa kontinuiranim pisanjem slova “l” u dva pravougaonika, računatih za poteze u vazduhu za čitav zadatak, kod ispitanika sa PedMDD i zdravih kontrola. Vz – tangencijalna brzina, Az – tangencijalno ubrzanje, Jz – tangencijalni trzaj, PedMDD – depresija majror kod dece i adolescenata.

Gledajući poteze na podlozi za veliki pravougaonik (VP – *on-surface*) ispitanici sa PedMDD su u odnosu na zdrave kontrole pravili poteze koji su imali manje vrednosti sledećih parametara: tangencijalne brzine (Vz) – $1,54 \pm 2,01 : 3,19 \pm 3,46$ (mm/s, $p = 0,045$); tangencijalnog ubrzanja (Az) – $7,48 \pm 3,79 : 11,82 \pm 8,36$ (mm/s², $p = 0,028$); tangencijalnog trzaja (Jz) – $308,2 \pm 140 : 413,3 \pm 153,7$ (mm/s³, $p = 0,007$). Gledajući poteze na podlozi za mali pravougaonik (MP – *on-surface*) nije bilo razlika u pisanju između ispitanika sa PedMDD u odnosu na zdrave kontrole. U grupi ispitanika sa depresijom, u odnosu na terapiju, dobijeni su sledeći rezultati. Gledajući poteze na podlozi za veliki pravougaonik (VP – *on-surface*) ispitanici sa PedMDD sa terapijom antidepresivima su u odnosu na ispitanike sa PedMDD bez terapije antidepresivima pravili poteze koji su: bili kraćeg trajanja (ST) – $30,8 \pm 13,5 : 42,58 \pm 17,85$ (s, $p = 0,029$); manje dužine (SL) – $836 \pm 184 : 1050,1 \pm 253,8$ (mm, $p = 0,009$); sa manjim brojem promena u brzini (NCV) – $379,1 \pm 188,8 : 585,9 \pm 293,3$ ($p = 0,022$); manjim brojem promena u ubrzanju (NCA) – $806,6 \pm 390,9 : 1219,8 \pm 584$ ($p = 0,026$); većom brzinom u horizontalnom pravcu (Vx) – $5,71 \pm 2,11 : 4,12 \pm 1,93$ (mm/s, $p = 0,037$). Gledajući poteze na podlozi za mali pravougaonik (MP – *on-surface*) ispitanici sa PedMDD sa terapijom antidepresivima su u odnosu na ispitanike sa PedMDD bez terapije antidepresivima pravili poteze koji su bili manje dužine (SL) – $615,1 \pm 111 : 730,2 \pm 126,8$ (mm, $p = 0,026$). Najznačajniji rezultati grafički su prikazani u figurama 25 i 26.

Gledajući odnos vremena koje olovka provede na podlozi u odnosu na vreme provedeno u vazduhu (*on-surface/in-air time ratio*) ispitanici sa PedMDD su u odnosu na zdrave kontrole provodili više vremena na podlozi iako ova razlika nije bila statistički značajana – $52 \pm 112 : 50 \pm 97$ ($p = 0,62$). Ispitanici sa PedMDD sa terapijom antidepresivima su u odnosu na ispitanike sa PedMDD bez terapije antidepresivima imali manji ovaj odnos iako razlika nije bila statistički signifikantna – $44,7 \pm 93,6 : 57,7 \pm 127,6$ ($p = 0,39$).

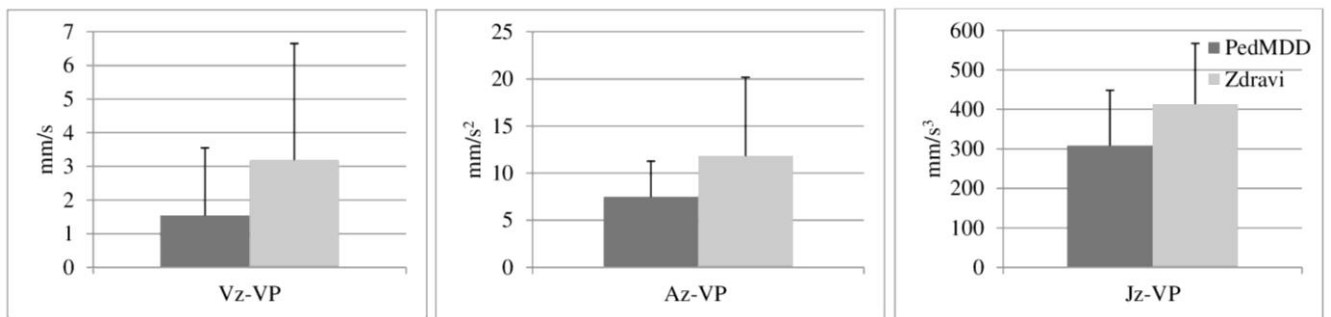


Figura 25. Grafički prikaz vrednosti kinematičkih parametara u zadatku sa kontinuiranim pisanjem slova “I” u dva pravougaonika, računatih za poteze na podlozi za čitav zadatak, kod ispitanika sa PedMDD i zdravih kontrola. Vz – tangencijalna brzina, Az – tangencijalno ubrzanje, Jz – tangencijalni trzaj, PedMDD – depresija major kod dece i adolescenata, VP – veliki pravougaonik, *MP – mali pravougaonik (prilikom pisanja u malom pravougaoniku nije bilo statistički značajnih razlika).

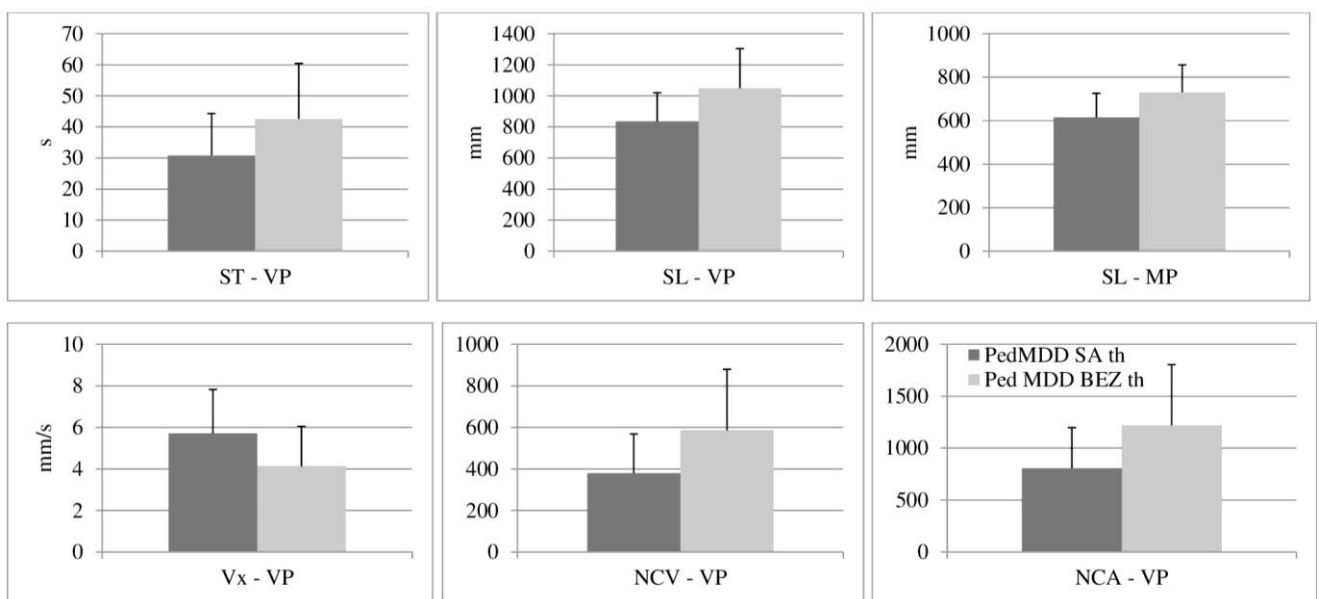


Figura 26. Grafički prikaz vrednosti kinematičkih parametara u zadatku sa kontinuiranim pisanjem slova “I” u dva pravougaonika, računatih za poteze na podlozi za čitav zadatak, kod ispitanika sa PedMDD sa terapijom antidepresivima i bez terapije antidepresivima. ST – vremensko trajanje poteza, SL – dužina poteza, Vx – brzina u horizontalnom pravcu, NCV – broj preman u brzini, NCA – broj promena u ubrzanju, PedMDD – depresija major kod dece i adolescenata, VP – veliki pravougaonik, MP – mali pravougaonik.

U ovom zadatku takođe je određivan broj pauza prilikom pisanja kao i broj prebačaja i podbačaja gornje i donje ivice prilikom pisanja u oba pravougaonika. Ne postoji razlika između grupa PedMDD i zdrave kontrole u pogledu broja pauza tokom pisanja, prebačaja ili podbačaja okvira pisanja ($p = 0,47$; $p = 0,18$ i $p = 1$ redom). Takođe, ne postoji razlika između grupa PedMDD sa terapijom antidepresivima i PedMDD bez terapije antidepresivima u pogledu broja pauza tokom pisanja, prebačaja ili podbačaja okvira pisanja ($p = 0,14$; $p = 0,42$ i $p = 0,45$ redom).

Motorna pravila

Motorna pravila analizirana su u zadacima sa podebljavanjem polukrugova i podebljavanjem figura.

Zadatak sa podebljavanjem polukrugova

U zadatku sa podebljavanjem polukrugova određivano je za svaki od polukrugova: početna tačka odakle se započinje podebljavanje (oslikava pravilo početne tačke) i pravac podebljavanja (oslikava pravilo progresije). Kombinacija prethodna dva definiše očekivani potez podebljavanja za svaki od polukrugova predviđen navedenim motornim pravilima (videti figuru 6; Khalid et al., 2010). Većina ispitanika koristila je očekivane poteze prilikom podebljavanja svakog od četiri polukruga. Nije bilo statistički značajnih razlika između ispitanika sa PedMDD i zdravih kontrola, kao ni između ispitanika sa PedMDD sa terapijom antidepresivima i ispitanika sa PedMDD bez terapije antidepresivima (videti tabelu 12).

Tabela 12. Upotreba očekivanih poteza predviđenih motornim pravilima u zadatku sa podebljavanjem polukrugova prilikom poređenja ispitanika sa PedMDD i zdravih kontrola kao i ispitanika sa PedMDD sa i bez terapije antidepresivima

<i>Polukrug</i>	PedMDD	Zdravi	<i>p</i>	PedMDD SA th	PedMDD BEZ th	<i>p</i>
	%	%		%	%	
<i>I</i>	71	74	1,0	64	76	0,69
<i>II</i>	90	90	1,0	93	88	1,0
<i>III</i>	87	71	0,21	93	82	0,61
<i>IV</i>	97	90	0,61	100	94	1,0

Rimski brojevi I-IV indikuju redosled polukrugova s leva na desno kako je prikazano na figuri 6; % - procenat ispitanika koji su koristili očekivani potez za podebljavanje polukrugova; PedMDD – depresija major kod dece i adolescenata; SA th – sa terapijom antidepresivima; BEZ th – bez terapije antidepresivima; * - prisutvo statistički značajne razlike.

Zadatak sa podebljavanjem figura

U ovom zadatku određivana su prethodno pomenuta motorna pravila za podebljavanje prvog (početnog) polukruga za svaku od tri figure (figura 6). Takođe, određivani su složeniji motorni principi za svaku od tri figure: fluentni (bez pravljenja pauza između podebljavanja polukrugova u jednoj figuri), semi – fluentni (bar dva polukruga u figuri su podebljana bez pauze između njih) i isprekidani princip (postoje pauze između podebljavanja svih polukrugova u jednoj figuri; figura 9). Nije bilo značajnih razlika između ispitanika sa PedMDD i zdravih kontrola, kao ni između ispitanika sa PedMDD sa terapijom antidepresivima i ispitanika sa PedMDD bez terapije antidepresivima u prethodno navedenim motornim pravilima i motornim principima. Najveći procenat ispitanika (od 42 do 71%) u svim poređenim grupama koristio je isprekidani motorni princip prilikom podebljavanja sve tri figure, istina, procenat ispitanika koji je koristio ovaj motorni princip bio je nešto niži u grupi ispitanika sa depresijom ali bez statistički značajne razlike (tabela 13). Takođe, primećeno je da je većina ispitanika u svim poređenim grupama upotrebljavala po dva preferirana polukruga kojima bi započeli podebljavanje svake od tri figure i to: I i II polukrug za figuru 1, I i IV polukrug za figuru 2 i II i III polukrug za figuru 3. Na spoju ovih preferiranih polukrugova nalazila se i početna tačka podebljavanja za svaku od figura (odgovara gornjem levom uglu svake od figura). Ovi rezultati se podudaraju sa rezultatima dobijenih prilikom poređenja levorukih i desnorukih ispitanika u grupi zdravih mladih ispitanika u prethodnoj etapi istraživanja kao i sa rezultatima dobijenim prilikom poređenja ispitanika sa PedMS i zdravih kontrola (videti figuru 11).

Tabela 13. Motorna pravila i principi korišćeni prilikom podebljavanja figura u grupi ispitanika sa PedMDD i zdravih kontrola kao i ispitanika sa PedMDD sa i bez terapije antidepresivima

		PedMDD	Zdravi	P	PedMDD	PedMDD	P	
		%	%		SA th	BEZ th		
Figura 1*	Početni polukrug u figuri	I	23	36	0,53	21	23	1,0
		II	68	61		72	65	
		III	3	0		0	6	
		IV	6	3		7	6	
	Početni polukrug podebljan prema motornim pravilima**	71	71	1,0	71	71	1,0	
	Motorni princip***	Fluentni	29	16	0,19	14	41	0,15
Semi-fluentni		23	13	36		12		
Isprekidani		48	71	50		47		
Figura 2*	Početni polukrug u figuri	I	65	68	1,0	64	65	1,0
		II	0	0		0	0	
		III	0	0		0	0	
		IV	35	32		36	35	
	Početni polukrug podebljan prema motornim pravilima **	68	77	0,57	71	64	0,7	
	Motorni princip***	Fluentni	39	16	0,13	29	47	0,64
Semi-fluentni		19	23	21		18		
Isprekidani		42	61	50		35		
Figura 3*	Početni polukrug u figuri	I	13	0	0,27	0	23	0,06
		II	42	45		36	47	
		III	35	42		57	18	
		IV	10	13		7	12	
	Početni polukrug podebljan prema motornim pravilima **	87	84	1,0	93	81	0,6	
	Motorni princip***	Fluentni	39	23	0,41	36	41	1,0
Semi-fluentni		13	16	14		12		
Isprekidani		48	61	50		47		

Rimski brojevi I-IV indikuju redosled polukrugova s leva na desno kako je prikazano na figuri 6;*- figure od 1 do 3 prikazane su u PRILOGU 2 i figuri 11; ** - za orijentaciju polukrugova i očekivane poteze prema motornim pravilima videti figuru 6; *** - motorni principi prikazani su u figuri 7; % - procenat ispitanika; PedMDD – depresija major kod dece i adolescenata; SA th – sa terapijom antidepresivima; BEZ th – bez terapije antidepresivima.

Diskusija

U poređenju sa zdravim kontrolama ispitanici sa PedMDD bili su nešto mlađi ($14,6 \pm 1,2$: $15,8 \pm 0,4$, $p < 0,01$). Iako statistički značajna, ova razlika sa aspekta kinematičke analize rukopisa nema značaja, s obzirom da se radi o ispitanicima starijim od 14-15 godina kod kojih je već završen proces maturacije rukopisa (Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). Prosečan uzrast od 14,6 godina uz prosečno trajanje bolesti od 2 godine viđeni u našoj grupi ispitanika sa PedMDD odgovaraju podacima iz literature gde je incidencija javljanja PedMDD najveća u adolescentnom periodu između 12 i 18 godina (Mullen, 2018). Većina ispitanika sa PedMDD imala je srednje tešku depresivnu epizodu sa pridruženim simptomima anksioznosti, što potvrđuju i visoki skorovi SMFQ i SCARED upitnika. Srednje vrednosti SMFQ upitnika bile su iznad 12 u grupi ispitanika sa PedMDD, što sa velikom verovatnoćom upućuje na depresivnu epizodu koja je trajala bar dve nedelje do trenutka popunjavanja upitnika (Thabrew, Stasiak, Bavin, Frampton & Merry, 2018). Ove vrednosti bile su statistički značajno niže u grupi zdravih kontrola i nisu upućivale na prisustvo depresivnih simptoma u ovoj grupi ispitanika. Srednje vrednosti SCARED upitnika bile su iznad 33 u grupi ispitanika sa PedMDD što sa velikom sigurnošću upućuje na prisustvo značajne anksioznosti najmanje tri meseca do trenutka popunjavanja upitnika (Arab, El Keshky & Hadwin, 2016). Srednje vrednosti ovog upitnika bile su statistički značajno niže u grupi zdravih kontrola i nisu upućivale na anksioznost u ovoj grupi ispitanika. Iako nije bilo statistički značajne razlike, srednje vrednosti za SMFQ i SCARED upitnike bile su 12% odnosno 13% niže u podgrupi ispitanika sa PedMDD SA th (sa terapijom antidepresivima) u odnosu na podgrupu ispitanika sa PedMDD BEZ th (bez terapije antidepresivima). Ovaj podatak govori u prilog malog, ali prisutnog povoljnog uticaja terapije antidepresivima na simptome depresije i anksioznosti kod naših ispitanika sa PedMDD, što je i prethodno pokazano u literaturi (Craske et al., 2017; Mullen, 2018; Otte et al., 2016; Thibaut, 2017).

Analizom kinematike pokreta pisanja prilikom podebljavanja polukrugova ispitanici sa PedMDD su u odnosu na zdrave kontrole pravili poteze i u vazuhu (*in-air*) i na podlozi (*on-surface*) koji su bili veće brzine, ali manjeg ubrzanja i trzaja. Takođe su ispitanici sa PedMDD u odnosu na zdrave kontrole pravili poteze na podlozi većim pritiskom. Navedeni rezultati su u potpunoj suprotnosti sa rezultatima dosadašnjih istraživanja kinematike rukopisa koja su pokazala da depresivni pacijenti pišu sporijim potezima i sa manjim pritiskom na podlogu (Mergl et al., 2007; Pier, Hulstijn & Sabbe, 2004; Rosenblum, Werner, Dekel, Gurevitz & Heinik, 2010; Sabbe, van Hoof, Hulstijn & Zitman, 1997; Tucha et al., 2002). Ove razlike u rezultatima mogu se objasniti na više načina. Prvo, sve pomenute studije analizirale su kinematiku rukopisa kod odraslih ispitanika, što može ukazivati na negativan uticaj dužeg trajanja bolesti (u proseku 3 godine; Tucha et al., 2002) ili starosti ispitanika (75 godina; Rosenblum, Werner, Dekel, Gurevitz & Heinik, 2010). Navedene razlike u karakteristikama ispitanika u smislu odraslog doba, dužeg trajanja bolesti ili starosti mogu objasniti pojavu znakova psihomotorne usporenosti u depresiji koji se odražavaju na kinematiku rukopisa kod odraslih ispitanika sa MDD (Mergl et al., 2007; Pier, Hulstijn & Sabbe, 2004; Rosenblum, Werner, Dekel, Gurevitz & Heinik, 2010; Sabbe, van Hoof, Hulstijn & Zitman, 1997; Tucha et al., 2002). Drugo, u navedenim ispitivanjima korišćena je drugačija metodologija, ispitanici su pisali ponavljano koncentrične krugove i/ili zadate rečenice, kopirali figure ili prepisivali niz slova (Mergl et al., 2007; Pier, Hulstijn & Sabbe, 2004; Rosenblum, Werner, Dekel, Gurevitz & Heinik, 2010; Sabbe, van Hoof, Hulstijn & Zitman, 1997; Tucha et al., 2002). Navedeni pisani zadaci zahtevaju pokrete pisanja koji se sastoje od više povezanih poteza za razliku od podebljavanja polukrugova svakog u jednom potezu kako je analizirano u našoj studiji. Dosadašnja istraživanja pokazala su da tip pisanog zadatka može veoma uticati na kinematiku rukopisa (Bisio et al., 2017; Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). Treće, izostanak znakova psihomotornog usporenja u pokretima pisanja kod ispitanika sa PedMDD može biti posledica koegzistirajuće anksioznosti. Ne postoje podaci u literaturi koji su se bavili istraživanjem uticaja anksioznosti na motoriku ili rukopis. Poredeći podgrupe ispitanika sa depresijom u odnosu na terapiju antidepresivima primećeno je da ispitanici sa PedMDD SA th podebljavaju polukrugove potezima na podlozi koji su manjeg ubrzanja

i trzaja u odnosu na ispitanike sa PedMDD BEZ th. Ovi rezultati govore u prilog poteza pisanja koji su fluentniji u podgrupi ispitanika sa terapijom antidepresivima (Mergl et al., 1999). Ovi rezultati mogu ići u prilog povoljnog uticaja antidepresivne terapije na finu motoriku i posledično na karakteristike rukopisa kod ispitanika sa PedMDD.

Analizom kinematike pokreta pisanja prilikom podebljavanja figura ispitanici sa PedMDD su u odnosu na zdrave kontrole pravili poteze koji su bili manje brzine, ubrzanja i trzaja kako u vazduhu tako i na podlozi. Takođe, ispitanici sa PedMDD su u odnosu na zdrave kontrole pravili poteze u vazduhu koji su imali veće vrednosti broja promena u ubrzanju dok je dužina poteza bila manja. Ovi rezultati pokazuju da su ispitanici sa depresijom u našem ispitivanju pisali sporije, manje automatizovano i kraćim potezima u odnosu na zdrave kontrole. Navedeni rezultati su u skladu sa podacima iz literature i ukazuju na prisustvo psihomotornog usporenja i degradacije automatizacije rukopisa kod ispitanika sa depresijom (Mergl et al., 2007; Pier, Hulstijn & Sabbe, 2004; Rosenblum, Werner, Dekel, Gurevitz & Heinik, 2010; Sabbe, van Hoof, Hulstijn & Zitman, 1997; Tucha et al., 2002). Narušenje fine motorike u vidu usporenja poteza pisanja koje je izostalo kod ispitanika sa PedMDD u prethodnom zadatku sa podebljavanjem polukrugova postaje evidentno u složenijem zadatku sa podebljavanjem figura. Ovo se može objasniti činjenicom da je za izradu zadatka sa podebljavanjem figura potreban veći kognitivni napor u poređenju sa podebljavanjem polukrugova. Sa većim kognitivnim naporom dolazi do izražaja usporenost kognitivnih procesa koja se viđa kod ispitanika sa depresijom i reperkutuje se i na motoriku (Bennabi, Vandel, Papaxanthis, Pozzo & Haffen, 2013). Usporenje kognitivnih i motornih procesa se kod naših ispitanika manifestovalo narušenjem fine motorike u vidu sporijih i kraćih poteza pisanja, ali i sniženjem automatizacije rukopisa kao mere njegove zrelosti. Poredeći podgrupe ispitanika sa depresijom u odnosu na terapiju antidepresivima primećeno je da ispitanici sa PedMDD SA th podebljavaju figure potezima na podlozi i u vazduhu koji su manjeg ubrzanja i trzaja u odnosu na ispitanike sa PedMDD BEZ th. Takođe su ispitanici sa sa PedMDD SA th podebljavali figure potezima na podlozi koji su bili većeg pritiska ali manje brzine u odnosu na ispitanike sa PedMDD BEZ th. Manja vrednost ubrzanja i trzaja uz veću vrednost pritiska na podlogu ide u prilog fluentnijih poteza pisanja kod onih ispitanika sa depresijom koji su bili na terapiji antidepresivima. Ovi rezultati su u skladu sa nekim ranijim nalazima (Tucha et al., 2002). Sa druge strane, ispitanici sa depresijom koji su bili na terapiji antidepresivima pravili su sporije poteze u odnosu na ispitanike bez terapije antidepresivima. Ovo može biti posledica ili negativnog uticaja terapije antidepresivima na brzinu pokreta pisanja ili izostanak efekta na znake psihomotorne usporenosti u depresiji što je pokazano i u ranijim studijama koje su ispitivale uticaj terapije antidepresivima u MDD na kinematiku rukopisa kod odraslih ispitanika (Mergl et al., 2007; Tucha et al., 2002).

Analizom kinematike pokreta pisanja prilikom kontinuiranog pisanja malog pisanog latiničnog slova "1" u pravougaonikima dimenzija 40 x 160 mm (veliki pravougaonik – VP) i 9 x 160 mm (mali pravougaonik – MP) ispitanici sa PedMDD su u odnosu na zdrave kontrole pisali potezima koji su bili manje brzine, ubrzanja i trzaja kako za poteze u vazduhu tako i za poteze na podlozi u velikom pravougaoniku. Ovi rezultati ukazuju na poteze koji su bili sporiji, ali nešto fluentniji (manjeg trzaja) što može ukazivati na psihomotorno usporenje i narušenje fine motorike kod ispitanika sa depresijom u poređenju sa zdravim kontrolama. Slično je pokazano kod odraslih ispitanika sa MDD u ranijim istraživanjima (Mergl et al., 2007; Pier, Hulstijn & Sabbe, 2004; Rosenblum, Werner, Dekel, Gurevitz & Heinik, 2010; Sabbe, van Hoof, Hulstijn & Zitman, 1997; Tucha et al., 2002). Poredeći podgrupe ispitanika sa depresijom u odnosu na terapiju antidepresivima primećeno je da su ispitanici sa PedMDD SA th u odnosu na ispitanike sa PedMDD BEZ th pisali slova potezima kraćeg trajanja, koji su bili manje dužine, veće brzine i manjih vrednosti broja promena u brzini i ubrzanju i to samo u velikom pravougaoniku. Ovi rezultati ukazuju da su ispitanici sa terapijom antidepresivima pisali slova brže, potezima koji su kraćeg trajanja i bolje automatizovanosti. Slično je pokazano i u literaturi (Mergl et al., 2007; Tucha et al., 2002) i može ukazivati na povoljan uticaj antidepresivne terapije na znake psihomotorne usporenosti kod pacijenata

sa depresijom. Prilikom pisanja u malom pravougaoniku izuzev kraćih poteza kojima su pisali ispitanici sa PedMDD SA th u odnosu na ispitanike sa PedMDD BEZ th nije bilo drugih razlika u kinematici. Prisustvo razlika u kinematici rukopisa između podgrupa ispitanika sa depresijom prilikom pisanja u velikom pravougaoniku a praktično izostanak razlika u kinematici rukopisa prilikom pisanja u malom pravougaoniku može se objasniti izvesnim stepenom disfunkcije u bazalnim ganglijama koje deli sličnosti sa disfunkcijom viđenom u Parkinsonovoj bolesti i vodi usporenosti motorike pa i pokreta pisanja (Bennabi, Vandell, Papaxanthis, Pozzo & Haffen, 2013). Kao i u Parkinsonovoj bolesti, narušenost fine motorike i rukopisa posebno dolazi do izražaja prilikom pisanja u većim okvirima. Ispitanici sa Parkinsonovom bolešću imaju takozvanu mikrografiju - „sitan i zgusnut rukopis“ (Drotar et al., 2014; 2016). Ova zapažanja mogu se objasniti kinematičkom teorijom brzih pokreta pisanja gde je za pisanje iste grafeme (slova) u većim dimenzijama potrebno kompenzatorno povećanje brzine i dužine svakog od poteza jer se njihov broj i prostorni odnos praktično ne menjaju bez obzira na dimenzije slova (Plamondon 1995a, 1995b; Laniel, Faci, Plamondon, Beauchamp & Gauthier, 2019; Van Galen, 1991). S obzirom na prisustvo psihomotorne usporenosti koja se reperkutuje i na rukopis, ispitanici sa depresijom stoga imaju poteškoće prilikom pisanja većih slova jer ne uspevaju da nadomeste zahtevano povećanje u dužini i brzini pojedinačnih poteza pisanja (visina slova od 40 mm u odnosu na visinu slova od 9 mm u uslovima našeg testiranja). To je pokazano delom i u našim rezultatima.

Takođe, u našim rezultatima primećeno je da znaci narušenosti fine motorike koji su moguće posledica psihomotorne usporenosti kod ispitanika sa depresijom i reperkutuju se na kinematiku rukopisa postaju evidentniji sa povećanjem složenosti pisanog zadatka. Ovo zapažanje evidentirano je i u ranijim istraživanjima kinematike rukopisa u depresiji (Sabbe, van Hoof, Hulstijn & Zitman, 1997).

Analiza motornih pravila prilikom podebljavanja polukrugova pokazala je da ne postoje razlike između PedMDD i zdravih kontrola kao niti između podgrupa PedMDD SA th i PedMDD BEZ th. Većina ispitanika u svim ispitivanim grupama koristila je očekivane poteze za podebljavanje polukrugova, u skladu sa motornim pravilima i ranijim istraživanjima (Khalid et al., 2010). U složenijim zadacima poput podebljavanja figura, ova motorna pravila bila su takođe očuvana, što se ogledalo u korišćenju očekivanog poteza za podebljavanje prvog (početnog) polukruga u svakoj figuri. Na osnovu odabira početnog polukruga za podebljavanje figura i činjenice da je većina polukrugova podebljavana u skladu sa motornim pravilima i u samim figurama, zaključeno je da je početna tačka podebljavanja za svaku od figura gornji levi ugao (kako je prikazano na figuri 11) u svim ispitivanim grupama. Ovo odgovara podacima iz literature (Goodnow & Levine, 1973; Khalid et al., 2010; Ninio & Lieblich, 1976; Simner, 1981). Većina ispitanika koristila je isprekidani motorni princip prilikom podebljavanja sve tri figure u svim ispitivanim podgrupama, bez razlika između grupa. Navedeni rezultati se gotovo u potpunosti podudaraju sa rezultatima ispitivanja motornih pravila u prethodnoj etapi istraživanja kada su poređeni levoruki i desnoruki ispitanici, kao i prilikom analize motornih pravila u grupi ispitanika sa PedMS i zdravih kontrola. Iz navedenog se može zaključiti da nije bilo odstupanja od motornih pravila i principa kako u grupi ispitanika sa PedMDD tako i u grupi zdravih kontrola. Ovi rezultati upućuju da ne postoji narušenje viših kortikalnih centara zaduženih za egzekuciju i praksiju rukopisa u ispitivanim grupama (Khalid et al., 2010; Palmis, Danna, Velay & Longcamp, 2017). Izostanak narušenja motornih pravila u grupi ispitanika sa PedMDD može se objasniti činjenicom da se radi o ranoj fazi bolesti i eventualno lakšoj formi bolesti koja ne daje sliku težih kognitivnih narušenja ili čak “pseudodemencije” koja se viđa kod odraslih (Sáez-Fonseca, Lee & Walker, 2007) i koja bi vodila narušenju viših kognitivnih procesa zaduženih za rukopis i time potencijalno narušila motorna pravila. Sa druge strane, do sada nisu ispitivana motorna pravila u rukopisu kod odraslih pacijenata sa MDD u poređenju sa zdravim kontrolama, tako da je nepoznat uticaj navedenih faktora u starijoj populaciji.

ZAKLJUČAK

Istraživanje je originalno i sprovedeno je kao multidisciplinarna saradnja lekara (specijalista neuropsihijatrije, specijalista dečje i adolescentne psihijatrije, specijalista kliničke farmakologije, specijalizanata dečje neurologije), inženjera elektrotehnike (uže naučne oblasti biomedicinsko inženjerstvo) i statističara. Zadovoljen je polazni cilj istraživanja i prva radna hipoteza da je kinematička analiza rukopisa objektivan i senzitivan metod kojim se mogu kvantifikovati subklinička narušenja motorike u multiploj sklerozi sa početkom u dečjem i adolescentnom periodu, nedostatku pažnje sa hiperaktivnošću i depresiji major kod dece i adolescenata a koja se ne mogu dokumentovati standardnim kliničkim pregledima, skalama niti upitnicima i važan su pokazatelj uticaja bolesti na organizam. Takođe su zadovoljene i polazne hipoteze da se: primenom kinematičke analize rukopisa može detektovati povoljan uticaj farmakoterapije u navedenim entitetima; da ruka kojom se piše nema signifikantnog uticaja na kinematiku rukopisa; da se vrednosti kliničkih skala, testova i upitnika mogu uporediti sa vrednostima kinematičkih parametara.

Ispitanici sa ADHD pišu automatizovanijim potezima koji su fluentniji u uslovima bez vizuelne kontrole u poređenju sa zdravim kontrolama. Ova razlika se održava i sa ponavljanjem zadatka ali pokazuje izvesnu dinamiku. Navedeni rezultati moguća su posledica narušenosti fine motorne kontrole, pažnje i sistema za nadzor greške u motoričkim zadacima u ADHD. Terapija metilfenidatom modifikuje finu motoriku kod ispitanika sa ADHD čineći da njihovi pokreti pisanja pokazuju bolji („uzrasno zreliji“) kinematički profil u odnosu na one ispitanike sa ADHD koji su bez terapije metilfenidatom. Prethodno navedeno odnosi se na pisanje jednostavnih zadataka kao što je podebljavanje polukrugova. U složenijim zadacima kao što su precrtavanje trougla ili prepisivanje slova, razlike između ispitanika sa ADHD i zdravih kontrola postoje ali nisu konzistentne sa ponavljanjem zadatka. Gledajući motorna pravila kao kognitivne strategije u rešavanju motornih zadataka kao što je podebljavanje polukrugova, i ispitanici sa ADHD i zdrave kontrole „pridržavali“ su se ovih pravila. Takođe, upotreba ovih motornih pravila povećavala se sa ponavljanjem zadataka. Nalaz može ići u prilog očuvanim kognitivnim procesima „višeg nivoa“ u ADHD zaduženim za egzekuciju rukopisa kao složene motorne radnje. Navedeni rezultati istraživanja potvrđuju polaznu pretpostavku da je rukopis u ADHD izmenjen u odnosu na zdrave kontrole na terenu narušenja fine motorike, pažnje i sistema za nadzor greške u finoj motorici kao i da terapija metilfenidatom ima uticija na ove varijable. Nije pokazano odstupanje od motornih pravila.

Dominantna ruka neznatno utiče na rukopis kod zdravih, mladih ispitanika kod kojih je završen proces maturacije rukopisa kao veštine. Utiče delom na kinematiku rukopisa, ali ne i na motorna pravila. Pokazano je da levoruki ispitanici, kao i desnoruki ispitanici, koriste iste kognitivne strategije viđene kroz motorna pravila i principe što znači da koriste predvidive, energetske isplative i komforne pokrete rukom i prstima prilikom podebljavanja polokrugova i figura. Kinematički gledano, pokreti pisanja levorukih su manje fluentni i precizni, sporiji prilikom podebljavanja, ali brži prilikom pisanja slova u odnosu na desnoruke ispitanike. Ove razlike posledica su „perifernih“ činilaca biomehaničke prirode koji se nameću levorukim ispitanicima koji pišu sa leva na desno i pri tome koriste manje efikasne mehaničke pokrete rukom i prstima. Razlike nisu posledica „centralnih“ činilaca poput strane mozga gde su locirani centri za pisanje dominantnom rukom. U budućim istraživanjima ovog tipa, dominantna ruka se može posmatrati kao faktor od minornog značaja za karakteristike rukopisa. Navedeni rezultati istraživanja potvrđuju polaznu pretpostavku da dominantnost ruke nema značajnijeg uticaja na karakteristike rukopisa kod mladih i zdravih ispitanika nakon završenog procesa maturacije rukopisa kao veštine.

Ispitanici sa PedMS u odnosu na zdrave kontrole, generalno uzevši, pišu potezima koji su kraći, dužeg trajanja, sporiji, manje automatizovani, pri tome provodeći više vremena olovkom u vazuhu. Kinematički gledano, rukopis je narušen u PedMS kao posledica narušenosti fine motorike koje je posledica subkliničkog neurološkog oštećenja, ali i mogućeg početnog kognitivnog narušenja. Ustanovljeno je da imunomodulatorna terapija može imati izvestan povoljan uticaj na kinematiku

rukopisa koji se ogleda u dužim, bržim potezima pisanja većeg pritiska na podlogu kod ispitanika sa PedMS sa IMT u odnosu na ispitanike sa PedMS bez IMT. Ove razlike moguća su posledica očuvanije fine motorike kod ispitanika sa PedMS koji su dobijali ovu terapiju u poređenju sa ispitanicima sa PedMS koji nisu bili na imunomodulatornoj terapiji. Sa druge strane, primećeno je da dužina trajanja bolesti ima negativan uticaj na karakteristike rukopisa u smislu deterioracije automatizacije rukopisa koja može predstavljati korelat kognitivne deterioracije kao posledica neurodegenerativnog procesa koji je u patofiziološkoj osnovi multiple skleroze sa početkom u detinjstvu i adolescenciji. Kako je pokazano u rezultatima, EDSS skor bio je nizak u grupi ispitanika sa PedMS uz izostanak zahvaćenosti ruke kojom se piše. Ovo ukazuje na minimalni neurološki deficit u ispitivanoj grupi. Takođe, ni dužina trajanja bolesti niti izostanak imunomodulatorne terapije nisu statistički značajno uticali na vrednosti EDSS skora, ali su se sve prethodno navedene varijable ipak značajno negativno odrazile na kinematiku rukopisa u PedMS u poređenju sa zdravim kontrolama i kod ispitanika sa PedMS bez IMT u poređenju sa ispitanicima sa PedMS sa IMT. Ovi rezultati potvrđuju polazne pretpostavke da je kinematička analiza rukopisa objektivna i senzitivna metoda za detekciju subkliničkog narušenja fine motorike i narušenja rukopisa u multiploj sklerozi dečjeg i adolescentnog doba kao i da postoji uticaj imunomodulatorne terapije na motoriku i rukopis. Pokazano je da kliničke karakteristike poput dužine trajanja bolesti takođe imaju uticaj na kinematiku rukopisa, dok prisustvo niskog EDSS skora ne isključuje postojanje narušenja fine motorike ili prisustvo početne kognitivne deterioracije. Nije pokazano odstupanje od motornih pravila u grupi ispitanika sa PedMS niti u grupi zdravih kontrola.

Ispitanici sa PedMDD u složenijim pisanim zadacima poput podebljavanja figura ili kontinuiranog pisanja slova u uslovima velikog pravougaonika (visine 40 mm) pokazuju jasne znake narušenosti kinematike rukopisa u vidu poteza pisanja koji su sporiji, manje dužine, ali dužeg vremenskog trajanja i manje automatizovanosti u poređenju sa zdravim kontrolama. Navedene razlike u kinematici ukazuju na potencijalnu narušenost procesa “nižeg i višeg nivoa” zaduženih za izvršenje rukopisa kao složene veštine. Ove poteškoće mogu se objasniti psihomotornom usporenošću koja se viđa kod ispitanika sa depresijom i do sada su bile dokumentovane u studijama sa analizom rukopisa kod odraslih ispitanika, a po prvi put u ovoj studiji kod ispitanika sa depresijom major sa koegzistirajućom anksioznošću i početkom u dečjem i adolescentnom periodu. Takođe je pokazan izvestan povoljan uticaj farmakoterapije antidepresivima na znake psihomotorne usporenosti kod dece sa depresijom u vidu fluentnijih poteza veće brzine i bolje automatizovanosti kod onih ispitanika koji su bili na terapiji antidepresivima. Ispitivanje je pokazalo da sa porastom složenosti pisanog zadatka razlike u kinematici rukopisa između ispitivanih grupa postaju evidentnije. To se može objasniti time da psihomotorna usporenost u depresiji pokazuje svoj negativni uticaj na finu motoriku i rukopis sa povećanjem kognitivnih napora koji se nameću pred ispitanike sa depresijom prilikom izrade pisanih zadataka. Ovi rezultati potvrđuju polazne pretpostavke da je kinematička analiza rukopisa objektivna i senzitivna metoda za detekciju subkliničkog narušenja fine motorike i narušenja rukopisa u depresiji major kod dece i adolescenata, kao i da postoji izvestan povoljan uticaj terapije antidepresivima na motoriku i rukopis. Nije pokazano odstupanje od motornih pravila u grupi ispitanika sa PedMDD niti u grupi zdravih kontrola.

Naučni doprinos ovog istraživanja je i početak validacije kinematičke analize rukopisa u jednom multidisciplinarnom pristupu kao objektivnog, neinvazivnog, za dečju populaciju pogodnog dopunskog kliničkog metoda koji se može koristiti u praćenju bolesti i proceni uticaja farmakoterapije. Takođe, značaj ovog istraživanja jeste i taj što pokazuje objektivnost i senzitivnost ove metode u istraživanju populacije dece kako sa neurološkim tako i sa psihijatrijskim i neurorazvojnim poremećajima ali i zdrave dece i omladine.

Buduće istraživanje u ovoj oblasti oslonilo bi se na primenu jednostavnijeg algoritma za testiranje rukopisa koji bi se mogao prilagoditi aplikaciji za android telefone i tablete. Na taj način bi bilo moguće prospektivno ambulatno pratiti (u bolničkim i u kućnim uslovima) tok bolesti i uticaj terapije kroz karakteristike rukopisa. Takođe bi bilo jednostavnije testirati hospitalizovane pacijente,

pogotovo one koji su vezani za postelju, upotrebom android telefona ili tableta malih dimenzija koji su pogodni za testiranje pored bolesničke postelje (*bedside*).

LITERATURA

- Adi-Japha, E., Landau, Y. E., Frenkel, L., Teicher, M., Gross-Tsur, V., & Shalev, R. S. (2007). ADHD and dysgraphia: Underlying mechanisms. *Cortex*, 43(6), 700–709. doi:10.1016/S0010-9452(08)70499-4
- Alroughani, R., & Boyko, A. (2018). Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol*, 18(1), 27. doi:10.1186/s12883-018-1026-3
- Alusi, S. H., Worthington, J., Glickman, S., Findley, L. J., & Bain, P. G. (2000). Evaluation of three different ways of assessing tremor in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68, 756–760.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- Arab, A., El Keshky, M., & Hadwin, J. A. (2016). Psychometric Properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED) in a Non-Clinical Sample of Children and Adolescents in Saudi Arabia. *Child Psychiatry Hum Dev*, 47(4), 554-562. doi:10.1007/s10578-015-0589-0
- Asselborn, T., Gargot, T., Kidziński, Ł., Johal, W., Cohen, D., Jolly, C., & Dillenbourg, P. (2018). Automated human-level diagnosis of dysgraphia using a consumer tablet. *Npj Digital Medicine*, 1(1), doi:10.1038/s41746-018-0049-x
- Baruch, N. F., O'Donnell, E. H., Glanz, B.I., Benedict, R. H., Musallam, A. J., Healy, B. C., Rintell, D., & Chitnis, T. (2016). Cognitive and patient-reported outcomes in adults with pediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler*, 22(3), 354-61. doi: 10.1177/1352458515588781
- Bennabi, D., Vandell, P., Papaxanthis, C., Pozzo, T., & Haffen, E. (2013). Psychomotor retardation in depression: a systematic review of diagnostic, pathophysiologic, and therapeutic implications. *BioMed research international*, 2013, 158746. <https://doi.org/10.1155/2013/158746>
- Bishop, D. V. M. (2010). Which neurodevelopmental disorders get researched and why? *PLoS ONE*, 5(11), e15112. doi:10.1371/journal.pone.0015112
- Bisio, A., Pedullà, L., Bonzano, L., Tacchino, A., Bricchetto, G., & Bove, M. (2017). The kinematics of handwriting movements as expression of cognitive and sensorimotor impairments in people with multiple sclerosis. *Scientific Reports*, 7(1), doi:10.1038/s41598-017-18066-7
- Bonzano, L., Sormani, M. P., Tacchino, A., Abate, L., Lapucci, C., Mancardi, G. L., Uccelli, A., & Bove, B. (2013). Quantitative assessment of finger motor impairment in multiple sclerosis. *PLoS One*, 8, e65225.
- Bonzano, L., Tacchino, A., Roccatagliata, L., Abbruzzese, G., Mancardi, G. L., & Bove, M. (2008). Callosal contributions to simultaneous bimanual finger movements. *J Neurosci*, 28, 3227–33. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4076-07.2008
- Brochet, B., & Ruet, A. (2019). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes. *Frontiers in neurology*, 10, 261. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00261>
- Brossard-Racine, M., Majnemer, A., Shevell, M., Snider, L., & Belanger, S. A. (2011). Handwriting capacity in children newly diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *Research in Developmental Disabilities*, 32(6), 2927–2934. doi:10.1016/j.ridd.2011.05.010
- Bullock, D., & Grossberg, S. (1988). The VITE model: A neural command circuit for generating arm and articulator trajectories. In J. A. S. Kelso, A. J. Mandell, & M. F. Shlesinger (Eds.), *Dynamic patterns in complex systems*. Singapore: World Scientific Publishers.
- Buyukdura, J. S., McClintock, S. M., & Croarkin, P. E. (2011). Psychomotor retardation in depression: biological underpinnings, measurement, and treatment. *Progress in neuro-*

psychopharmacology & biological psychiatry, 35(2), 395–409.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.10.019>

Caligiuri, M. P., Teulings, H., Dean, C. E., Niculescu, A. B., & Lohr, J. B. (2010). Handwriting movement kinematics for quantifying extrapyramidal side effects in patients treated with atypical antipsychotics. *Psychiatry Research*, 177(1–2), 77–83. doi:10.1016/j.psychres.2009.07.005

Capodieci, A., Lachina, S., & Cornoldi, C. (2018). Handwriting difficulties in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Research in Developmental Disabilities*, 74, 41–49. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2018.01.003>

Chiaravalloti, N. D., & De Luca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 7(12), 1139–51. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70259-X

Chitnis, T. (2013). Disease-modifying therapy of pediatric multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*, 10(1), 89–96. doi: 10.1007/s13311-012-0158-1

Chitnis, T. (2013). Paediatric MS is the same disease as adult MS: no. *Mult Scler*, 19(10), 1255–6. doi: 10.1177/1352458513488842

Cook, J. (2016). From movement kinematics to social cognition: the case of autism. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 371(1693), 20150372. doi:10.1098/rstb.2015.0372

Cordani, C., Hidalgo de la Cruz, M., Meani, A., Valsasina, P., Esposito, F., Pagani, E., Filippi, M., & Rocca, M. A. (2020). MRI correlates of clinical disability and hand-motor performance in multiple sclerosis phenotypes. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 1352458520958356. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/1352458520958356>

Ćordić, A., & Bojanin, S. (1997). *Opšta defektološka dijagnostika*. Beograd, Srbija: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. Drugo dopunjeno izdanje.

Craske, M., Stein, M., Eley, T., Milad, M. R., Holmes, A., Rapee, R. M. & Wittchen, H-U. (2017). Anxiety disorders. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17024. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.24>

Dazzi, C., & Pedrabissi, L. (2009). Graphology and personality: An empirical study on validity of handwriting analysis. *Psychological Reports*, 105, 1255–1268.

Dickerson Mayes, S. & Calhoun, S. L. (2007): Learning, Attention, Writing, and Processing Speed in Typical Children and Children with ADHD, Autism, Anxiety, Depression, and Oppositional-Defiant Disorder, *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 13(6), 469–493.

Djioua, M., & Plamondon, R. (2009). Studying the variability of handwriting patterns using the Kinematic Theory. *Human Movement Science*, 28(5), 588–601. doi:10.1016/j.humov.2009.01.005

Döhla, D., & Heim, S. (2016). Developmental Dyslexia and Dysgraphia: What can We Learn from the One About the Other. *Frontiers in Psychology*, 6, doi:10.3389/fpsyg.2015.02045

Dragovic, M. (2004). Towards an improved measure of the Edinburgh Handedness: A one-factor congeneric measurement model using confirmatory factoranalysis. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, 9(4), 411–419. doi:10.1080/13576500342000248

Drotár, P., Mekyska, J., Rektorová, I., Masarová, L., Smékal, Z., & Faundez-Zanuy, M. (2016). Evaluation of handwriting kinematics and pressure for differential diagnosis of Parkinson's disease. *Artificial Intelligence in Medicine*, 67, 39–46. doi:10.1016/j.artmed.2016.01.004

Drotár, P., Mekyska, J., Rektorová, I., Masarová, L., Smékal, Z., & Faundez-Zanuy, M. (2014). Analysis of in-air movement in handwriting: A novel marker for Parkinson's disease. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 117(3), 405–411. doi:10.1016/j.cmpb.2014.08.007

- Drulovic, J., Ivanovic, J., Mesaros, S., Martinovic, V., Kistic-Tepavcevic, D., Dujmovic, I., & Pekmezovic, T. (2019). Long-term disability outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 10-year follow-up study. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 40(8), 1627–1636. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03878-4>
- Dutta, R., & Trapp, B.D. (2011). Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol*, 93(1), 1-12. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.09.005
- Eliasson, A.-C., Rosblad, B., & Forssberg, H. (2004). Disturbances in programming goal-directed arm movements in children with ADHD. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 46(1), 19–27. doi:10.1111/j.1469-8749.2004.tb00429.x
- Elliott, C., Vijayakumar, V., Zink, W., & Hansen, R. (2007). National Instruments LabVIEW: A Programming Environment for Laboratory Automation and Measurement. *JALA: Journal of the Association for Laboratory Automation*, 12(1), 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.jala.2006.07.012>
- Erasmus, L. P., Sarno, S., Albrecht, H., Schwecht, M., Pöllmann, W., König, N. (2001). Measurement of ataxic symptoms with a graphic tablet: standard values in controls and validity in Multiple Sclerosis patients. *J Neurosci Methods*, 108(1), 25-37. doi:10.1016/s0165-0270(01)00373-9
- Feder, K. P., & Majnemer, A. (2007). Handwriting development, competency, and intervention. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 49(4), 312–317. doi:10.1111/j.1469-8749.2007.00312.x
- Filippi, M., & Rocca, M. A. (2020). Pediatric Multiple Sclerosis. In: *White Matter Diseases*. Springer, Online ISBN 978-3-030-38621-4. https://doi.org/10.1007/978-3-030-38621-4_2
- Filippi, M., Bar-Or, A., Piehl, F., Preziosa, P., Solari, A., Vukusic, S., & Rocca, M.A. (2018). Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*, 4(1), 43. doi: 10.1038/s41572-018-0041-4
- Ghezzi, A., Baroncini, D., Zaffaroni, M., & Comi, G. (2017). Pediatric versus adult MS: similar or different? *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders*, 2, 5. doi:10.1186/s40893-017-0022-6
- Goodnow, J. J., & Levine, R. A. (1973). “The grammar of action”: Sequence and syntax in children’s copying. *Cognitive Psychology*, 4(1), 82–98. doi:10.1016/0010-0285(73)90005-4
- Goulardins, J. B., Marques, J. C. B., & Casella, E. B. (2011). Quality of life and psychomotor profile of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 69(4), 630–635. doi:10.1590/S0004-282X2011000500011
- Goulardins, J. B., Marques, J. C. B., & De Oliveira, J. A. (2017). Attention deficit hyperactivity disorder and motor impairment: A critical review. *Perceptual and Motor Skills*, 124(2), 425–440. <https://doi.org/10.1177/0031512517690607>
- Graham, S., Fishman, E. J., Reid, R., & Hebert, M. (2016). Writing characteristics of students with attention deficit hyperactive disorder: A meta-analysis. *Learning Disabilities Research & Practice*, 31(2), 75–89. doi:10.1111/ldrp.12099
- Hegerl, U., Mergl, R., Henkel, V., Pogarell, O., Müller-Siecheneder, F., Frodl, T., & Juckel, G. (2005). Differential effects of reboxetine and citalopram on hand-motor function in patients suffering from major depression. *Psychopharmacology*, 178(1), 58–66. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1983-7>
- Hollerbach, J. M. (1981). An oscillation theory of handwriting. *Biological Cybernetics*, 39, 139–156. <https://doi.org/10.1007%2F00336740>
- Huppke, B., Ellenberger, D., Rosewich, H., Friede, T., Gärtner, J., & Huppke, P. (2014). Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *European journal of neurology*, 21(3), 441–446. <https://doi.org/10.1111/ene.12327>

Internet stranica Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje Republike Srbije: <https://www.rfzo.rs/>

Ivančević, N., Jerković, V. M., Stevanović, D., Jančić, J., & Popović, M. B. (2020). Writing kinematics and graphic rules in children with ADHD. *Srp Arh Celok Lek*, Online First March 4, DOI: <https://doi.org/10.2298/SARH190918017I>

Ivančević, N., Novičić, M., Miler – Jerković, V., Janković, M., Stevanović D., Nikolić, B., Popović, B. M. & Jančić, J. (2019). Does handedness matter? Writing and tracing kinematic analysis in healthy adults. *Psihologija*, 52(4), 413–435. DOI: <https://doi.org/10.2298/PSI181229014I>

James, K. H., & Engelhardt, L. (2012). The effects of handwriting experience on functional brain development in pre-literate children. *Trends in Neuroscience and Education*, 1(1), 32–42. doi:10.1016/j.tine.2012.08.001

Jancic, J., Nikolic, B., Ivancevic, N., Djuric, V., Zaletel, I., Stevanovic, D., Peric, S., van den Anker, J.N., & Samardzic, J. (2016). Multiple Sclerosis in Pediatrics: Current Concepts and Treatment Options. *Neurol Ther*, 5(2), 131-143. doi: 10.1007/s40120-016-0052-6

Jerkovic, M. V., Kojic, V., Miskovic, D. N., Djukic, T., Kostic, V. S., & Popovic, M. B. (2018). Analysis of on-surface and in-air movement in handwriting of subjects with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik. aop. doi. Org/10.1515/bmt-2017-0148*

Jerkovic, V. M., Kojic, V., & Popovic, M. B. (2015). Linear discriminant analysis: Classification of on-surface and in-air handwriting. In 2015 23rd Telecommunications Forum Telfor (TELFOR) (pp. 460–463). Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE). doi:10.1109/telfor.2015.7377506

Johansson, S., Ytterberg, C., Claesson, I. M., Lindberg, J., Hillert, J., & Andersson, M. (2007). High concurrent presence of disability in multiple sclerosis. Associations with perceived health. *J Neurol*, 254, 767–73. doi: 10.1007/s00415-006-0431-5

Jolly, C., & Gentaz, E. (2014). Analysis of cursive letters, syllables, and words handwriting in a French second-grade child with Developmental Coordination Disorder and comparison with typically developing children. *Frontiers in Psychology*, 4, doi:10.3389/fpsyg.2013.01022

Kaiser, M. L., Schoemaker, M. M., Albaret, J. M., & Geuze, R. H. (2015). What is the evidence of impaired motor skills and motor control among children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)? Systematic review of the literature. *Research in Developmental Disabilities*, 36C, 338–357. doi:10.1016/j.ridd.2014.09.023

Kamm, C. P., Heldner, M. R., Vanbellinghen, T., Mattle, H. P., Müri, R., & Bohlhalter, S. (2012). Limb apraxia in multiple sclerosis: Prevalence and impact on manual dexterity and activities of daily living. *Arch PhysMed Rehab*, 93, 1081–5. doi: 10.1016/j.apmr.2012.01.008

Kamm, C. P., Mattle, H. P., Müri, R. M., Heldner, M. R., Blatter, V., & Bartlome S. (2015). Home-based training to improve manual dexterity in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Mult Scler*, 21, 1546–56. doi: 10.1177/1352458514565959

Kandel, S., & Perret, C. (2015). How does the interaction between spelling and motor processes build up during writing acquisition? *Cognition*, 136, 325–336. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2014.11.014>

Khalid, P. I., Yunus, J., Adnan, R., Harun, M., Sudirman, R., & Mahmood, N. H. (2010). The use of graphic rules in grade one to help identify children at risk of handwriting difficulties. *Research in Developmental Disabilities*, 31(6), 1685–1693. doi:10.1016/j.ridd.2010.04.005

Kloppel, S., Mangin, J. F., Vongerichten, A., Frackowiak, R. S. J., & Siebner, H. R. (2010). Nurture versus Nature: Long-Term Impact of Forced Right-Handedness on Structure of Pericentral Cortex and Basal Ganglia. *The Journal of Neuroscience*, 30(9), 3271–3275.

- Kloepfel, S., Vongerichten, A., von Eimaren, T., Frackowiak, R. S. J., & Siebner, H. R. (2007). Can Left-Handedness be Switched? Insights from an Early Switch of Handwriting. *The Journal of Neuroscience*, 27(29), 7847–7853.
- Kovacs, M. (1996). Presentation and course of major depressive disorder during childhood and later years of the life span. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(6), 705-15. DOI: 10.1097/00004583-199606000-00010
- Krupp, L. B., Banwell, B., & Tenenbaum, S. (2007). International Pediatric MS Study Group Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*, 68(16), S7–S12. doi: 10.1212/01.wnl.0000259422.44235.a8
- Krupp, L. B., Tardieu, M., Amato, M. P., Banwell, B., Chitnis, T., Dale, R. C.,...& Wassmer, E. (2013). International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*, 19(10), 1261–1267. doi: 10.1177/1352458513484547
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1452. doi:10.1212/wnl.33.11.1444
- Lamers, I., Kelchtermans, S., Baert, I., & Feys, P. (2014). Upper limb assessment in multiple sclerosis: a systematic review of outcome measures and their psychometric properties. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 95(6), 1184–1200. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.02.023>
- Langmaid, R. A., Papadopoulos, N., Johnson, B. P., Phillips, J. G., & Rinehart, N. J. (2014). Handwriting in children with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 18(6), 504–510. doi:10.1177/10870547111434154
- Langmaid, R. A., Papadopoulos, N., Johnson, B. P., Phillips, J., & Rinehart, N. J. (2016). Movement Scaling in Children With ADHD-Combined Type *J Atten Disord*, 20(2), 131-7. doi: 10.1177/1087054713493317
- Laniel, P., Faci, N., Plamondon, R., Beauchamp, M.H., & Gauthier, B. (2019): Kinematic analysis of fast pen strokes in children with ADHD, *Applied Neuropsychology: Child*, DOI: 10.1080/21622965.2018.1550402
- Lee, A., & Hankin, B. L. (2009). Insecure attachment, dysfunctional attitudes, and low self-esteem predicting prospective symptoms of depression and anxiety during adolescence. *Journal of clinical child and adolescent psychology : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology*, American Psychological Association, Division 53, 38(2), 219–231. <https://doi.org/10.1080/15374410802698396>
- Lee, I.-C., Chen, Y.-J., & Tsai, C.-L. (2013). Kinematic performance of fine motor control in attention-deficit/hyperactivity disorder: The effects of comorbid developmental coordination disorder and core symptoms. *Pediatrics International*, 55(1), 24–29. doi:10.1111/ped.12010
- Lester, D., Werling, N., & Heinle, N. H. (1982). Graphoanalytic Differences by Sex and Handedness. *Perceptual and Motor Skills*, 55(3_suppl), 1190–1190. doi:10.2466/pms.1982.55.3f.1190
- Lipowska, M. (2012). Graphomotor functions in ADHD – motor or planning deficit? A microgenetic approach. *Acta Neuropsychologica*, 10, 69-80.
- Longstaff, M. G. & Heath, R. A. (2003). The influence of motor system degradation on the control of handwriting movements: A dynamical systems analysis. *Human Movement Science*, 22, 91–110.
- Longstaff, M. G. & Heath, R. A. (2006). Spiral drawing performance as an indicator of fine motor function in people with multiple sclerosis. *Hum. Mov. Sci*, 25, 474–491 (2006).

- Ludewig, R., Dettweiler, C., & Lewinson, T. S. (1992). Möglichkeiten und Grenzen der medizinischen Graphologie. Standortbestimmung und Perspektiven (Teil I) [Possibilities and limitations of medical graphology. Current states and perspectives (Part I)]. *Z Gesamte Inn Med*, 47, 549–57.
- Mashio, Y., & Kawaguchi, H. (2020). Detecting early symptoms of mental health deterioration using handwriting duration parameters. *Neuropsychopharmacology reports*, doi:10.1002/npr2.12123.
- Mavrogiorgou, P., Mergl, R., Tigges, P., El, H. J., Schröter, A., Juckel, G., . . . & Hegerl, U. (2001). Kinematic analysis of handwriting movements in patients with obsessive compulsive disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 70(5), 605–612. doi:10.1136/jnnp.70.5.605
- McKay, K. A., Hillert, J., & Manouchehrinia, A. (2019). Long-term disability progression of pediatric-onset multiple sclerosis. *Neurology*, 92(24), e2764-e2773. doi:10.1212/WNL.00000000000007647
- Mergl, R., Juckel, G., Rihl, J., Henkel, V., Karner, M., Tigges, P., . . . & Hegerl, U. (2004). Kinematical analysis of handwriting movements in depressed patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 109(5), 383–391. doi:10.1046/j.1600-0447.2003.00262.x
- Mergl, R., Pogarell, O., Juckel, G., Rihl, J., Henkel, V., Frodl, T., . . . & Hegerl, U. (2007). Hand-motor dysfunction in depression: characteristics and pharmacological effects. *Clinical EEG and neuroscience*, 38(2), 82–88. <https://doi.org/10.1177/155005940703800210>
- Mergl, R., Tigges, P., Schröter, A., Möller, H., & Hegerl, U. (1999). Digitized analysis of handwriting and drawing movements in healthy subjects: methods, results and perspectives. *Journal of Neuroscience Methods*, 90(2), 157–169. doi:10.1016/s0165-0270(99)00080-1
- Meulenbroek, R. G. J., & Thomassen, A. J. W. M. (1991). Stroke-direction preferences in drawing and handwriting. *Human Movement Science*, 10(2–3), 247–270. doi:10.1016/0167-9457(91)90006-j
- Meulenbroek, R. G. J., & Thomassen, A. J. W. M. (1992). Effects of handedness and arm position on stroke-direction preferences in drawing. *Psychological Research*, 54(3), 194–201. doi:10.1007/bf00922099
- Meulenbroek, R. G. J., & van Galen, G. P. (1988). The acquisition of skilled handwriting: Discontinuous trends in kinematic variables. In *Advances in psychology* (Vol. 55, pp. 273–281). Elsevier. Retrieved from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166411508606275>
- Milenkovic, S., & Dragovic, M. (2013). Modification of the Edinburgh Handedness Inventory: A replication study. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, 18(3), 340–348. doi:10.1080/1357650x.2012.683196
- Morgan, M., Bradshaw, J. L., Phillips, J. G., Mattingley, J. B., Iansek, R., & Bradshaw, J. A. (1994). Effects of Hand and Age upon Abductive and Adductive Movements: A Kinematic Analysis. *Brain and Cognition*, 25(2), 194–206. doi:10.1006/brcg.1994.1030
- Morrens, M., Hulstijn, W., & Sabbe, B. (2007). Psychomotor Slowing in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 1038–1053. doi:10.1093/schbul/sbl051
- Mullen, S. (2018). Major depressive disorder in children and adolescents. *Ment Health Clin*, 8(6), 275-83. DOI: 10.9740/mhc.2018.11.275
- Narula, S. (2016). New Perspectives in Pediatric Neurology-Multiple Sclerosis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 46(2), 62-9.
- Nikolić, B., Ivančević, N., Zaletel, I., Rovčanin, B., Samardžić, J., & Jančić, J. (2020). Characteristics of pediatric multiple sclerosis: A tertiary referral center study. *PloS one*, 15(12), e0243031. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243031>

- Ninio, A., & Lieblisch, A. (1976). The Grammar of Action: “Phrase Structure” in Children’s Copying. *Child Development*, 47(3), 846–849. doi:10.1111/j.1467–8624.1976.tb02254.x
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113. doi:10.1016/0028–3932(71)90067–4
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C. & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*, 2, 16065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
- Palmis S., Danna J., Velay J-L., & Longcamp M. (2017). Motor Control of Handwriting in the Developing Brain: A Review. *Cognitive Neuropsychology*, 34(3-4), 187-204. doi: 10.1080/02643294.2017.1367654. Epub 2017 Sep 11.
- Pier, M. P., Hulstijn, W., & Sabbe, B. G. (2004). No psychomotor slowing in fine motor tasks in dysthymia. *J Affect Disord*, 83(2–3), 109–20.
- Pieters, G., Hulstijn, W., Maas, Y., Vandereycken, W., Peuskens, J., Probst, M., & Sabbe, B. (2006). Psychomotor performance and sequence planning in anorexia nervosa before and after weight restoration. *Eat Weight Disord*, 11(3), 154-162. doi:10.1007/BF03327561
- Pitcher, T. M., Piek, J. P., & Barrett, N. C. (2002). Timing and force control in boys with attention deficit hyperactivity disorder: Subtype differences and the effect of comorbid developmental coordination disorder. *Human Movement Science*, 21(5-6), 919–945. doi:10.1016/S0167-9457(02)00167-7
- Plamondon, R. (1995a). A kinematic theory of rapid human movements. Part I. Movement representation and generation. *Biological Cybernetics*, 72(4), 295–307. <https://doi.org/10.1007/BF00202785>
- Plamondon, R. (1995b). A kinematic theory of rapid human movements. Part II. Movement time and control. *Biological Cybernetics*, 72(4), 309–320. <https://doi.org/10.1007/BF00202786>
- Plamondon, R., & Guerfali, W. (1998). The 2/3 power law: When and why? *Acta Psychologica*, 100, 85 – 96.
- Planton, S., Longcamp, M., Péran, P., Démonet, J.-F., & Jucla, M. (2017). How specialized are writing-specific brain regions? An fMRI study of writing, drawing and oral spelling. *Cortex*, 88, 66–80. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.11.018>
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164(6), 942–948. doi:10.1176/appi.ajp.164.6.942
- Racine, M. B., Majnemer, A., Shevell, M., & Snider, L. (2008). Handwriting Performance in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Journal of Child Neurology*, 23(4), 399–406. doi:10.1177/0883073807309244
- Rocca, M. A., Amato, M. P., De Stefano, N., Enzinger, C., Geurts, J. J., Penner, I. K.,...& Filippi, M. (2015). MAGNIMS Study Group. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 14(3), 302-17. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70250-9
- Rodriguez, C., Torrance, M., Betts, L., Carezo, R., & Garcia, T. (2017). Effects of ADHD on writing composition product and process in school-age students. *Journal of Attention Disorders*, 1-11. doi: 10.1177/10870547177070
- Rosenblum, S., & Weiss, P. L. (2010). Evaluating functional decline in patients with Multiple Sclerosis. *Research in Developmental Disabilities*, 31, 577–586.

- Rosenblum, S., Epsztein, L., & Josman, N. (2008). Handwriting performance of children with attention deficit hyperactive disorders: A pilot study. *Physical & Occupational Therapy in Pediatrics*, 28(3), 219–234. doi:10.1080/01942630802224934
- Rosenblum, S., Werner, P., Dekel, T., Gurevitz, I., & Heinik, J. (2010). Handwriting process variables among elderly people with mild Major Depressive Disorder: a preliminary study. *Aging clinical and experimental research*, 22(2), 141–147. <https://doi.org/10.1007/BF03324787>
- Roser, M., & Ritchie, H. (2016). "Burden of Disease". Published online at OurWorldInData.org. Preuzeto sa: '<https://ourworldindata.org/burden-of-disease>' [Online Resource]
- Sabbe, B., Hulstijn, W., van Hoof, J., Tuynman-Qua, H. G., & Zitman F. (1999). Retardation in depression: assessment by means of simple motor tasks. *J Affect Disord.*; 55(1), 39–44.
- Sabbe, B., van Hoof, J., Hulstijn, W., & Zitman, F. (1997). Depressive retardation and treatment with fluoxetine: assessment of the motor component. *J Affect Disord*, 43(1), 53–61.
- Sáez-Fonseca, J. A., Lee, L., & Walker, Z. (2007). Long-term outcome of depressive pseudodementia in the elderly. *Journal of affective disorders*, 101(1-3), 123–129. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.11.004>
- Santoro, J. D., Waltz, M., Aaen, G., Belman, A., Benson, L., Gorman, M., Goyal, M. S., Graves, J. S., Harris, Y., Krupp, L., Lotze, T., Mar, S., Moodley, M., Ness, J., Rensel, M., Rodriguez, M., Schreiner, T., Tillema, J. M., Waubant, E., Weinstock-Guttman, B., ... US Network of Pediatric MS Centers (2020). Pediatric Multiple Sclerosis Severity Score in a large US cohort. *Neurology*, 95(13), e1844–e1853. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010414>
- Schaal, S., & Sternad, D. (2001). Origins and violations of the 2/3 power law in rhythmic three-dimensional arm movements. *Exp Brain Res* 136, 60–72. <https://doi.org/10.1007/s002210000505>
- Scharoun, S. M., Bryden, P. J., Otipkova, Z., Musalek, M., & Lejcarova, A. (2013). Motor skills in Czech children with attention-deficit/hyperactivity disorder and their neurotypical counterparts. *Research in Developmental Disabilities*, 34(11), 4142–4153. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2013.08.011>
- Schenk, T., Walther, E. U., & Mai, N. (2000). Closed- and open-loop handwriting performance in patients with multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 7, 269–279.
- Schmandt-Besserat, D. (2014). The Evolution of Writing. Preuzeto sa: <https://sites.utexas.edu/dsb/tokens/the-evolution-of-writing/>.
- Schmidt, R. A., & Lee, T. D. (1999). *Motor control and learning: A behavioral emphasis* (3rd ed.). Champaign Illinois: Human Kinetics.
- Schoemaker, M. M., Ketelaars, C. E., van Zonneveld, M., Minderaa, R. B., & Mulder, T. (2005). Deficits in motor control processes involved in production of graphic movements of children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 47(6), 390–395. doi:10.1017/S0012162205000769
- Schomaker, L. R. B., & Plamondon, R. (1990). The relation between pen force and penpoint kinematics in handwriting. *Biological Cybernetics*, 63(4), 277–289. doi:10.1007/bf00203451
- Schröter, A., Mergl, R., Bürger, K., Hampel, H., Möller, H., & Hegerl, U. (2003). Kinematic Analysis of Handwriting Movements in Patients with Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, Depression and Healthy Subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 15(3), 132–142. doi:10.1159/000068484
- Shen, I. H., Lee, T. Y., & Chen, C. L. (2012). Handwriting performance and underlying factors in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Research in Developmental Disabilities*, 33(4), 1301–1309. doi:10.1016/j.ridd.2012.02.010

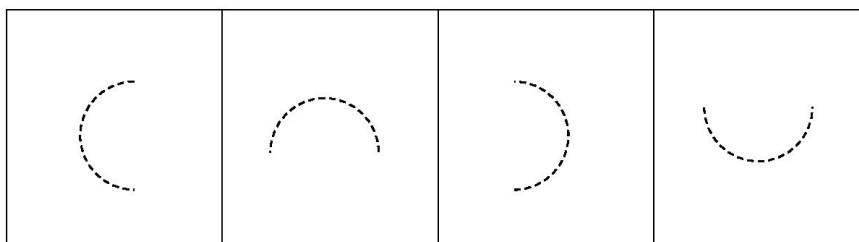
- Siebner, H. R., Limmer, C., Peinemann, A., Drzezga, A., Bloem, B. R., Schwaiger, M., & Conrad, B. (2002). Long-term consequences of switching handedness: a positron emission tomography study on handwriting in “converted” left-handers. *Journal of Neuroscience*, 22(7), 2816–2825.
- Simner, M. L. (1981). The grammar of action and children’s printing. *Developmental Psychology*, 17(6), 866–871. doi:10.1037/0012-1649.17.6.866
- Skokou, M., Soubasi, E., & Gourzis, P. (2012). Depression in multiple sclerosis: a review of assessment and treatment approaches in adult and pediatric populations. *ISRN neurology*, 2012, 427102. <https://doi.org/10.5402/2012/427102>
- Soleimani, R., Kousha, M., Zarrabi, H., Tavafzadeh-haghi, S. M., & Jalali, M. M. (2017). The impact of methylphenidate on motor performance in children with both attention deficit hyperactivity disorder and developmental coordination disorder: a randomized double blind crossover clinical trial. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 42(4), 354–361.
- Squillace, M., Ray, S., & Milazzo, M. (2015). Changes in gross grasp strength and fine motor skills in adolescents with pediatric multiple sclerosis. *Occupational therapy in health care*, 29(1), 77–85. <https://doi.org/10.3109/07380577.2014.967441>
- Straudi, S., & Basaglia, N. (2017). Neuroplasticity-based technologies and interventions for restoring motor functions in multiple sclerosis. *Adv Exp Med Biol*, 958, 171–85. doi: 10.1007/978-3-319-47861-6_11
- Thabrew, H., Stasiak, K., Bavin, L. M., Frampton, C., & Merry, S. (2018). Validation of the Mood and Feelings Questionnaire (MFQ) and Short Mood and Feelings Questionnaire (SMFQ) in New Zealand help-seeking adolescents. *Int J Methods Psychiatr Res*, 27(3), e1610. doi:10.1002/mpr.1610
- Thibaut F. (2017). Anxiety disorders: a review of current literature. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(2), 87–88.
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W.M., Coetzee, T., Comi, G.,... & Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 17(2), 162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
- Till, C., Deotto, A., Tipu, V., Sled, J. G., Bethune, A., Narayanan, S., Arnold, D. L., & Banwell, B. L. (2011). White matter integrity and math performance in pediatric multiple sclerosis: a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport*, 22(18), 1005-9. doi: 10.1097/WNR.0b013e32834dc301
- Tucha, O., & Lange, K. W. (2001). Effects of methylphenidate on kinematic aspects of handwriting in hyperactive boys. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 29(4), 351–356. doi:10.1023/A:1010366014095
- Tucha, O., Aschenbrenner, S., Eichhammer, P., Putzhammer, A., Sartor, H., Klein, H. E., & Lange, K. W. (2002). The impact of tricyclic antidepressants and selective serotonin re-uptake inhibitors on handwriting movements of patients with depression. *Psychopharmacology*, 159(2), 211–215. <https://doi.org/10.1007/s002130100921>
- Tucha, O., Tucha, L., & Lange, K. W. (2008). Graphonomics, automaticity and handwriting assessment: Graphonomics, automaticity and handwriting assessment. *Literacy*, 42(3), 145–155. <https://doi.org/10.1111/j.1741-4369.2008.00494.x>
- van Beek, J. J. W., van Wegen, E. E. H., Bol, C. D., Rietberg, M. B., Kamm, C. P., & Vanbellingen, T. (2019). Tablet AppBased Dexterity Training in Multiple Sclerosis (TAD-MS): Research Protocol of a Randomized Controlled Trial. *Front. Neurol*, 10, 61. doi: 10.3389/fneur.2019.00061
- van Galen, G. P. (1991). Handwriting: Issues for a psychomotor theory. *Human Movement Science*, 10(2–3), 165–191. doi:10.1016/0167-9457(91)90003-g

- van Hoof, J. J., Hulstijn, W., van Mier, H., & Pagen, M. (1993). Figure drawing and psychomotor retardation: preliminary report. *J Affect Disord*, 29(4), 263–6.
- Viviani, P., & Flash, T. (1995). Minimum-jerk, two-thirds power law, and isochrony: Converging approaches to movement planning. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 21(1), 32–53. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.21.1.32>
- Waldman, A., Ness, J., Pohl, D., Simone, I.L., Anlar, B., Amato, M.P., & Ghezzi, A. (2016). Pediatric multiple sclerosis: Clinical features and outcome. *Neurology*, 87(9), S74-81. doi: 10.1212/WNL.0000000000003028
- Wellingham-Jones, P. (1991). Characteristics of handwriting of subjects with multiple sclerosis. *Percept. Mot. Skills*, 73, 867–879.
- Xin, L. M., Chen, L., Ji, Z. P., Zhang, S. Y., Wang, J., Liu, Y. H.,... & Si, T. M. (2015). Risk Factors for Anxiety in Major Depressive Disorder Patients. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 13(3), 263-268. doi:10.9758/cpn.2015.13.3.263
- Yan, J. H., & Thomas, J. R. (2002). Arm movement control: Differences between children with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 73(1), 10–18. doi:10.1080/02701367.2002.10608987
- Yozbatiran, N., Baskurt, F., Baskurt, Z., Ozakbas, S., & Idiman, E. (2006). Motor assessment of upper extremity function and its relation with fatigue, cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients. *Journal of the neurological sciences*, 246(1-2), 117–122. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.02.018>

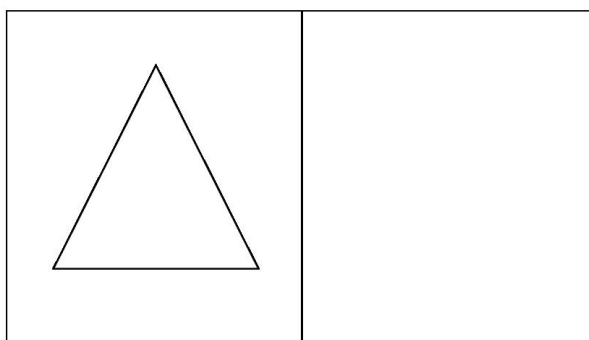
PRILOZI

PRILOG 1

Задатак број 1



Задатак број 2

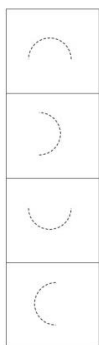


Задатак број 3

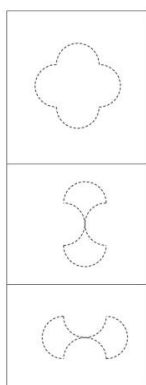
С	
Ф	
u	
n	

PRILOG 1. Baterija zadataka korišćena prilikom ispitivanja kinematike rukopisa i motornih pravila u ADHD u poređenju sa zdravim kontrolama. Zadaci podrazumevaju: gore – podebljavanje polukrugova, sredina – precrtavanje figure, dole – prepisivanje slova. Zadaci su rađeni u tri ponavljanja, redosled zadataka je bio drugačiji u svakom ponavljanju. Delimično prilagođeno prema: Khalid et al., 2010; Simner, 1981.

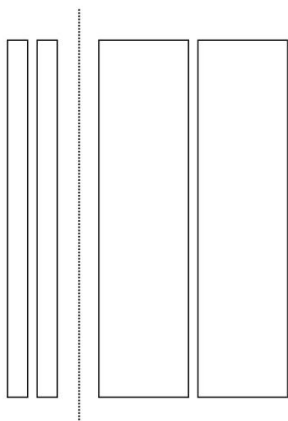
PRILOG 2



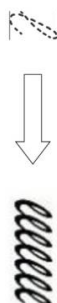
Zadatak broj 1 – podebljavanje polukrugova u jednom smjeru



Zadatak broj 2 – podebljavanje figure koje imaju jednu ili dvije parne, ali samo neregularne, konture u jednom smjeru



U ovom primjercu treba se malo slova (slovo) l napisati u svaki jedan od dva i jedan široki red



Zadatak broj 3 – potrebno je da malo slova (slovo) „l“ napisati u jedno, ali prilikom izradi ne treba napredovati dalje nego u jedno

PRILOG 2. Baterija zadataka korišćena prilikom ispitivanja kinematike rukopisa i motornih pravila kod: levorukih i desnorukih ispitanika, PedMS i PedMDD u poređenju sa zdravim kontrolama. Zadaci su štampani svaki na zasebnom papiru. Zadatak broj 1 – podebljavanje polukrugova (slika levo), zadatak broj 2 – podebljavanje figura (slika sredina), zadatak broj 3 – pisanje malog pisanog latiničnog slova „l“ u dva pravougaonika (slika desno). Uputstvo za izradu zadatka napisano je štampanom ćirilicom i nalazi se iznad svakog zadatka. Delimično prilagođeno prema: Jolly & Gentaz, 2014; Khalid et al., 2010.

PRILOG 3

EDINBURGH HANDEDNESS INVENTORY (Test za određivanje dominantne ruke)

Uputstvo: štiklirajte polje koje najbolje opisuje koju ruku koristite za svaki od navedenih zadataka.

	Uvek levom rukom	Uglavnom levom rukom	Bez predominacije određene ruke	Uglavnom desnom rukom	Uvek desnom rukom
Pisanje					
Crtanje					
Bacanje					
Korišćenje makaza					
Pranje zuba					
Upotreba noža (bez viljuške)					
Upotreba kašike					
Upotreba čekića					
Češljanje					
Otvaranje kutije (ruka kojom se drži poklopac)					
UKUPNO (popunjava ispitivač)					

Prilagođeno prema: Oldfield, R.C. "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." *Neuropsychologia*, 9(1):97-113. 1971.

PRILOG 3. Upitnik za procenu dominantne ruke, Edinburgh Handedness Inventory (EHI).
Prilagođeno prema: Oldfield, 1971.

PRILOG 4

Верзија за децу

Кратак упитник о расположењу и осећањима: SMFQ-C

Овај упитник је о томе како си се можда осећао/ла или понашао/ла у протеклом периоду. За свако питање, молимо те обележи колико си се осећао/ла или реаговао/ла на такав начин **у протекле две недеље**.

Ако би реченица била тачна за тебе, стави **X** у кућицу испод ТАЧНО.

Ако би реченица била делимично тачна за тебе, стави **X** у кућицу испод ПОНЕКАД.

Ако реченица не би била тачна за тебе, стави **X** у кућицу испод НЕТАЧНО.

	ТАЧНО	ПОНЕКАД	НЕТАЧНО
1. Осећао/ла сам се јадно и несрећно.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Нисам уживао/ла ниучему.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Био/ла сам тако уморан/а да сам само седео/ла и нисам радио/ла ништа.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Био/ла сам врло узнемирен/а.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Осећао/ла сам да више нисам добар/а.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Пуно сам плакао/ла.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Било ми је тешко да правилно мислим и концентришем се....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Мрзео/ла сам себе.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Осећао/ла сам да сам лоша особа.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Осећао/ла сам се усамљено.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Мислио/ла сам да ме нико заиста не воли.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Мислио/ла сам да никада не бих могао/ла бити добар/а као друга деца.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Осећао/ла сам како све радим погрешно.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Short Mood and Feelings Questionnaire, Child version: SMFQ-C, © Adrian Angold & Elizabeth J Costello, 1987
Српску верзију развио Дејан Стевановић уз дозволу аутора

PRILOG 4. Primer kratkog upitnika za procenu raspoloženja i osećanja (short mood and feelings questionnaire/SMFQ), verzija za decu. Zvanični prevod na srpski jezik.

PRILOG 5

Верзија за децу

1

Претрага анксиозних поремећаја код деце: СКАРЕД

Упутство

Испод је листа реченица које описују како се људи осећају. Прочитај сваку фразу и одлучи да ли је то „Нетачно или готово никад тачно“ или „Делимично тачно или понекад тачно“ или „Тачно или често тачно“ за тебе. Онда, за сваку реченицу стави по један **X** у колону која тебе описује у протеклих 3 месеци.

	0 Нетачно или готово никад тачно	1 Делимично тачно или понекад тачно	2 Тачно или често тачно
1. Када се уплашим, тешко дишем.			
2. Добијам главобоље када сам у школи.			
3. Не волим да будем са људима које не познајем добро.			
4. Плашим се ако спавам ван куће.			
5. Бринем да ли ме људи воле.			
6. Када се уплашим, осећам као да ћу да се онесвестим.			
7. Нервозан/а сам.			
8. Пратим своју мајку или оца где год да иду.			
9. Људи ми говоре да изгледам нервозно.			
10. Нервозан/а сам са људима које не познајем добро.			
11. Добијам стомачне болове када сам у школи.			
12. Када се уплашим, осећам као да ћу да полудим.			
13. Бринем када треба да спавам сам/а.			
14. Бринем да ли сам једнако добар/а као друга деца.			
15. Када се уплашим, осећам као да ствари нису стварне.			
16. Имам кошмаре да се нешто лоше дешава мојом родитељима.			
17. Бринем када треба да идем у школу.			
18. Када се уплашим, моје срце куца брзо.			
19. Уздрхтим.			
20. Имам кошмаре да ће ми се десити нешто лоше.			

Screen for Child Anxiety Related Disorders: SCARED, © Boris Birmaher
Српску верзију развио Дејан Стевановић уз дозволу аутора

	0 Нетачно или готово никад тачно	1 Делимично тачно или понекад тачно	2 Тачно или често тачно
21. Бринем да ли ће се ствари завршити добро по мене.			
22. Када се уплашим, доста се знојим.			
23. Стално бринем.			
24. Стварно се уплашим без неког нарочитог разлога.			
25. Плашим се да будем сам код куће.			
26. Тешко ми је да разговарам са људима које не познајем добро.			
27. Када се уплашим, осећам као да се гушим.			
28. Људи ми говоре да превише бринем.			
29. Не волим да будем далеко од своје породице.			
30. Плашим се да ћу имати нападе панике (анксиозности).			
31. Бринем да би се могло десити нешто лоше мојим родитељима.			
32. Стидим се пред људима које не познајем добро.			
33. Бринем око оног што ће се десити у будућности.			
34. Када се уплашим, осећам као да ћу да повраћам.			
35. Бринем колико добро радим ствари.			
36. Плашим се да идем у школу.			
37. Бринем око ствари које су се управо догодиле.			
38. Када сам уплашен, осећам вртоглавицу.			
39. Нервозан/а сам када сам са другом децом или одраслима и када треба да радим нешто док ме они гледају (на пример: читам наглас, говорим, играм игрицу, учествујем у спорту).			
40. Нервозан/а сам када идем на журке, игранке или нека друга места на којима ће бити људи које не познајем добро.			
41. Стидим се.			

Screen for Child Anxiety Related Disorders: SCARED, © Boris Birmaher
Српску верзију развио Дејан Стевановић уз дозволу аутора

PRILOG 5. Primer upitnika za procenu emocionalnih simptoma povezanih sa anksioznošću (screen for child anxiety related emotional disorders/SCARED), verzija za decu. Zvanični prevod na srpski jezik.

SKRAĆENICE

A – ubrzanje (acceleration)

AD - poremećaji sa anksioznošću (anxiety disorders)

ADHD - hiperkinetski poremećaja sa nedostatkom pažnje (attention deficiency-hyperactivity disorder)

APA - američko udruženje psihijatarata (American Psychiatric Association)

ASD - poremećaj iz spektra autizma (autistic spectrum disorder)

BMI – indeks telesne mase (body mass index)

CBT - kognitivno-bihejvioralna terapija (cognitive-behavioral therapy)

CCW - suprotno od pravca kazaljke na satu (counter clock wise)

CNS – centralni nervni sistem

CW - u pravcu kazaljke na satu (clock wise)

DCD - razvojni poremećaj koordinacije (developmental coordination disorder),

DM – dugoročna memorija

DSM-5® - dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje (diagnostic and statistical manual of mental disorders)

EDSS - proširena skala za procenu onesposobljenosti (expanded disability status scale)

EEG – elektroencefalogram

EFTR - testa tapkanja prstima (electronic finger tapping rate)

EHI – Edinburgh Handedness Inventory (upitnik za procenu dominantnosti ruke)

EMG – elektromiogram

FG – figura

fMRI – functional Magnetic Resonance Imaging (slikanje funkcionalnom magnetnom rezonancom)

FS – funkcionalni sistem

IMT – imunomodulatorna terapija

IPT - interpersonalna psihoterapija (interpersonal psychotherapy)

J – trzaj (jerk)

M – srednja vrednost (mean)

MAO - inhibitori monoaminooksidaze

MDD - depresija major (major depressive disorder)

MP – mali pravougaonik

MR – magnetna rezonanca

MS – multipla skleroza

NCA - broj promena u ubrzanju (number of changes in acceleration)

NCV - broj promena u brzini (number of changes in velocity)

NDRI - selektivni inhibitori preuzimanja noradrenalina i dopamina (noradrenaline–dopamine reuptake inhibitors)

NRI - selektivni inhibitori preuzimanja noradrenalina (noradrenaline reuptake inhibitors)

OCD - opsesivno-kompulsivni poremećaj (obsessive–compulsive disorder)

OŠ – osnovna škola

P - pritisak na podlogu (pressure)

PedMDD – pedijatrijska depresija major (depresija major sa početkom u dečjem i adolescentnom dobu)

PedMS – pedijatrijska multipla skleroza (multipla skleroza sa početkom u dečjem i adolescentnom dobu)

PET – pozitronska emisiona tomografija

PK – polukrug

PP – primarno-progresivni tok bolesti

PTSD - post-traumatski stresni poremećaj (post-traumatic stress disorder)

RM – radna memorija

RR – relapsno-remitentni tok bolesti

SCARED - upitnik za procenu emocionalnih simptoma povezanih sa anksioznošću (screen for child anxiety related emotional disorders)

SD – standardna devijacija (standard deviation)

SL - dužina pojedinačnog poteza (stroke length)

SMFQ - kratki upitnik za procenu raspoloženja i osećanja (short mood and feelings questionnaire)

SNR – odnos signala prema šumu (signal to noise ratio)

SNRI - selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (serotonin–noradrenaline reuptake inhibitors)

SP – sekundarno progresivni tok bolesti

SS - srednja brzina pojedinačnog poteza (stroke speed)

SŠ – srednja škola

SSRI - selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (selective serotonin reuptake inhibitors)

ST - trajanje pojedinačnog poteza (stroke time)

TCA - triciklični antidepresivi

V – brzina (velocity)

VP – veliki pravougaonik

x – horizontalna osa (oznaka za komponentu vektora po horizontalnoj osi)

y – vertikalna osa (oznaka za komponentu vektora po vertikalnoj osi)

z – tangenta (oznaka za komponentu vektora duž tangente)

ZK – zdrave kontrole

9HPT - test manipulacije predmetima (nine-hole peg test)

BIOGRAFIJA AUTORA

Nikola Ivančević, rođen 30. avgusta 1989. godine u Smederevu, upisao je Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 2008. godine. Diplomirao je 2014. godine sa prosečnom ocenom 9,71 i stekao zvanje doktora medicine. Zaposlen je u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu u Beogradu na odseku neurologije od marta 2015. godine. Oktobra 2015. godine upisao je specijalizaciju iz dečje neurologije koju je završio uspešno položenim specijalističkim ispitom 27.01.2020. sa ocenom odličan (5) i time stekao zvanje lekara specijaliste dečje neurologije. Član je Društva neurologa Srbije i Društva mladih neurologa Srbije, Društva za neuronauke Srbije, Udruženja za tuberoznu sklerozu Srbije, Udruženja dečjih neurologa Srbije, Evropskog udruženja dečjih neurologa, Evropske akademije za neurologiju.

Od novembra 2014. godine je doktorand multidisciplinarnih doktorskih studija Univerziteta u Beogradu - studijski program: biomedicinsko inženjerstvo i tehnologije. Tokom doktorskih studija učestvovao je u istraživanjima multidisciplinarnog tima pri Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu u Beogradu u saradnji sa Elektrotehničkim fakultetom Univerziteta u Beogradu. Rezultate ostvarene tokom ovih istraživanja prezentovao je na domaćim i stranim naučnim skupovima i publikovao je dva rada u međunarodnim časopisima kao i jedan kongresni rad.

Autor je i koautor desetak radova u međunarodnim časopisima, koautor je poglavlja u knjizi, autor je nekoliko kongresnih radova kao i brojnih prezentacija, postera i sažetaka na međunarodnim i domaćim kongresima i konferencijama.

IZJAVE

Izjava o autorstvu

Ime i prezime autora _____ Nikola Ivančević _____

Broj indeksa _____ 14/2014 _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom:

___ Kinematička analiza rukopisa u neurološkim i psihijatrijskim oboljenjima i neurorazvojnim poremećajima dečjeg i adolescentnog doba _____

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za sticanje druge diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova;
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio/la intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis autora

U Beogradu, _____

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora _____ Nikola Ivančević _____

Broj indeksa _____ 14/2014 _____

Studijski program _____ Biomedicinsko inženjerstvo i tehnologije _____

Naslov rada __ Kinematička analiza rukopisa u neurološkim i psihijatrijskim oboljenjima i neurorazvojnim poremećajima dečjeg i adolescentnog doba _____

Mentori _____ Prof. dr Jasna Jančić i Prof. dr Milica Janković _____

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la radi pohranjivanja u **Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog naziva doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis autora

U Beogradu, _____

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

_____ **Kinematička analiza rukopisa u neurološkim i psihijatrijskim oboljenjima i neurorazvojnim poremećajima dečjeg i adolescentnog doba** _____

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu i dostupnu u otvorenom pristupu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo (CC BY)
2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)
- 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada (CC BY-NC-ND)**
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)
5. Autorstvo – bez prerada (CC BY-ND)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

Potpis autora

U Beogradu, _____
