

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Mr Sci med dr Aleksandra S. Kačar

UTICAJ TRANSKRANIJALNE MAGNETNE
STIMULACIJE NA KLINIČKE ZNAKE I
ELEKTROFIZIOLOŠKE PARAMETRE KOD
OBOLELIH OD PARKINSONOVE BOLESTI

doktorska disertacija

Beograd, 2012

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

MD, MS, Dr Aleksandra S. Kačar

EFFECT OF TRANSCRANIAL MAGNETIC
STIMULATION ON CLINICAL AND
ELECTROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS
IN PARKINSON'S DISEASE PATIENTS

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2012

MENTOR:

Akademik Prof dr Vladimir S. Kostić, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu

KOMENTOR:

Prof dr Miloš Ljubisavljević, Faculty of Medicine and Health Sciences, Department of Physiology, UAE University, Al Ain, United Arab Emirates.

ČLANOVI KOMISIJE:

- 1) Prof dr Nadežda Čovičković Šternić, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu
- 2) Prof dr Marina Svetel, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu
- 3) Prof Mirjana Popović, Elektrotehnički Fakultet, Univerzitet u Beogradu

ZAHVALNICA

Ovim putem želim da izrazim zahvalnost osobama koji su svojom nesebičnom podrškom omogućili realizaciju i izradu moje doktorske disertacije.

Veliku zahvalnost dugujem mentoru, Akademiku Prof dr Vladimiru Kostiću, na čijem odeljenju sam sticala prva znanja iz neurologije, koji je svih ovih godina usmeravao moja naučna stremljenja i koji mi je bezuslovno omogućio da finaliziram ovo istraživanje.

Želim da se zahvalim komentoru, Prof dr Milošu Ljubisavljeviću, koji je, pre više od decenije, prepoznao moje ideje i kome dugujem zahvalnost na našem iskrenom prijateljstvu.

Posebnu zahvalnost dugujem Prof dr Saši Filipoviću, čijim povratkom, moje misli vezane za eksperimentalni rad, dobijaju elemente vitalnosti i čiji je mentalni sklop, za mene lično, bio okosnica u periodu izrade i pisanja ove disertacije, kao i realizacije naučnih radova na međunarodnom nivou.

Neizmernu zahvalnost dugujem Dr Sci Slađanu Milanoviću, višem naučnom saradniku koji je tokom svih ovih godina svojim prijateljstvom i tehničkim znanjem, bio beizostavna karika mog istraživačkog rada.

Veliku zahvalnost dugujem svim zaposlenima na Odeljenju za neurodegenerativne bolesti, Neurološke Klinike, KCS, a posebno lekarima: Doc dr Nataši Dragašević - Mišković, Prof dr Marini Svetel i mlađim kolegama, dr Nikoli Kresojeviću i dr Vladani Marković.

Takođe, želim da izrazim ogromnu zahvalnost Prof John Cristopher Rothwell-u (Institute for Neurology and Neurosurgery, Physiology and Pathophysiology of Human

Motor Control, Queen Square, London, UK), čoveku i naučniku, koji nijednog trenutka nije pokazao zanemarivanje za ono što sam radila, kako na njegovom odeljenju, tako i tokom celokupnog perioda izrade doktorske disertacije. Njemu zahvaljujem na vremenu, koje je u svakom trenutku, bez ikakve zadržske, posvećivao mojim pitanjima i dilemama, i prema kome imam odnos kao prema iskonskom učitelju u svetu nauke.

I na kraju, želim da se zahvalim mojoj porodici, čija ljubav, stabilnost i korektivni stavovi, označavaju lični pečat mog bitisanja.

Autor

NASLOV DOKTORSKE DISERTACIJE:

UTICAJ TRANSKRANIJALNE MAGNETNE STIMULACIJE NA KLINIČKE
ZNAKE I ELEKTROFIZIOLOŠKE PARAMETRE KOD OBOLELIH OD
PARKINSONOVE BOLESTI

REZIME

Cilj rada. Cilj ovog rada je analiza promena ekscitabilnosti i kortikalnog plasticiteta kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti (PB) uslovljenih primenom facilitatornog PAS 25 protokola u zavisnosti od primenjene terapije.

Materijal i metode. Pregledano je 30 pacijenta obolelih od PB, i to po 10 pacijenata sa novonastalom PB, 10 pacijenata sa DKPB, bez i sa terapijom i po 10 pacijenata sa L-dopa indukovanim diskinezijama, bez i sa terapijom. Kontrolnu grupu je činilo 10 zdravih ispitanika koji su upareni sa pacijentima po starosti i polu. Plasticitet i stepen ekscitabilnosti je ispitivan na više zahvaćenoj strani u regionu za šaku motornog korteksa primenom uparene asocijativne stimulacije, kao modela transkranijalne magnetne stimulacije (TMS).

Rezultati. Sve grupe pacijenata su, u odnosu na KG, pokazale postojanje deficita LTP – sličnog plasticiteta. Manji nagib krive regrutacije na višim intenzitetima TMS stimulacije je bio prisutan u svim grupama, kratka intrakortikalna inhibicija je bila manja u grupi pacijenata sa novonastalom PB i grupi sa diskinezijama, dok je kratka aferentna inhibicija bila oštećena na početku bolesti. LTP plasticitet koji je narušen i na početku bolesti, ostaje oslabljen nezavisno od primenjene terapije.

Zaključak. Redukovana ekscitabilnost uslovljena PAS protokolom može biti fiziološki marker prisustva patoloških promena kod PB. Takođe, dugotrajno lečenje ne menja bitno patofiziološke procese koji su u osnovi ove bolesti.

KLJUČNE REČI: Parkinsonova bolest, TMS, PAS, plasticitet

TITLE OF DOCTORAL DISSERTATION:

EFFECT OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION ON CLINICAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS IN PARKINSON'S DISEASE PATIENTS

ABSTRACT

Objective. Analyze changes of cortical excitability and plasticity in patients with Parkinson's disease (PD) according to the applied therapy using PAS 25 protocol.

Methods. We examined 30 patients with PD: 10 patients with drug naive PD, 10 patients who had been on dopaminergic medication without any complications and side effect (“off” and “on” state) and 10 patients with L-dopa induced dyskinesia (LID) (“off” and “on” state). The control group (CG) consisted of 10 healthy subjects who were matched to the patients by age and sex. Plasticity and excitability of the hand primary motor cortex of the more affected side were evaluated using transcranial magnetic stimulation (TMS) techniques.

Results. All patient groups had deficits LTP – like plasticity in comparison to controls: diminished slope of input-output curves at higher TMS intensities, impaired short-interval intracortical inhibition (SICI) in de novo PD group and group with dyskinesias and decreased facilitatory sensory-motor plasticity (as measured by paired associative stimulation [PAS] protocol). LTP plasticity that has been damaged at the beginning of the disease, remains disrupted independently of medical treatment.

Conclusions. There is little interaction between plasticity and excitability features of motor cortex in PD. Reduced response to facilitatory PAS protocol, reduced SICI, and reduced slope of the input - output curve at higher TMS pulse intensities, seem to be physiological markers for the presence of the pathological disease process in PD. Long term treatment does not seem to change the underlying physiology of the disease.

KEY WORDS: Parkinson's disease, TMS, PAS, plasticity

SADRŽAJ

UVOD	1
PLASTICITET	1
TRANSKRANIJALNA MAGNETNA STIMULACIJA.....	2
PARKINSONOVA BOLEST	3
REZULTATI ISPITIVANJA PRIMENE TMS KOD PACIJENATA SA PB (BAZIČNE POSTAVKE)	4
NEINVAZIVNA STIMULACIJA CNS-A.....	5
<i>Definicija, opis metoda i istorijski pregled</i>	<i>5</i>
<i>TMS - principi delovanja, fiziološki efekti, metode merenja kortikalnog plasticiteta i modaliteti primene</i>	<i>6</i>
<i>Pojedinačna TMS.....</i>	<i>7</i>
<i>Uparena TMS.....</i>	<i>9</i>
<i>Uparena asocijativna stimulacija („paired associated stimulation“) - PAS.....</i>	<i>11</i>
<i>r TMS - principi delovanja, glavni fiziološki efekti i primena.....</i>	<i>13</i>
<i>Transkranijalna primena jednosmerne struje niskog intenziteta (t DCS) - principi delovanja, fiziološki efekti i primena</i>	<i>14</i>
NEUROPLASTICITET	15
<i>Definicija neuroplasticiteta</i>	<i>15</i>
<i>Metaplasticitet</i>	<i>16</i>
<i>Plasticitet indukovani učenjem</i>	<i>18</i>
METODE MODULACIJE KORTIKALNOG PLASTICITETA KOD LJUDI NEINVAZIVNOM STIMULACIJOM	20
<i>rTMS – princip i terapijska primena.....</i>	<i>20</i>
<i>PAS</i>	<i>22</i>
PARKINSONOVA BOLEST – DEFINICIJA, ETIOLOGIJA, KONCEPT NEURODEGENERACIJE	23
<i>Patofiziologija Parkinsonove bolesti</i>	<i>25</i>
<i>Kliničke karakteristike Parkinsonove bolesti.....</i>	<i>29</i>
<i>Osnovni terapijski pristupi i komplikacije</i>	<i>32</i>
<i>Patofiziologija diskinezija.....</i>	<i>34</i>
NEUROFIZIOLOŠKE PROMENE KOD PB – DOSADAŠNJA ISTRAŽIVANJA.....	34
<i>Promene vrednosti PT i uticaja VMK.....</i>	<i>36</i>
<i>Promene krive regrutacije</i>	<i>36</i>

<i>Promene kratke intrakortikalne inhibicije, LICI i IKF</i>	37
<i>PAS i PB</i>	38
HIPOTEZE RADA	41
CILJEVI RADA	42
MATERIJAL I METODE	43
ISPITANICI	43
METODE	45
<i>Modifikovana skala Hoehnove i Yahra</i>	45
<i>Unifikovana skala za procenu PB (UPDRS)</i>	45
<i>Skala za procenu stepena diskinezija (AIMS)</i>	46
<i>Hamiltonova skala depresije (Hamilton Depression Rating Scale)</i>	47
<i>Hamiltonova skala za procenu anksioznosti (Hamilton Anxiety Scale)</i>	47
<i>Mala skala procene mentalnog stanja (Mini – mental State Examination – MMSE)</i>	47
<i>Testovi ispitivanja motornih funkcija - Purdue Pegboard Test (PTT)</i>	48
<i>Transkranijalna magnetna stimulacija (TMS)</i>	48
<i>Uparena asocijativna stimulacija („paired associative stimulation“ -PAS)</i>	52
EKSPERIMENTALNI PROTOKOL	53
<i>Statistička analiza</i>	54
REZULTATI RADA	56
DEMOGRAFSKI PODACI	56
<i>Depresivnost</i>	57
<i>Anksioznost</i>	57
<i>Stadijum bolesti prema Hoehnovoj i Yahru kod pacijenata koji su bez terapije</i>	57
<i>UPDRS kod pacijenata koji su bez terapije</i>	57
<i>Motorna spretnost (PPT) kod pacijenata koji su bez terapije</i>	58
BAZIČNE VREDNOSTI PARAMETARA EKSCITABILNOSTI	63
<i>MP, aMP, test stimulus (120%)</i>	63
<i>MEP</i>	63
<i>Kriva regrutacije</i>	64
<i>Voljna mišićna kontrakcija, MEP i PT</i>	65
<i>Kratka intrakortikalna inhibicija i intrakortikalna facilitacija</i>	69
EKSCITABILNOST USLOVLJENA PAS PROTOKOLOM	69
<i>MEP</i>	69
<i>Kriva regrutacije</i>	70
<i>Nivo prekontrakcije, veličina MEPa i vrednosti PT</i>	73
<i>Kratka intrakortikalna inhibicija i intrakortikalna facilitacija</i>	78

UTICAJ TERAPIJE NA KLINIČKE I NEUROFIZIOLOŠKE PARAMETRE U GRUPI PACIJENATA SA DKPB I PACIJENATA SA DISKINEZIJAMA.....	79
<i>Stadijum bolesti i PPT</i>	79
<i>Neurofiziološki parametri</i>	81
<i>MEP</i>	81
<i>Kriva regrutacije</i>	82
<i>Nivo VMK, MEPa i PT</i>	84
<i>Kratka intrakortikalna inhibicija i intrakortikalna facilitacija</i>	87
DISKUSIJA.....	89
KLINIČKE KARAKTERISTIKE I MOTORNA SPRETNOST	89
OSNOVNE VREDNOSTI PARAMETARA EKSCITABILNOSTI	91
<i>Motorni prag i aktivni motorni prag</i>	91
<i>MEP</i>	92
<i>Kriva regrutacije</i>	92
<i>Voljna mišićna kontrakcija, MEP i PT</i>	94
<i>Kratka intrakortikalna inhibicija i intrakortikalna facilitacija</i>	95
UTICAJ PAS PROTOKOLA NA KORTIKALNU EKSCITABILNOST	97
<i>MEP</i>	97
<i>Kriva regrutacije</i>	99
<i>Voljna mišićna kontrakcija, MEP i PT</i>	101
<i>Kratka intrakortikalna inhibicija i intrakortikalna facilitacija</i>	103
PLASTIČNOST – INTERAKCIJE KORTIKALNE RAZDRAŽLJIVOSTI.....	105
UTICAJ TERAPIJE NA NEUROFIZIOLOŠKE PARAMETRE I STEPEN EKSCITABILNOSTI U GRUPI PACIJENATA SA DKPB I SA DISKINEZIJAMA	109
<i>MEP</i>	110
<i>Kriva regrutacije</i>	111
<i>Voljna mišićna kontrakcija, MEP i PT</i>	111
<i>Kratka intrakortikalna inhibicija i intrakortikalna facilitacija</i>	113
ZAKLJUČCI.....	115
BAZNI NIVO:	115
EFEKAT PASA	116
EFEKAT TERAPIJE	117
BUDUĆI NAUČNI DOPRINOS	118
LITERATURA	119

SKRAĆENICE

AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
aMP	Aktivni motorni prag
BG	Bazalne ganglije
CNS	Centralni nervni sistem
DA	Dopamin
DKPB	Dobro kontrolisana parkinsonova bolest
KG	Kontrolna grupa
KS	Kortikospinalni trakt
LAI	Long afferent inhibition
LICI	Long intracortical inhibition
L-dopa	Levodopa
LID	L-dopa indukovane diskinezije
LTP	Long term potentiation
LTD	Long term depression
M1	Primarna motorna area
MEP	Motorni evocirani potencijal
MMSE	Mini-mental state examination
MP	Motorni prag
PAS	Paired associated stimulation
PB	Parkinsonova bolest
PPT	Perdue pegboard test
PT	Period tišine
rTMS	Repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija
SAI	Short afferent inhibition
SICI	Short intracortical inhibition
TBS	„Theta burst“ stimulation

tDCS	Transcranial direct current stimulation
TMS	Transkranijalna magnetna stimulacija
SMA	Suplementarna motorna area
VMK	Voljna mišićna kontrakcija
UPDRS	Unifikovana skala za procenu Parkinsonove bolesti

PLASTICITET

Centralni nervni sistem (CNS) je dugo vremena smatran „čvrstom“ strukturom koja ima malo kapaciteta za modifikaciju i prilagođavanje. Savremena saznanja definišu mozak kao dinamičnu strukturu koju karakteriše stalno prisustvo funkcionalnih i strukturnih promena koje nastaju usled spoljašnje i unutrašnje interakcije. Reorganizacija kortikalnih mehanizama koje nastaju u fazama učenja i regeneracije predstavlja kortikalni ili fiziološki plasticitet, odnosno neuroplasticitet. Mozak koristi brojne mehanizme za svoju adaptaciju: modulaciju sinaptičke transmisije, promene u integrativnim svojstvima pojedinačnih neurona, kooperativne promene u mrežama neurona, promene u sferi neurotransmitera i jonske regulacije, modifikacija nesinaptičkih, električnih komunikacija (“gap-junctions” spojevi), promene glijalnog matriksa (npr. astroglija) i morfološke i anatomske modifikacije (Haris i sar., 2003; Matsuzaki i sar., 2004).

Kontrolni mehanizmi plasticiteta zasnovani su na principima metaplasticiteta i sinaptičkog skaliranja, čime se postiže modifikovanje postojećih informacionih signala i veća stabilnost sinaptičkih sistema (Abraham i Medved, 1996; Turrigiano i Nelson, 2004).

Jednostavne i kratkotrajne motorne radnje, kao vid simplifikovanog procesa učenja, dovode do menjanja plasticiteta (Hebb, 1949). Mehanizmima potencijacije ili inhibicije menjanjem jačine sinaptičkih veza unutar nepromenjenih struktura neuronskih sistema, nastaju promene ekscitabilnosti neuronskih sistema (*funkcionalni plasticitet*). Međutim, prolongirani funkcionalni plasticitet koji je u funkciji stalnog priliva informacija, uslovljava nastanak strukturnih promena koje su posledica stvaranja novih sinapsi, povećanja gustine nervnih završetaka i glijalnog matriksa (*strukturni plasticitet*)

(Butz i sar., 2009). Plasticitet može biti kratkotrajni (traje do ne koliko minuta) i dugotrajni (traje do nekoliko sati ili duže). Osnova *kratkoročnog plasticiteta* je povećanje sinaptičke efikasnosti koje nastaje zbog oslobađanja neurotransmitera i aktivnosti postsinaptičkih receptora. Sinaptička snaga ili sinaptička efikasnost je definisana promenom amplitude membranskog potencijala uslovljenom predhodnim presinaptičkim akcionim potencijalom. Njena vrednost varira od 0,4mV do 20m V. Vrste kratkoročnog plasticitet su: sinaptičko povećanje, sinaptička depresija, facilitacija i post-tetanička potencijacija. *Dugoročni plasticitet* se odnosi na procese dugoročne potencijacije („long term potentiation“ – LTP) i dugoročne depresije („long term depression“ – LTD). Oni nastaju na nivou ekscitatornih sinapsa, traju više od nekoliko minuta i svoju funkciju obavljaju preko glutamata, glicina i aktivacije NMDA receptora. Plasticitet se dalje može podeliti na homosinaptički i heterosinaptički (Jung i Ziemann, 2009). *Homosinaptički* plasticitet označava menjanje sinaptičke snage putem presinaptičkih promena neuronskih veza jednog sistema. *Heterosinaptički* plasticitet podrazumeva promene sinaptičke efikasnosti različitih neuronskih sistema.

Predmet ovog istraživanja je zasnovan na ispitivanju funkcionalnog plasticiteta primenom transkranijalne magnetne stimulacije (TMS) kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću u zavisnosti od primenjenog neurofiziološkog protokola i primene odgovarajuće terapije.

TRANSKRANIJALNA MAGNETNA STIMULACIJA

Transkranijalna magnetna stimulacija (TMS) je jedna od prvih metoda koja je omogućila neinvazivno ispitivanje funkcije kortikospinalnog sistema na humanim subjektima. TMS omogućava siguran, efikasan i bezbolan način stimulacije perifernih i centralnih nervnih struktura. Magnetni stimulatori, propuštanjem velike količine elektriciteta kroz specijalno dizajnirane kalemove postavljene nad odgovarajućim ekscitabilnim strukturama ispitanika, generišu impulsno magnetno polje, koje u parenhimu nadražljivih tkiva dovodi do indukcije sekundarnog električnog polja, nastanka strujnih tokova i stvaranje ekscitatornih postsinaptičkih potencijala. Ukoliko se kalem postavi nad motornom korom velikog mozga dolazi do ekscitacije kortikalnih interneurona i kortikospinalnih aksona koji stvaraju nizove descedentnih pražnjenja

koji se propagiraju duž piramidnog puta i perifernih motornih aksona, dovodeći do aktivacije skeletnih mišića. Dobijen odgovor u ispitivanom mišiću se naziva motorni evocirani potencijal (MEP). U prethodno voljno aktiviranom mišiću, TMS izaziva kratkotrajni prestanak aktivnosti koji se konvencionalno naziva period tišine (PT). Pretpostavlja se da PT nastaje aktivacijom inhibitornih kortikalnih interneurona. Period tišine, predstavlja negativan TMS fenomen čija fiziološka osnova nije u potpunosti poznata. Pretpostavlja se da inicijalni deo PT nastaje usled aktivacije segmentnih, spinalnih procesa; u svom najvećem delu on nastaje usled aktivacije kortikalnih inhibitornih neuronskih krugova, aktivacijom GABA_B receptora (Tamburin i sar., 2003), pa se u tom smislu PT uzima kao mera nivoa kortikalne inhibicije. Pri tome je pokazano da kod normalnih subjekata postoji direktan odnos između jačine TMS i dužine trajanja PT. Veličina navedenih parametara (MEP i PT) i jačina magnetnog polja neophodna da izazove pragovnu pobudu u ekscitatornim (motorni prag aktivacije – MPa) i inhibitornim (motorni prag inhibicije – MPi) neuronskim petljama, u mirovanju i tokom voljne aktivacije, predstavljaju funkcionalni korelat stepena nadražljivosti motorne kore velikog mozga, odnosno stepen nadražljivosti odgovarajućih grupa neurona za koje se pretpostavlja da učestvuju u njihovom nastanku. U ovom smislu, testiranje ekscitabilnosti primarne motorne kore putem TMSa, omogućava ispitivanje ne samo funkcionisanja kortikospinalnih puteva, već i indirektno, ispitivanje uticaja intrakortikalnih struktura, pa i bazalnih ganglija koje učestvuju u modulaciji kortikofugalne aktivnosti (Maryama i sar., 2006).

Primena TMS ima značajnu ulogu u istraživačkom i kliničkom radu u različitim oblastima medicine, kao što su: klinička neurofiziologija, neurologija, psihijatrija i rehabilitacija.

PARKINSONOVA BOLEST

Idiopatska Parkinsonova bolest (PB) je progresivno, neurodegenerativno oboljenje. Klasična klinička slika se karakteriše postojanjem usporenosti u započinjanju i izvođenju pokreta – bradikinezije, poremaćaja mišićnog tonusa po ekstrapiramidnom tipu - rigor, tremorske aktivnosti u miru i posturalne nestabilnosti. Klinička dijagnoza se temelji na postojanju dva od četiri navedena znaka bolesti (Sethi 2002; Janković,

2008), dok se patohistološka potvrda oboljenja, dokazuje postojanjem inkluzija u telima neurona odgovarajućih delova mozga koji se nazivaju Luvijeva tela (Lewy bodies). To je bolest starije populacije u starosnoj grupi od 50 do 70 godina. Uzroci nastanka PB su multifaktorijalni. Bolest najverovatnije nastaje zbog kombinovane interakcije faktora spoljašnje sredine i određene genetske predispozicije. Lečenje PB se zasniva na primeni preparata koji su prekursori dopamina (levodopa), agonistima dopamina, inhibitorima enzima razgradnje dopamina, neuroprotektivnom i rehabilitacionom lečenjem.

REZULTATI ISPITIVANJA PRIMENE TMS KOD PACIJENATA SA PB (bazične postavke)

Dosadašnja ispitivanja ekscitatornih i inhibitornih fenomena primenom TMS kod pacijenata sa PB, pokazala su postojanje multiplih funkcionalnih poremećaja kortikospinalnih struktura. Ispitivanja praga nadražljivosti, pokazala su njegovo značajno smanjenje na oboleloj strani kod pacijenata sa PB i naglašenom rigidnošću, a bez prisustva tremora, u poređenju sa drugom nezahvaćenom stranom i zdravim ispitanicima (Cincotta i sar., 2006). Pretpostavlja se da smanjenje praga kod pacijenata sa dominantnim hipokinetskim sindromom nastaje usled dizinhibicije kortikomotornog sistema i posledičnog ekscitativnog pražnjenja u kortikospinalnim projekcijama. Međutim, kasnija ispitivanja MEP u miru nisu pokazala postojanje značajnih razlika između pacijenata sa PB i zdravih kontrolnih subjekata (Cincotta i sar., 2006, Bagnato i sar., 2006). Važno je napomenuti da dosadašnja ispitivanja nisu detaljno analizirala nijedan od kardinalnih kliničkih znakova kao bitnih varijabli PB. Ispitivanje nivoa ekscitabilnosti pri voljnoj aktivaciji (aktivni prag) pokazalo je postojanje pozitivne korelacije između stepena bradikinezije i veličine aktivnog praga (Tamburin i sar., 2003) kod PB, iako nije bilo značajne razlike u poređenju sa zdravim subjektima.

Ispitivanja promena MEP-a izazvanih TMS-om baziraju se na činjenici da amplituda MEP-a raste proporcionalno jačini stimulacije koja dovodi do regrutacije i sinhronizacije ekscitiranih motornih neurona na nivou kičmene moždine. Početna ispitivanja kod PB su pokazala povećanu amplitudu MEP u miru kod pacijenata sa dominantnim hipokinetskim sindromom hemisindromom (Kostić, 1998, Cincotta i sar., 2006), što ukazuje na povećanu ekscitabilnost kortikospinalnih puteva. Kasnije studije

su pokazale postojanje razlike u veličini MEP-a koji su bili značajno veći u miru u odnosu na kontrolne subjekte; tokom voljne aktivacije nije došlo do progresivnog povećanja amplitude MEP-a (Bagnato i sar., 2006). Nasuprot ovim ranim nalazima kasnije studije su pokazale normalnu veličinu MEP-a u miru kod PB pacijenata (Tamburin i sar., 2003) i za vreme voljne aktivacije (Buhmann i sar., 2004). Nasuprot ovim rezultatima, Chen i saradnici su 2001 godine, ispitujući odnos regurutovanja amplitude MEP i progresivnog povećavanja jačine TMS stimulacije, došli do interesantnog rezultata da je rast amplitude MEP-a veći kod PB pacijenata, nego kod zdravih kontrola. Dakle, iako postoje određene indicije da je amplituda MEP povećana kod PB u miru, kao i da postoji smanjena facilitacija motorne kore u toku voljne aktivacije, ove, kao i prethodne studije su uglavnom sprovedene na malom broju pacijenata i nisu uzele u obzir nijedan od kardinalnih kliničkih znakova PB-ti. Kod PB pacijenata, PT je značajno skraćen u odnosu na zdrave ispitanike (Cincotta i sar., 2006). Primena terapije levodope produžava i normalizuje njegovo trajanje (Chen i sar., 2001). Slična zapažanja potvrđena su u nizu kasnijih studija (Bagnato i sar., 2006). Ovakav nalaz ukazuje na postojanje neravnoteže ekscitabilnosti u kortikospinalnim putevima kod PB-ti koja je pomešana u pravcu dizinhibicije. Jedna od retkih studija, koja je ukazala na mogući odnos kliničkog statusa PB pacijenata i PT, je pokazala da davanje velikih doza levodope dovodi paradoksalnog produženja PT kod pacijenata sa izraženom diskinezijom (Buhmann i sar., 2004).

NEINVAZIVNA STIMULACIJA CNS-a

Definicija, opis metoda i istorijski pregled

Dugo vremena unazad, naučnici su pokušavali da izazovu različite fiziološke efekte primenom magnetnih ili električnih polja. Daleke 1896 godine, prvi put je, od strane d'Arsonvala objavljeno, da nestabilno indukovano magnetno polje (42Hz) može izazvati fosfene i vertiginozne smetnje kod zdravih ispitanika, što je potvrđeno od strane Silvanusa P. Thompsona 1910 godine. Nakon više godina pauze, nekoliko naučnika je (Kolin i sar., 1959, Bickford i Freeming, 1965, Lovsund i sar., 1980), koristeći strujne impulse pokušavalo da ispita ekscitabilna tkiva na životinjama i ljudima. Kao pioniri transkranijalne stimulacije smatraju se Merton i Morton, koji su pre oko 40 godina

(1980 godina), konstruisali visokonaponski električni stimulator kojim su direktno aktivirali mišić. Nakon toga, isti autori su želeli da primenom transkranijalne električne stimulacije (TES), stimulišu motorna područja humanog korteksa, kada je zaključeno je da primena visokonaponske električne stimulacije na predeo primarnog motornog korteksa, proizvodi kratak i relativno sinhron odgovor mišića (MEP). Odmah je bilo jasno da će to biti korisno oruđe u istraživačkom radu. Međutim, nedostatak ove metode je bilo to što je njena primena bila bolna. Pet godina kasnije, 1985 godine, Barker i njegovi saradnici su rešili brojne tehničke probleme i pokazali da je moguće stimulirati mozak i periferne nerve primenom magnetne stimulacije, pri čemu je nivo bola sveden na minimum. To je prvi put pokazano na 11-om Međunarodnom Kongresu elektroencefalografije i kliničke neurofiziologije koji je održan u Londonu. Prvi stimulator je dizajniran i izgrađen u Royal Hallmsire Hospital u Sheffield-u.

TMS - principi delovanja, fiziološki efekti, metode merenja kortikalnog plasticiteta i modaliteti primene

Način delovanja TMS se zasniva se na principu elektromagnetne indukcije koja je 1838 g odine otkrivena od strane Micheale Faraday-a. Kratkotrajni strujni impuls generisan u zavojnici koja je postavljena iznad određenog regiona skalpa ispitanika, stvara kratkotrajno magnetno polje jačine 1,5-2 T. Ovako indukovano magnetno polje, nakon prolaska kroz kožu i lobanju, indukuje sekundarne strujne tokove koji izazivaju nastanak ekscitatornih potencijala u odgovarajućim ekscitabilnim strukturama. Stimulacija je najefikasnija na mestu gde je prostorno sumiranje indukovano električnog polja maksimalno. U homogenom mediju, prostorne promene električnog polja će uzrokovati trenutni strujni tok koji je paralelan sa ravni zavojnice i koji će u mozgu biti pretežno tangencijalno lokalizovan. Aktivacija neurona se najverovatnije ostvaruje dovostrukim mehanizmom: direktnom aktivacijom tela neurona i aksona koji iniciraju nastanak direktnih (D) talasa i talasa kasnih latencija tzv. indirektni (I) talasi koji nastaju 1-2 ms kasnije. Smatra se da I talasi nastaju pobudom aksona kortikospinalnog puta, kao i drugih polisinaptičkih mreža i rekurentnih neuroniskih krugova (di Lazzaro i sar., 1998). Primenjen na različitim nivoima motornog sistema, TMS može pružiti informaciju o ekscitabilnosti motornog korteksa, funkcionalnom integritetu intrakortikalnih neuralnih struktura, sprovođenju duž kortikospinalnih i

kortikonuklearnih struktura i vlakana korpusa kalozuma, kao i o s tanju nervnih korenova i perifernih motornih nerava i mišića. Model ovakvog istraživanja je dragocen, jer pruža mogućnost lokalizacije mesta lezije unutar nervnog sistema, a može imati i prediktivnu ulogu u smislu stepena oporavka nakon povrede (Pascual-Leone i sar., 2002).

Dizajn kalema za TMS može biti različit. U zavisnosti od jačine, dubine i fokalnosti stimulacije, shodno ciljnoj strukturi koja se želi aktivirati, konstruisani su kalemovi različitog oblika.. Ranije se koristio kružno formiran, cirkularni kalem, promera do 90 mm koji nije veoma selektivan u pobudi određenih kortikalnih struktura. Cirkularan kalem je podesan za stimulaciju dublje lokalizovanih moždanih struktura, posebno regiona za nogu. Noviji kalemovi imaju oblik osmice („figure of eight“). Njegove dimenzije su 70 mm u prečniku. Upotrebom ovog tipa kalema, postiže se veća fokalnost stimulacije, odnosno, bolja selektivnost aktivacije odgovarajućih mišića, posebno mišića ruke. Ovako dizajnirani kalemovi stvaraju dva kružna magnetna polja u čijoj se uniji preseka, formira mesto maksimalne stimulacije. Za istovremenu stimulaciju obe hemisfere, mišića i nerava, koriste se kalemovi manjih dimenzija, dok se za stimulaciju cerebeluma uglavnom koristi kalem većih dimenzija. Faktori koji utiču na TMS stimulaciju su: veličina, oblik i orijentacija kalema, oblik stimulusa, primena pojedinačne ili repetitivne stimulacije i intenzitet i frekvencija primenjene stimulacije.

U zavisnosti od broja impulsa u jedinici vremena i razlike interstimulusnih intervala (ISI), TMS je podeljena na: pojedinačnu, uparenu i repetitivnu stimulaciju.

Pojedinačna TMS

Pojedinačna TMS stimulacija označava stimulaciju kod koje je interval između stimulusa najmanje 4-5 sekunde. Pojedinačni TMS stimulus se aplikuje na odgovarajuću kortikalnu motornu areju, dovodeći do reakcije odgovarajućeg mišićnog efektoru suprotne strane i formiranja motornog evociranog potencijala – MEP, kontralateralno od mesta stimulacije. Mesto stimulacije se određuje na osnovu primene 10-20 EEG principa. Ukoliko se stimuliše motorni centar za ruku, ciljni mišići za registraciju su mali mišići šake: (prvi interosalni mišić FDI, primicač malog prsta ADM, odmicač palca – APB). Prilikom stimulacije centra za nogu (mediosagitalna

lokalizacija), uglavnom se koristi prednji tibijalni mišić. Primenom pojedinačne TMS stimulacije dobijaju se različiti parametri kao mera ekscitatornih i inhibitornih procesa CNS.

U ekscitatorne parametre se ubrajaju: prag nadražaja (u miru i aktivni motorni prag), veličina amplitude MEPa, ulazno/izlazna kriva regrutacije („input-output curve“). U inhibitorne parametre se ubrajaju period tišine (PT).

Motorni prag (MP)

Prema definiciji, motorni prag predstavlja najniži intenzitet pojedinačne TMS stimulacije koja izazova motorne evocirane potencijale veličine do $50\mu\text{V}$, u predhodno relaksiranom mišiću, u 6 od 10 pokušaja (Rossini i sar., 1994). Prag odražava stepen nadražljivosti odgovarajućeg pula neurona i stepena njihove lokalne gustine. Motorni prag zavisi od stepena mirovnog membranskog potencijala, tako da promene u koncentraciji natrijuma i kalcijuma igraju važnu ulogu za njegovo generisanje. Samim tim, primena lekova može imati uticaj na promenu nivoa mirovnog membranskog potencijala (Ziemann, 2004). Najniži je za mišiće šake i podlaktice, a njegova vrednost raste proporcionalno veličini mišića.

Motorni evocirani potencijal (MEP)

MEP reflektuje integritet kortikospinalnog (KS) trakta, odnosno, ekscitabilnost motornog korteksa, nervnih korenova, perifernih nerava i mišića. MEP se sastoji od latence, amplitude i trajanja. Latenca MEP-a je vreme koje protekne od primene magnetne stimulacije do pojave odgovora na ispitivanom mišiću. To je vreme koje je neophodno za aktivaciju kortikalnih motornih neurona, prenos impulsa descendnim putevima i vreme aktivacije alfa motoneurona i skeletnih mišića. Latenca se za 4 ms skraćuje prilikom voljne aktivacije mišića. Amplituda MEPa se odnosi na procenu rastojanja od najviše i najniže tačke pozitivne i negativne defleksije. Manja vrednost ukazuje na smanjenje ekscitabilnosti motornog korteksa i descendnih motornih puteva, ali i stepen degeneracije mišićnih vlakana. Veća vrednost amplitude MEPa, ukazuje na povećanje ekscitabilnosti motornog korteksa. Različiti TMS protokoli kao finalni efekat, dovode do promena u stepenu ekscitabilnosti što se objektivizira

procenom veličine amplitude MEPA. Takođe, prisutnost MEPA nakon povrede mozga može biti značajna mera predikcije stepena funkcionalnog oporavka (Pascual-Leone i sar., 2002).

Kriva regrutacije

Kriva regrutacije ili u lazno / izlazna kriva, kvantifikuje promene MEP u zavisnosti od stepena intenziteta TMS stimulacije (Devanne i sar. 1997.; Ridding i Rothwell, 1997; Carroll i sar. 2001). Nagib krive zavisi od ekscitabilnosti KS puta i od pozicije kalema. Obično je sigmoidnog izgleda (mišići ruke), dok za druge mišiće, ima više linearnu formu. Na nižim nivoima povećanja intenziteta stimulusa, zapaža se veći porast amplitude MEPA; maksimalna stimulacija formira plato, što je mera zaštite sistema. Verovatno je da ona odražava ravnotežu između ekscitatornih i inhibitornih komponenti KS puta, uključujući i stepen rekurentne inhibicije.

Period tišine (PT)

Period tišine označava prekid mišićne aktivnosti nakon primene TMS u predhodno voljno aktiviranom mišiću. Period tišine označava vreme od završetka MEPA do ponovnog uspostavljanja voljne mišićne aktivnosti. Kreće se u intrevalu od 200 do 400 ms, sa prosekom do 300 m s. Ovaj parametar je posredovan aktivacijom GABA_B receptora (Werhahni i sar., 1999). Kortikalnog porekla je, mada se smatra da prvih 50 do 60 m s, nastaje zbog involviranosti inhibitornih mehanizama spinalnog porekla (Renshaw inhibicija).

Uparena TMS

Uparena TMS stimulacija je način u kome se dva stimulusa aplikuju jedan za drugim u odredjenom vremenskom razmaku koji se naziva interstimulusni interval (ISI). Postojanje ISI definiše pojam uparene stimulacije. Pored vremenske komponente uparena stimulacija ima i karakteristiku prostorne definicije. Naime, stimulus može biti aplikovan na istom mestu (npr. M1 region jedne strane uz različite ISI), na različitim mestima (M1 regioni dve suprotne hemisfere, primenom različitih ISI) i primenom različitih tipova stimulacije (npr. električna stimulacija medijalnog nerva jedne ruke i TMS suprotne hemisfere). Ukoliko se stimuliše isti sistem, radi se o homosinaptičkom

tipu stimulacije; ako se stimulišu dva strukturno odvojena sistema, radi se o heterosinaptičkom tipu stimulacije. Klasična paradigma uparene stimulacije je definisana 1993 godine od strane Kujirajija sa saradnicima. Ovi autori su se fokusirali na ispitivanje intrakortikalnih inhibitornih sistema. Njihova paradigma je zasnovana na postojanju kondicionirajućeg i test stimulusa. Kondicionirajući ili uslovni stimulus, je stimulus čiji je intenzitet stimulacije manji od intenziteta praga. Ovakav stimulus dovodi do direktne aktivacije korteksa, bez aktivacije spinalnih motoneurona. Test stimulus predstavlja intenzitet stimulacije koji generiše MEP, aproksimativne veličine, od 1 mV. Kondicionirajući stimulus ima mogućnost modifikacije dejstva primenjenog test stimulusa. Prema već definisanim stavovima, ISI do 3 m s, uslovljava smanjenje amplitude, odnosno povećanje stepena inhibicije. Ukoliko je ISI od 10 do 20 ms, registruje se povećanje amplitude, što je mera stepena facilitacije. Različiti TMS parametri se mogu analizirati u zavisnosti od primenjenog ISI. U inhibitorne parametre se ubrajaju: kratka intrakortikalna inhibicija („short intracortical inhibition“ SICI), duga intrakortikalna inhibicija („long intracortical inhibition“ – LICI), interhemisferična (transkalozalna) inhibicija (IHI) i dugotrajna depresija (LTD). U ekscitatorne parametre se ubrajaju aktivni motorni prag (aMP), intrakortikalna facilitacija (IKF) i dugotrajna potencijacija („long term potentiation“ - LTP).

Aktivni motorni prag (aMP)

Aktivni motorni prag označava najmanji intenzitet TMS stimulacije kojim se generiše MEP veličine oko 200 μ V u 50% pokušaja tokom izometrijske kontrakcije (oko 20% voljne mišićne kontrakcije) testiranog mišića (Rossini i sar., 1994). Takođe predstavlja odraz kortikalne ekscitabilnosti. Aktivni motorni prag se uzima kao mera za određivanje subpragovnog, kondicionirajućeg stimulusa prilikom uparenih TMS protokola.

Kratka intrakortikalna inhibicija („short intracortical inhibition“ – SICI)

Kratka intrakortikalna inhibicija je parametar koji se dobija primenom uparene TMS stimulacije (Ziemann i sar., 1996). Primenjeni kondicionirajući ili uslovni stimulus treba da bude dovoljno jak da aktivira kortikalne interneurone, ali da ne izazove aktivaciju kortikalnih i spinalnih motoneurona. Suprapragovni test stimulus, koji se

odašilje u ISI od 1 do 5 ms izaziva inhibiciju, odnosno smanjenje amplitude MEPa. U velikoj meri ovaj parametar je odraz GABA - ergične transmisije, posebno aktivacije GABA_A receptorske subpopulacije (Di Lazzaro i sar., 2000a).

Duga intrakortikalna inhibicija ("long intracortical inhibition" – LICI)

Duga intrakortikalna inhibicija (LICI) opisuje ekscitatorni efekat TMS koji se postiže primenom uparene stimulacije kada je ISI od 50 do 200 ms, a dovodi do povećanja amplitude MEPa. Pretpostavlja se da su mehanizmi LICI i PT slični (Sanger i sar., 2001).

Interhemisferična inhibicija (IHI)

Transkalozalna inhibicija ili interhemisferična inhibicija (IHI) je inhibicija proizvedana u primarnom motornom koreksu jedne hemisfere, stimulacijom suprotne hemisfere kada je ISI od 50 do 80 ms (Ferber i sar., 1992). Inhibicija premotornog korteksa se dobija stimulacijom ipsilateralnog ili kontralateralnog premotornog korteksa (Civardi i sar., 2001; Matsuzaki i sar., 2004, Baumer i sar., 2006). Ovaj tip TMS protokola je veoma značajan u ispitivanju bimanuelne kontrole pokreta, analizi „mirror“ pokreta i klinički nemanifestnih promena kod različitih neuroloških bolesti (PB, multipla skleroza, distonija).

Intrakortikalna facilitacija (IKF)

Kratka intrakortikalna facilitacija (IKF) predstavlja facilitatorni TMS parametar koji meri stepen porasta amplitude MEPa nakon primene uparene TMS stimulacije, kada je ISI između uslovnog i test stimulusa od 8 do 30 ms (Ziemann i sar., 1996, Chen i sar., 1998).

Uparena asocijativna stimulacija („paired associated stimulation“) - PAS

Kao što je već pomenuto, pod uparenom stimulacijom se podrazumeva i stimulacija dva različita sistema. Tipičan primer ovog tipa TMS je uparena asocijativna stimulacija („paired associated stimulation“ - PAS). Ovu paradigma je prvi put formulisana od strane Classena i saradnika (Stefan i sar., 2000, Wolters i sar., 2003).

Primena PASa se odnosi na kombinaciju dve vrste stimulacije: električne stimulacije niske frekvencije medijalnog nerva i TMS kontralateralne regiona motorne kore. Načela dizajna ovog eksperimentalnog protokola su finalizirana nakon posmatranja LTP na animalnim modelima, kojima su se menjali ćelijski mehanizmi odgovorni za učenje i pamćenje. PAS indukovane promene kortikalne ekscitabilnosti se kvantifikuju promenama amplitude MEPA, što je direktno zavisno od ISI aferentnih i magnetnih stimulacija. Ukoliko se subpragovni električni stimulus pošalje 25 ms ranije od suprapragovne i kontralateralne TMS stimulacije, nastaje facilitacija ili potencijacija generisanog odgovora. Međutim, ako je ISI između dve stimulacije 10 ms, nastaje inhibicija ili smanjenje MEP. Dakle, ukoliko je ISI 25 ms, dolazi do LTP, a ukoliko je 10 ms dolazi do LTD (McDonnel i sar., 2007).

Elektrofiziološki parametri koji se mogu meriti primenom PAS su: kratka aferentna inhibicija („short afferent inhibition“ - SAI) i dugotrajna aferentna inhibicija (long afferent inhibition“ – LAI). SAI i LAI predstavljaju stepen inhibicije koja su perifernog porekla. Njihove latence su 20 ms i 200 ms (Di Lazzaro i sar., 2000b). Dokazano je da je SAI najverovatnije muskarinskog porekla, što se pokazalo selektivnom blokadom od strane skopolamina.

Na ovom mestu treba objasniti procese dugotrajne potencijacije i dugotrajne depresije. Procesi dugotrajne potencijacije sinapsi, odnosno procesi dugotrajne depresije su najčešći modeli ispitivanja fizioloških procesa memorije kod životinja. LTP efekti su posledica prisutne presinaptičke ili postsinaptičke transmisije koji uslovljavaju nastanak facilitacije, najmanje nekoliko sati u *in vitro* uslovima, a koji mogu perzistirati i do nekoliko nedelja ili meseci *in vivo* (Bliss i Gardner-Medwin, 1973; Abraham i sar., 2002). Nasuprot LTP procesima, dugotrajno smanjenje sinaptičke efikasnosti nastaje u LTD procesima. LTD procesi se zasnivaju na dvostrukim mehanizmima: depotencijaciji, koja je suprotni elektrofiziološki entitet u odnosu na LTP procese i novonastaloj LTP, koja je se odnosi na hiperpolarizaciju osnovnog nivoa (Dudek i Bear, 1992).

Ukoliko se PAS intervencija tumači kao simplifikovan zadatak motornog učenja koji je baziran na ponavljanju motornog zadatka, onda se ovako primenjen protokol

može posmatrati kao jedan od relevantnih modela za opisivanje plasticiteta mozga (Ziemann i sar., 2004). PAS indukovani plasticitet može biti važan u tumačenjima patogeneze neuroloških oboljenja, ali i mogućih terapijskih primena. Promene kortikalnog plasticiteta traju do 1 sat od primenjene procedure i karakterišu ih topografska specifičnost i sinhronizacija primenjenih signala.

Međutim, tokom PASa se menja i stepen intrakortikalne inhibicije. Naime, nakon davanja antagonista receptora GABA_A, registrovano je povećanje aktivnosti neurona u primarnom somatosenzornom polju. Promena GABA-ergičke intrakortikalne inhibicije može biti značajnija za tumačenje promena plasticiteta (Chen i sar, 1998; Ziemann i sar., 1998). Pretpostavlja se da aferentna stimulacija dovodi do prolazne kortikalne dizinhibicije, što se smatra preduslovom za postojanje asocijativnog plasticiteta. LTP promene nastaju interferencijom i interakcijom „horizontalne“ osovine – intrakortikalna vlakna i „vertikalne“ stimulacije – talamokortikalna aferentna vlakna (Iriki i sar, 1991;. Hess i Donoghue, 1994; Hess i sar. 1996) primenom stimulacije niskih frekvencija. Čak i kada se primeni PAS 25 protokol, primećena je prolazna dizinhibicija i povećanje inhibicije (Hess i sar. 1999;. Ridding i Rothwell, 1999). Postojanje snažne inhibicije na lokalnom nivou, smanjuje mogućnost za generisanje LTP čime se održava kortikalna homeostaza.

r TMS - principi delovanja, glavni fiziološki efekti i primena

Repetitivna TMS stimulacija (rTMS) podrazumeva stimulaciju odgovarajućeg dela moždanog korteksa frekvencijama od 1 i više herca (Hz). TMS ima sposobnost da svojim dejstvom moduliše kortikalnu ekscitabilnost, ali da u procesima za zadatak specifičnih radnji, prekine postojeću neuronsku aktivnost. Time se formira lezija, koja nema karakteristike pravog oštećenja, pa se naziva „virtuelna lezija“ (Ziemann, 2009). Frekvencija od 1 Hz može imati inhibitorski efekat, dok primena većih frekvencija do 20Hz, uslovljava privremeno povećanje kortikalne ekscitabilnosti. Ispitivanjem na animalnim modelima dokazalo se postojanje modulacije neurotransmitera i genske ekspresije, što je preduslov za dalje strukturne promene. Kombinacijom sa tehnikama funkcionalnog neuroimidžinga (funkcionalna magnetna rezonanca - fMRI i pozitronska emisiona tomografija - PET), otkriveno je smanjenje protoka krvi i smanjenje

metabolizma (stimulacija od 1 Hz) ili povećanje protoka krvi i povećanje stepena metabolizma (stimulacija od 10 do 20Hz). Mehanizam modulacije kortikalne ekscitabilnosti primenom rTMS se, najverovatnije, može objasniti postojanjem principa LTP ili LTD.

Transkranijalna primena jednosmerne struje niskog intenziteta (t DCS) - principi delovanja, fiziološki efekti i primena

Transkranijalna primena jednosmerne struje niskog intenziteta („transcranial direct current stimulation“ – tDCS) na moždani korteks može dovesti do promene ekscitabilnosti. Priroda nastale promene je direktno zavisna od polariteta uspostavljenog strujnog kola. Naime, anodna tDCS uslovljava facilitaciju, dok katodna orijentisana stimulacija dovodi do inhibicije (Nitsche i Paulus, 2000). Odgovarajuće promene koje nastaju tokom i nakon primene tDCS traju do 1 sata nakon završetka procedure, ali pod uslovom da sama procedura traje dovoljno dugo. Na osnovu ranije primenjenih eksperimenata na humanim modelima (Nitsche i Paulus, 2000, 2001; Nitsche i sar. 2003a), primenjuje se katodna tDCS stimulacija (1mA) kontinuirano u toku 4 sekunde i 7 minuta (kratkotrajni efekat), odnosno, 9 minuta (dugotrajnog efekat) i anodna tDCS u trajanju od 13 minuta. Tako dizajnirani protokoli rezultiraju u jasnoj promenljivosti kortikalne ekscitabilnosti. Ispitanici tokom eksperimenata opisuju slab svrab na mestu stimulacije ili postojanje svetlosnih senzacija u smislu postojanja treperenja. Opisane promene su intrakortikalnog porekla; kortikospinalne veze ostaju intaktne (Nitsche i Paulus, 2000, 2001, Nitsche i sar. 2003a). Ovim načinom stimulacije se utiče na natrijumove i kalcijumove jonske kanale, bez značajnog efekta na aktivnost NMDA i GABA receptora. Način delovanja je, verovatno, membranskog porekla, a zasnovan na modulaciji mirovnog membranskog potencijala. Ukoliko stimulacija traje dovoljno dugo, pretpostavlja se da nastale promene membranskog potencijala, izazivaju modifikaciju NMDA receptora i menjanje plasticiteta (Liebetanz i sar. 2002; Nitsche i sar. 2003b, 2004a, b). Dakle, efekti koji nastaju nakon tDCS su rezultat sinaptičke modulacije. To se objektivizira promenom nagiba krive regrutacije; facilitacija je posledica anodne stimulacije, dok se inverzijom struje, katodnom stimulacijom, povećavaju inhibitorni procesi. Ovaj tip stimulacije je komforniji od predhodno opisanih procedura.

NEUROPLASTICITET

Definicija neuroplasticiteta

U neuronaukama, pod pojmom sinaptičke plastičnosti se definiše mogućnost i stepen efikasnosti povezivanja neurona, menjanja broja receptora i formiranja sinapsi kao odgovor na aktivaciju sinaptičkih veza (Gerrow i sar., 2006). Sinaptička plastičnost je jedan od neurohemijskog osnova učenja i pamćenja (Hebb-ova teorija). Ona je opisana i u ekscitatornim i u inhibitornim sinapsama i zavisa je od metabolizma kalcijuma. Terje Lomo i Bliss su prvi, 1973 godine, opisali fenomen dugotrajne potencijacije (LTP), u publikaciji u časopisu *Journal of Physiology*. Eksperiment je vršen na anestetiziranom zecu, a odnosio se na primenu viskofrekventne, tetaničke stimulacije od 100 Hz na vlakna perforantnog hipokampalnog puta, što je dovelo do dugotrajnog porasta postinaptičkog odgovora neurona koji su lokalizovani u nazubljenom girusu hipokampusa. Ovo otkriće je od posebnog značaja, jer definiše ulogu hipokampusa u određenim oblicima memorije. Biohemijska osnova molekularnih mehanizama sinaptičke plastičnosti objašnjava ulogu NMDA i AMPA receptora za glutamat. NMDA (N-Methyl-D-aspartate) je aminokiselinski derivat. Aktivacija ovih receptora oponaša dejstvo glutamata i može dovesti do ekscitotoksičnosti. AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic) je transmembranski receptor za glutamat koji je bitan za brzu sinaptičku transmisiju u CNS. Otkriven je od strane Tage Honore i saradnika 1982 godine. Njegovo ime je nastalo na osnovu sintetički proizvedenog analoga glutamata. Nalazi se u mnogim delovima mozga i ima tetramernu strukturu. Otvaranje NMDA kanala u direktnoj korelaciji sa stepenom ćelijske depolarizacije, dovodi do postinaptičkog povećanja koncentracije kalcijumovih jona i protein-kinazne aktivacije, što je povezano sa LTP. Slabiji impuls depolarizacije, verovatno uslovljen prevagom inhibitornih sistema, dovodi do znatno slabije depolarizacije postinaptičkog ulaska kalcijumovih jona, koji u tom odnosu lakše aktiviraju protein - fosfatazne sisteme dovodeći do dugotrajne depresije (Soderling i Derkach 2000). Aktivacija sistema protein kinaza dovodi do postinaptičke fosforilacije ekscitatornih AMPA receptora što uzrokuje katjonski influks, čime se povećava permeabilnost jonskih kanala, depolarizacija, i samim tim, potencijacija sinaptičke aktivnosti. Istovremeno nastaje regrutacija okolnih sinapsi i ushodna regulacija

receptora, čime se mehanizmom pozitivne povratne sprege, olakšava ulaz kalcijuma u ćeliju. Ovaj proces može biti poništen aktivacijom proteina fosfataza, koje dovode do defosforilacije katjonskih kanala (Soderling i Derkach 2000). Didaktički posmatrano, genetska osnova objašnjava ulogu aktivina u mehanizmima plasticiteta. Geni iz grupe β -A aktivina, koji enkodiraju subjedinicu aktivina A, dovode do ushodne regulacije receptora u ranim fazama LTP. Aktivin ima dinamičku ulogu u smislu modulacije mitogen aktivirajuće protein kinaze (MAP), koja je veoma bitna za procese različitih ćelijskih aktivnosti kao što su genska ekspresija, mitoza, diferencijacija, proliferacija, procesi preživljavanja i ćelijske smrti. Menjajući aktivnost podgrupe aktina, menja se citoskelet dendritnih nastavaka, njihova elengacija i povećava se stepen povezivanja sa aksonaskim terminalima procesom razgranjavanja. Rezultat toga je LTP (Shoji-Kasai i sar., 2007).

Postoje dva regulatorna mehanizma plastičnosti – sinaptičko skaliranje i metaplasticitet (Pérez-Otaño i Ehlers., 2005). *Sinaptičko skaliranje* je primarni mehanizam kojim neuron stabilizuje stepen ekscitacije i povećava selektivnost neuronske aktivnosti na različite informacije i impulse. Sinaptičko skaliranje omogućava održavanje sinaptičke efikasnosti. To se dešava smanjenjem amplitude malih ekscitatornih postsinaptičnih potencijala koji postoje usled stalne potencijacije ili povećanje njihovih amplituda nakon dugotrajne inhibicije. Ovaj efekt se događa postupno tokom nekoliko sati ili dana, a zasniva se na porastu broja NMDA receptora u sinapsama (Pérez-Otaño i Ehlers, 2005).

Metaplasticitet

Turrigiano sa saradnicima je prvi put, 1998. godine, ispitivao neokortikalni homeostatski plasticitet. Ovaj pojam je zasnovan na dva suprotna koncepta: „homeostatski“ (grčka reč za isti ili stanje) i plastičnost/plasticitet (promena). U direktnom prevodu, homeostatski plasticitet znači „ostati isti kroz procese promena“. Ova homeostatska plastičnost se u oblasti neuronauka, odnosi na sposobnost neurona da regulišu stepen sopstvene podražljivosti u odnosu na celokupnu aktivnost neuronskih mreža. Sinonim za homeostatski plasticitet je *metaplasticitet*. Metaplasticitet odražava viši nivo sinaptičke plastičnosti, ima integrativnu funkciju i funkcioniše po principima

homeostaze. Definiše kao aktivan proces u kome sistem održava konstantan izlaz (Fregnac, 1998, Turrigiano, 1999, Turrigiano i Nelson, 2000, Rich i Wenner, 2007). Strukturna osnova metaplasticiteta je verovatno zasnovana na promeni broja NMDA receptora, brzine aktivnosti kalcijumovih kanala, menjanja kontrolnih enzimskih sistema kinaza i fosfataza, čime se jasno menja mehanizam neuralnih veza (Wickliffe i Tate, 1997). Na ćelijskom nivou, aktivnost zavisna sinaptička plastičnost je definisana, aktivnost - zavisnim LTD i LTP procesima, i na taj način predstavlja klasičan model za učenje i pamćenje. To je ubikvitaran proces koji se dešava u mozgu, u čijoj osnovi, najverovatnije, leži aktivnost ekscitatornih sinapsi. To podrazumeva i postojanje različitog stepena paralelnih kompenzatornih mehanizama koji obezbeđuju konstantan izlazni signal. Multiplikativno skaliranje sinapsi preko neuronskih mreža može da održava prosečni nivo izlaznih informacija iz ćelija, pri čemu su očuvane relativne promene pojedinačnih sinapsi. Aktivnost zavisna plastičnost korelira sa nivoom presinaptičke i postsinaptičke aktivnosti. Na primer, snažan presinaptički ulaz korelira sa snažnom postsinaptičkom depolarizacijom, što dovodi do LTP. Homeostatska plastičnost je najverovatnije zasnovana na ravnoteži između jonskih kanala i stepena modulisanja aktivnosti sinapsi. Informacije se skladište u neuronskim krugovima kroz dugotrajne promene jačine sinaptičkih veza. Čuvanje informacija i formiranje egzekutivnih programa je zasnovano na LTD i LTP mehanizmima, u kojima se veličina sinaptičkih promena dinamički i specifično menja i gradira. Sinaptička plastičnost se moduliše povećavanjem ili smanjenjem stepena snage svih sinapsi određenih neuronskih struktura, a u zavisnosti od tipa i funkcije ulazne/ih informacija. Naime, dugotrajna blokada kortikalne aktivnosti, u „in vitro“ uslovima, može povećati amplitudu minijaturnih ekscitatornih postsinaptičkih potencijala (struja), ali bez menjanja njihove kinetike. S druge strane, blokiranje GABA-e, kao inhibitornog transmitera, u početku može dovesti do porasta stepena pražnjenja neurona, da bi se tokom 48 sati, amplituda minijaturnih ekscitatornih potencijala postepeno smanjila i dovela na kontrolni nivo. To znači da se ekscitatorni i inhibitorni fenomeni stalno dešavaju, pojedinačno, na nivou svake sinapse. Zato je uveden pojam „sinaptičkog skaliranja“ čime se sistem štiti od preterane reakcije tokom procesa moduliranja uslovljenih promenama i čime se omogućava stabilnost snage svake sinapse (Hebb-ovo pravilo) i olakšava konkurencija između sinapsi. Nedavni podaci pokazuju da aktivacija

glutamatnih receptora inicira dugoročne promene u pre ili post-sinaptičkim ekscitatornim neuronima. Stepenn aktivacije je, prvobitno zasnovan na sinaptičkoj aktivnosti. Međutim, u kasnijim fazama, završni programi se modifikuju kroz potencijaciju ili inhibiciju određenih neuronskih sistema. Verovatno su unutarćelijski mehanizmi metaplasticiteta slični mehanizmima sinaptičke plastičnosti, ali podignuti na viši stepen kontrole procesa. Sinaptičku plastičnost, verovatno, možemo posmatrati na *pasivnom nivou*, dok za jasno definisanje metaplasticiteta je neophodno postojanje *aktivnost-zavisnih procesa*. Znači, plasticitet, metaplasticitet i sinaptičko skaliranje predstavljaju mehanizme učenja i zaštite. Ovi oblici plasticiteta, ne samo da dele zajedničke kontrolne mehanizme učenja, već mogu doprineti sinergiji sinaptičkih promena u smislu stvaranja koherentnih mnestičkih engrama (Campanac i Debanne, 2007, Ziemann i Seibner, 2008).

Plasticitet indukovani učenjem

Učenje je proces koji uvek dovodi do nove organizacije i formiranja novih obrazaca ponašanja. Na temelju sistema organizam - spoljašnja sredina, motorno učenje se zasniva na adekvantnoj korelaciji motornog sistema i senzitivnih informacija. Motorna veština, nije samo postojanje određene mišićne kontrakcije, već i ostvarenje određenih reakcije u zavisnosti od postojeće situacije. Motorno učenje je izraz koji se široko koristi u vezi učenja novih zadataka, čime se poboljšava preciznost pokreta ili se stiče određena veština koja omogućava funkcionalno korišćenje motornog sistema. Dakle, motorno učenje nije stvarno "motorno", jer zahteva primenu određenih zakona za postizanje određenih rezultata (Järvilehto, 1999). Pojam motornog učenja se temelji se na funkcionalnoj "senzorimotornoj" dihotomiji. Dvosmerna relacija je ostvarena postojanjem mehanizmima delovanja okoline na organizam i posledičnom efektivnom delovanju organizma. Podignuto na apstraktni nivo, rezultat ponašanja je zasnovan na postojanju specifične arhitektonike odnosa organizam - okolina kao rezultata ponašanja, a ne anatomskim podelama na sensorimotorni sistem. Sekvencijalno posmatrano, proces učenja se zasniva na različitim nivoima mentalnog procesa i egzekucije i ima različite komponente: senzitivnu, koja odnosi se na obradu aferentnih informacija iz okoline, motornu, koja odnosi se na transmisiju eferentnih signala, ali i procese organizacije signala i mentalnu, koja odražava adekvatnu percepciju i akciju, na podlozi senzitivne i

motorne komponente. Dakle, učenje ima proces anticipacije značenja, što podrazumeva ne samo motornu ili senzitivnu komponentu, već njihovu integrativnu funkciju za postizanje boljih rezultata. Ali, teorija ljudskog učenja ima bitno društveni karakter i predpostavlja postojanje podsvesti. Dakle, vežbanje određenih motornih programa se zasniva na osnovu prethodnih obrazaca. Takav proces je Vygotski, s početka prošlog veka, nazvao pojmom „zone proksimalnog razvoja“, što ne znači samo preraspodelu od spoljašnje ka unutrašnjoj kontroli ponašanja, već i davanje ličnog aspekta izvršenju odgovarajućeg zadatka i radnje (Berk i Winsler, 1995). Savremena saznanja o mehanizama proceduralne memorije ukazuju da motorni korteks predstavlja važno mesto za skladištenje i formiranje egzekutivnih programa (Rioult-Pedotti i sar., 2000; Hager i Dringenberg, 2010), kao i završnu organizaciju programa omogućavajući istovremeno njihovo brzo menjanje tokom učenja (Pascual-Leone i sar., 1995; Muellbacher i sar., 2002, Lepage i sar., 2012). Jedna od važnih hipoteza o mehanizmima učenja i indukovane kortikalnog plasticiteta je, da se jačina sinaptičkih kortikalnih horizontalnih veza menja kroz LTP i LTD procese (Donoghue i sar, 1996; Rioult-Pedotti i sar, 1998; Sanes i Donoghue, 2000). Postavlja se pitanje, da li i jednostavni motorni pokreti, ponovljeni u kratkim vremenskim intervalima, dovode do promene kortikalne reprezentacije? Takođe je nejasno, da li korteks može u celini da zadrži određenje kinematičke aspekte nakon kratkotrajnog treninga? Ukoliko se primeni TMS istovremeno ili neposredno pre odgovarajućeg pokreta, dolazi do prekida pokreta ili promene pravca izvođenja pokreta. To je poslužilo kao osnova korelacije kratkotrajnog treninga i TMS, što uslovljava nastanak brzih i prolaznih promena kortikalnog plasticiteta. Time je ostvaren prvi korak za kodiranje kinetičkih karakteristika pokreta, stvaranja kratkotrajne memorije i sticanje novih veština (Classen i sar., 1998). Bazirajući se na ovim saznanjima, TMS je korišćen kao model primarni LTP – „like“ efekat na motorni korteks (Stefan i sar, 2000). Kombinacijom električne i magnetne stimulacije, kao vidom uparene asocijativne stimulacije (PAS), ostvaruje se potenciranje ili inhibiranje MEP-a. TMSa i uparena asocijativna stimulacija (PAS) (kondicionirajući stimulus – nerv i test stimulus - mozak) određenim interstimulusnim intervalom od 25 ms može dovesti do facilitacije, odnosno povećanja odgovora ili reakcije.

METODE MODULACIJE KORTIKALNOG PLASTICITETA KOD LJUDI NEINVAZIVNOM STIMULACIJOM

rTMS – princip i terapijska primena

Repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija podrazumeva primenu TMS istog intenziteta i odgovarajuće frekvencije (1 - 25 Hz), čime se menja stepen kortikalne ekscitabilnosti. Primena stimulacije od 1Hz dovodi do inhibicije, dok veće frekvencije do 20Hz, uslovljavaju privremeno povećanje kortikalne nadražljivosti. Mehanizmi modulacije kortikalne ekscitabilnosti primenom rTMS se najverovatnije mogu objasniti postojanjem LTP ili LTD. Primenjen rTMS protokol dovodi do i zvesnog stepena „virtuelne“ lezije humane kore, što se nakon toga kvantifikuje standardnim TMS protokolima (Zeimann, 2009). U zavisnosti od mesta stimulacije nastaju promene ponašanja i spretnosti ukoliko se deluje na prefrontalni, parijentalni ili cerebelarni korteks, odnosno postojanja vizuelnih efekata, nakon stimulacije vizuelnog korteksa. Ovo je poslužilo kao ideja da se rTMS može koristiti u terapijske svrhe u različitim neurološkim bolestima. Postoji nekoliko razloga koji umanjuju potencijalni značaj rTMS u terapiji neuroloških oboljenja: smanjeni stepen sigurnosti u smislu mogućeg nastanka epileptičkih napada i na niskim intenzitetima stimulacije (<10 Hz) (Wassermann, 1998) i većim frekvencijama (3-5 impulsa na 100 Hz koji se intremitentno ponavljaju na 5 Hz) (Hess i sar., 1996), (Huemmeke i sar., 2002), (Larson i Lynch, 1986), (Vickery i sar., 1997), smanjenom mogućnošću repetitivnosti LTP i LTD procesa u toku izvođenja eksperimenta kod ispitanika (Froc i sar., 2000) i (Trepel i Racine, 1998) i smanjenja stepena fokalnosti i specifičnosti, što dovodi do aktivacije drugih neuronskih krugova (neselektivna interakcija). Iz tog razloga, od strane nekih istraživača (Huang i sar., 2005) formirana je nova rTMS paradigma, koja podrazumeva da se u kratkom periodu, deliveruje veći broj impulsa u kratkom vremenskom peridu. Ova metoda se naziva „theta burst stimulation“ – TBS. TBS ima tri načina primene: intermitentni (iTBS) – primena pulseva od 2 s ekunde koji se ponavljaju svakih 10 sekundi u ukupnom trajanju od 190 sekundi (600 pulseva); intremedijalni (imTBS) – TBS stimulacija od 5 sec koja se ponavlja na svakih 15 sekundi i ukupnom trajanju od 110 sekundi (600 pulseva) i najkomfortnija, kontinuirana (cTBS), koji podrazumeva jednokratnu primenu TBS stimulacije u trajanju od 40 s ekundi (ukupno 600 pulseva).

Različiti protokoli su pokazali različiti uticaj na stepen ekscitabilnosti korteksa. Naime, intermitentni TBS protokol je uslovio facilitaciju i potencijaciju sinapsi i na animalnim (Hess i Donoghue, 1996, Heynen i Bear, 2001) i na humanim modelima (di Lazzaro i sar., 2008), dok je efekat kontinuirane TBS stimulacije doveo do smanjenja kortikalne nadražljivosti i povećanje inhibicije. Neželjeni efekti TBS su glavobolja i povećana mogućnost nastanka epileptičnih napada.

Terapijska primena rTMS je mnogostruka (Rossini i Rosi, 2007, Pascual-Leone i sar, 2002). Trajna modulacija nije karakteristika samo promene motornog korteksa. Efekat primene rTMS može se manifestovati u smislu indukcije u drugim kortikalnim regionima koji se mogu kvantifikovati promenama ponašanja nakon dejstva na prefrontalni, parijentalni ili cerebelarni korteks, odnosno postojanja vizuelnih efekata, usled stimulacije vizuelnog korteksa. Ovo je poslužilo kao ideja da se rTMS može koristiti u terapijske svrhe u različitim neurološkim bolestima. Pascual Leone je sa saradnicima prvi objavio da se kod 5 pacijenata sa **PB** poboljšala funkcija zahvaćene ruke, nakon kontralateralne stimulacije rTMS subpragovnom stimulacijom od 5Hz (Siebner i sar, 2000). Filipović je sa saradnicima (2010) pokazao uticaj rTMS od 1 Hz na poboljšanje motorne spretnosti kod pacijenta sa PB koji su imali levo-dopa indukovane diskinezije. Pretpostavlja se da ovakav efekat može nastati usled povećanja, već insuficijentne kortikalne nadražljivosti, koja je uslovljena deficitom talamokortikalnih konekcija i drugo, modifikovanim metabolizmom kateholamina koji se ostvaruje subkortikalnim putem. Takođe, Strafella i saradnici su 2000 godine pokazali da nakon rTMS prefrontalnog regiona mozga, dolazi do povećanja koncentracije dopamina u kaudatnom jedru. Međutim, u pojedinim istraživanjima, nisu dobijeni slični efekti, pa treba biti oprezan u definitivnoj terapijskoj primeni rTMS kod pacijenata sa PB (del Olmo i sar., 2007). Preterana hiperekscitabilnost ili poremećaj intrakortikalne inhibicije koji postoji kod pacijenata sa **distonijom** ruke je poslužilo kao izazov da se primenom rTMS niskih frekvenci od 1 Hz utiče na smanjenje tegoba tokom pisanja. Smanjenje tegoba je trajalo do 3 sata nakon 30 minutne procedure (Tyvaert i sar., 2006). Novija istraživanja ukazuju da primena rTMS frekvencije od 5 Hz može dovesti do poboljšanja motorne spretnosti kod pacijenata sa fokalnom distonijom ruke (Schneider i sar., 2010). Neadekvatan kortikalni plasticitet nakon **moždanog udara** može biti balansiran primenom rTMS. Time se poboljšava adaptibilna kortikalna

aktivnost što je bitan preduslov za procese neurorehabilitacije (Fregni i sar., 2006, Khedr i Fetoh, 2010). Povećana aktivnost mozga je dokazana u regionima koji nisu zahvaćeni moždanim udarom, verovatno kao posledica preuzimanja funkcije i posledične kortikalne reorganizacije (Dimyan i Cohen, 2011). Kontralateralna slabost i zanemarivanje prostora (neglect), nije samo posledica lezije za sebe, već i hiperaktivnosti intaktne hemisfere. Pretpostavlja se da primena rTMS od 1Hz na nezahvaćenoj hemisferi, odnosno većih frekvencija na zahvaćenoj hemisferi, može suprimirati ekscitabilnost korteksa i poboljšati kontralateralni vizuospacijalni deficit. Repetitivna TMS je našla primenu u psihijatriji u lečenju *depresije*, naročito kod pacijenata koji su pokazivali rezistentnost na medikamentozne načine lečenja (Slotema i sar, 2010). Primena rTMS visoke frekvencije na levoj, dominantnoj strani dorzolateralnog prefrontalnog korteksa ili rTMS niskih frekvencija na desnoj, hemisferi istog regiona, dolazi do smanjenja simptoma depresije. Isti autori ne preporučuju primenu rTMS u terapiji opsesivno-kompulzivnih poremećaja ličnosti. Kimbrell je sa saradnicima (1999) sugerisao da pacijenti sa smanjenim kortikalnim metabolizmom bolje reaguju na rTMS visokih frekvencija, dok oni sa moždanim hipermetabolizmom, bolje reaguju na niske frekvence, što je u skladu sa frekvencija-zavisnim uticajem rTMS na stepen podražljivosti motornog korteksa.

PAS

Jedna od metoda istraživanja kortikalnog plasticiteta podrazumeva primenu neinazivnih tehnika uparene TMS putem PAS protokola. Kao što je već pomenuto, PAS protokol podrazumeva primenu električne stimulacije odgovarajućeg perifernog nerva i magnetne stimulacije motornog korteksa suprotne hemisfere. Ukoliko je ISI 25 ms, generiše se LTP sličan efekat, dok ISI od 10 ms dovodi do nastanka LTD sličnog efekta (Stefan i sar., 2000, Walters i sar., 2003). Moguće je da PAS protokol povećava stepen ekscitabilnosti i samim tim olakšava usvajanje odgovarajućeg motornog programa. Motorne radnje imaju početnu, brzu fazu, koja se tokom nekoliko sati konsoliduje u kratkotrajno pamćenje i potepeni proces dobijanja posebnih obrazaca motornih programa koji su posledica dugotrajne vežbe (Karni i sar, 1998, Muellbacher i sar., 2002). Smatra se da su različiti mehanizmi osnova kratkoročnih i dugoročnih procesa učenja (Karni i sar, 1995, Ungerleider i sar., 2002, Kleim sar., 2004). Kasne faze

motornog učenja podrazumevaju kortikalnu sinaptogenezu i reorganizaciju motorne kore (Kleim i sar., 2004). Pretpostavlja se da LTP plasticitet ima uticaja u ranim fazama motornog učenja. Ekspanzija kortikalne prezentacije za ruku i reorganizacija kortikalnih mapa je registrovana kod ljudi koji su dugo trenirali, na primer muzičari, ali bez posebnih LTP/LTD efekata (Pascual-Leone i sar., 1995, Svensson i sar., 2003). Takođe je pokazano da kod profesionalnih muzičara dolazi do povećanja kortikospinalnih i intrakortikalnih konekcija (Rozenkrantz i sar., 2007, Rozenkrantz i Rothwell, 2006).

Primena uparene električne i magnetne stimulacije u istraživanju plasticiteta PB, a na podlozi funkcionalne deaferentacije uslovljene nigrostrijatnom degeneracijom, je veoma značajna za objektivizaciju narušene somatozenzorne integracije u funkciji primenjenje terapije.

PARKINSONOVA BOLEST – definicija, etiologija, koncept neurodegeneracije

Parkinsonova bolest (PB) je neurodegenerativno oboljenje koja se karakteriše postojanjem usporenosti i siromaštva motorike, rigidnosti, tremora i gubitka posturalne stabilnosti (Sethi 2002; Jankovic 2008). Nastaje zbog degeneracije dopaminskih neurona u kompaktnom delu supstancije nigre (SNk). Klinička podvarijante bolesti su: hiperkinetska forma (tremor preovladava u od nosu na rigidnost i bradikineziju) i akinetska forma (Janković i sar., 1990). Prvi put PB je opisana od strane londonskog lekara James Parkinson-a 1817 godine pod nazivom “paralysis agitans” (Parkinson, 1817, Jankovic i Tolosa, 2007). Pedeset godina kasnije, Jean-Martin Charcot je u svojoj nastavi na Salpêtrière bolnici, više puta opisao bradikineziju kao značajnu karakteristiku bolesti (Charcot, 1879). Brissaud je 1895 g odine (Duyckaerts i sar., 2010), skrenuo pažnju na lokalizaciju lezije, ali Greenfield i Bosanquet, su najpotpunije dokazali selektivni gubitak ćelija SNk (Greenfield i Bosanquet, 1953). Švedski naučnik Arvida Carlsson je 2000 godine zbog otkrića biohemijskog deficita dopamina u P B dobio Nobelovu nagradu. Prvi put je 1960 godine, farmakološki sintetisana levodopa, kao preteča dopamina (Barbeau 1962, Birkmayer i Hornikewicz 1961; Cotzias i sar., 1967), koja se kao lek uvodi 1967. godine (Kostić, 1998, Kostić i Šternić, 1991). Prvi radovi koji su pokazali kliničko poboljšanje nakon primene ovog leka su objavljeni 1968

godine (Kostić i Šternić, 1991). Znaci koji dodatno olakšavaju dijagnostiku ove bolesti su: asimetričan početak tegoba, bradikinezija, tremor u miru, klinički značajan odgovor na levodopu uz blage posturalne problemi u prve 3 godine bolesti (Lang i Lozano, 1998; Lee i sar., 1998, Gelb i sar., 1999, Hughes i sar., 2001, 2002). Diferencijalno dijagnostički problem predstavlja razlika PB od multisistemske atrofije (MSA), što je bio predmet kliničko-patološkog istraživanja (Litvan i sar., 1996a; Wenning i sar., 2000). Prema kriterijuma koji definisali Quinn sa saradnicima 1987 godine, PB je podeljena na: „juvenilni parkinsonizam“ - početak pre 20 godine, PB sa „ranim početkom“ – početak između 21 i 40 godine, i PB sa „klasičnim početkom“ - početkom bolesti posle 40 godine života. Ekskluzivni kriterijumi za postavljanje dijagnoze PB su definisani Lewis sa saradnicima - London Brain Bank (2005) sledećim karakteristikama: anamnestički podaci o ponavljanim moždanim udarima, povredama glave, ili p reležalom encefalitisu; neuroleptički tretman i okulogirne krize; više od jednog zahvaćenog rođaka u porodici; unilateralnost tegoba i posle tri godine trajanja bolesti; postojanje cereberalnih i piramidnih znakova; rana demencija sa poremećajima praksije, pamćenja i jezičkih funkcija, rana disautonomija; prisustvo hidrocefalusa ili tumora; odsustvo odgovora na levodopu i izlaganje toksinima (MPTP).

Uobičajeno, bolest počinje između pete i sedme decenije života i broj obolelih se sa starošću povećava. Početak bolesti pre 30-te godine je redak, ali navodno oko 10% obolelih čine osobe mlađe od 40 godina. U dosadašnjim ispitivanjima (Zhang i Roman, 1993, de Rijk MC i sar., 2000, Jankovic i Tolosa, 2007) zapaženo je da prevalenca PB na godišnjem nivou varira u širokom rasponu i to između 60 i 187 pacijenata na 100 000 stanovnika Evropskog kontinenta, dok se na svetskom nivou stopa prevalencije kreće između 18 i 418 na 100 000 stanovnika. Mortalitet obolelih od PB je 2 do 5 puta veći od mortaliteta u grupa starijih i n edementnih osoba sličnog uzrasta. Za PB se stopa incidencije kreće od 4.9 do 26 na 100000 stanovnika (MacDonald BK i sar., 2000). Najniži nivo incidencije na svetskom nivou od 1,5 do 10,2/100000 nađen je u Japanu, Kini, Sardiniji i Libiji (Jankovic i Tolosa, 2007). Step en oboljevanja pokazuje pozitivnu korelaciju u odnosu na starost ispitanika i to u proseku porast za oko 2% nakon 65 godine života. Primećeno je da muškarci češće oboljevaju od pripadnika ženske populacije. Na osnovu Italijanske studije (Belderaschi i sar, 2000) u populaciji ispitanika od 64 do 84 godine, 2.13 puta je povećan rizik za oboljevanje od PB kod

muških ispitanika. Moguće je da muški pripadnici češće oboljevaju zbog predisponirajućih faktora koji su vezani za X hromozom, uticaj polnih hormona ili su, pak, muškarci više izloženi uticaju spoljašnjih faktora (Tanner i Aston, 2000). Uzroci nastanka PB su multifaktorijalnih: nasledni i stečeni (toksični, traumatski, medikamentozni i infektivni). Parkinsonova bolest najverovatnije nastaje zbog kombinovanog uticaja *genetske osnove* i faktora spoljašnje sredine (Olanow i Tatton, 1999, Poorkaj i sar., 2004, Shapiro 2006, Jankovic i Tolosa, 2007). Oko 2 do 3% pacijenta sa PB pripada monogenским bolestima, 15% pokazuje porodično nasleđivanje i grupisanje, dok u oko 80% pacijenata spada u grupu sporadično nastale PB. Dokazani genetski lokusi i njihove mutacije za nastanak PB su: PARK1/PARK4, PARK2, PARK6, PARK7, PARK8 I PARK9, koji su odgovorni za nastanak autozomno - dominantih ili autozomno recesivnih formi bolesti (juvenilna i sporadična forma) (Jankovic i Tolosa, 2007). Nabrojane mutacije mehanizmima „missence“ mutacija, duplikacija, triplikacija dovode do produkcije abnormalnih proteina u neuronama i glijalnim ćelijama mozga, što dalje uslovljava akumulaciju toksičnih agregata koji remete aksonski transport, oštećuju proteasomski kompleks i mitohondrije, aktiviraju apoptotske mehanizme i dovode do ćelijske smrti. Kod PB primećeno je abnormalno nakupljanje proteina alfa-sinukleina, koji u oštećenjim ćelijama vezuje ubikvitin. Kompleks „alfa-sinuklein-ubikvitin“ se akumulira u citoplazmatskim inkluzijama koje su poznate kao Luvijeva tela („Lewy bodies“). U suštini, sve ove mutacije su bitne zbog brzine degeneracija specifične ćelijske strukture i nastanka ćelijske smrti (apoptoza). Prema jednoj teoriji, ova bolest nastaje kao rezultat mogućih slučajeva genetski determinisane vulnerabilnosti prema *egzotoksinima* i istovremenoj izloženosti tim toksinima (Bové i sar, 2005). Jedan broj studija (Stern i sar., 1991, Bower i sar., 2003, Uryu i sar., 2003) ukazuje da *traume glave* mogu biti predisponirajući faktor za razvoj PB.

Patofiziologija Parkinsonove bolesti

Bazalne ganglije (BG) su velike, subkortikalno lokalizovane i međusobno povezane strukture mozga. Sastoje se iz: strijatuma (nukleus kaudatus, putamen i nukleus acumbens), substancije nigre (SN, retikularni SNr i kompaktni deo SNk), globusa palidusa (unutrašnji deo Gpu i spoljašnji deo GPs, ventralni palidum) i subtalamičkog jedra (STJ). Zajedno sa motorim jedrima talamusa (ventrolateralno VL,

ventroanteriorno VA i mediodorzalno MD) i motornim korteksom (primarna motorna areja M1) i suplementarna motorna areja (SMA) učestvuju u formiranju, inicijaciji, procesuiranju i finaliziranju motornih pokreta. Dopaminergički neuroni su grupisani u četiri sistema: nigrostrijatni, mezokortikalni, mezolimbčki i tuberoinfundibularni. Ovi putevi su udruženi sa voljom i emocionalnim reagovanjem, željom i inicijativom i senzornim procesiranjem (Taylor i sar., 1995, Middleton i Strick, 2000, FitzGerald i Folan-Curan, 2002). U funkcionalnom smislu, BG predstavljaju relejne stanice sledećih neuronskih krugova: motornog – odgovoran za pravilno izvođenje motornih radnji, kognitivnog – učestvuje u procesima motornog učenja i pažnje, limbickog – daje emotivni (afektivni) aspekti naučenih radnji i pokreta, i okulmotornog – centar voljno - sakadičnog gledanja.

Motorna petlja počinje u precentralnoj i postcentralnoj somatosenzornoj kori, prolazi kroz motorne delove BG, pretežno putamen, a zatim se preko ventrolateralnog jedra talamusa projektuje do premotorne i motorne kore i suplementarne motorne areje (SMA). Putamen je glavna ulazna struktura BG. Ka njemu se projektuju glutamatergične projekcije, prvenstveno iz motornih i premotornih frontalnih delova kore. Isti regioni mozga šalju glutamatergičke projekcije u STJ. Strukture neostrijatuma (putamen i kaudatus), primaju signale i iz prednjeg talamičnog jedra, jedara raphe sistema, interlaminarnih jedara talamusa i SNk. Primećena je topografska distribucija projekcija, tako da se kortikostrijatne motorne petlje somatotopski završavaju na nivou strijatuma, omogućavajući precizniju integraciju i obradu prispelih signala. Najverovatnije je da su BG, posebno putamen, involvirane u gradaciju jačine mišićne snage koje u koordinaciji sa SMA i određivanje adekvatnih sekvenci za ekscitaciju motornog korteksa. Veruje se da putamenu ima ulogu „rezevoara“ naučenih motornih programa, koji su neophodni za odabiranje odgovarajućih sekvenci pokreta i kodiranje informacija u SMA, čime se aktiviraju premotorni regioni i cerebelum. Pacijenti sa PB ima teškoće u započinjanju i izvođenju već postojećih sekvenci pokreta. Sve projekcije iz motornog korteksa pripadaju ekscitatornim, glutaminergičkim putevima. Na njima se završavaju i talamičke projekcije ka suplementarnoj motornoj areji (SMA). Nigrostrijatni putevi se projektuju iz SNk do strijatuma, gde formiraju dve vrste sinapsi: na dendritnim nastavcima i D1 tipu dopaminskih receptora – direktni putevi (facilitatorni) i na D2 tipu DA receptora – indirektni putevi (inhibitorni). Glava

kaudatnog jedra prima veliki broj projekcija iz prefrontalnog korteksa i na neki način participira u procesima motornog učenja i pažnje i ima ulogu u predikciji pokreta („planning ahead“). **Limbička petlja** počinje u donjem prefrontalnom korteksu, prolazi kroz prednji deo strijatuma (nc. accumbens) i ventralni palidum, MD jedro talamusa i vraća se ka donjem prefrontalnom korteksu. Ovakva konekcija omogućava ekspresiju i davanje afektivne komponente motornim pokretima. Dendriti MD jedra talamusa su bogati u DA, tako da je njegov nedostatak u PB odgovoran za „pokerski“ izgled lica i odsustvo spontane gestikulacije, i kasnijeg, mogućeg razvoja demencije.

U patofiziološkom smislu, postoje dva puta BG – direktni i indirektni (Kostić, 1998, FitzGerald i Folan-Curan, 2002). Direktni put počinje u glutamatergičnim kortikostrijatnim neuronima koji facilitiraju neuronsku GABA - ergičku grupu strijatuma koja sadrži dinorfin i supstancu P uslovljavajući inhibiciju GPU i SNr. Ova inhibicija strijatnih neurona ka talamusu dovodi do „inhibicije inhibitora“, što, kao finalni efekat uslovljava dezinhibiciju talamusa i talamokortikalnih projekcija, čime se olakšava započinjanje motornih programa. DA vlakna iz SNk imaju ekscitatorni uticaj na neurone strijatuma, koji su deo direktne motorne petlje, pa njihov gubitak kod PB u kliničkom smislu dovodi do teškog započinjanja i izvođenja motornih radnji. Indirektni put sačinjavaju ekscitatorna kortikostrijatna vlakna koja se završavaju na strijatnim projekcionim neuronima, koji pored GABA kao kotransmitter, sadrže enkefalin. Ovi neuroni se projektuju ka GPe, čiji neuroni inhibiraju STJ. Dakle, aktivacija kortikostrijatnih projekcija indirektnog puta, dezinhibira neurone STJ, koji se dalje, putem glutamatergičnih veza, vrše ekscitatorni uticaj na GPU i SNr, potencirajući njihove inhibitorne aktivnosti. Ova „ekscitacija inhibitora“ na nivou talamusa dovodi do inhibicije talamokortikalnih veza. Ovim se ostvaruje inhibicija odgovarajućih oblasti kore mozga. Kod zdravih ljudi, SN ima toničku aktivnosti i favorizuje direktni put. Sumirano, aktivacija direktnog puta, predhodno uslovljena inicijacijom pokreta, rezultira faznim smanjenjem izlaznih signala iz BG, što putem talamokortikalnih neurona, olakšava započinjanje i izvođenje pokreta. Na drugoj strani, fazna aktivacija indirektnog puta, dovodi do ekscitacije neurona GPU i SNr, posledične inhibicije talamokortikalnih projekcija i redukcije motorne aktivnosti. Facilitatorni efekat ovih puteva je bitan za aktivnost SMA, koja je neophodna kako pre, tako i tokom izvođenja pokreta. Konačni rezultat aktivacije direktnih puteva je smanjenje inhibicije, što pomaže

u započinjanju pokreta, dok aktivnost indirektnih puteva dovodi do povećanja inhibicije, čime pokret postaje svrsishodan, i izbegava se postojanje neželjenih pokreta. Na receptorskom nivou, aktivacija D1 receptora olakšava funkciju direktnog puta (GPU), dok je transmisija kroz indirektni put inhibirana preko D2 receptora (GPs). Obzirom da u PB postoji nedostatak dopamina u strijatumu, transmisija izlaznih signala je inhibirana kroz direktni, a facilitirana kroz indirektni put. Shodno opisanom patofiziološkom modelu, transmisija signala kroz STJ je potencirana zbog sekundarnog efekta smanjene aktivnosti neurona GPs. Dakle, inhibiciji GPs pripada ključna uloga za pojavu bradikinezije u P B. Motorni izlaz BG je somatotopski organizovan, tako da je prezentacija tela najviše zastupljena u GPU, a prezentacija za glavu i oči su najviše zastupljene u S Nr. U sklopu selektivne prezentacije pojedinih delova tela postoji i selektivno distribucija veza od GPU, preko talamusa ka različitim delovima motornog korteksa. Ovako anatomske definisane prezentacije tela na relaciji BG - talamokortikalni izlazi, definiše i njihovu funkcionalnu odvojenost. U PB zbog postojanja kompenzatornih mehanizama, povećana je produkcija dopamina u preostalim neuronima i broja DA receptora mehanizmima ushodne regulacije, tako da ne dolazi odmah do kliničkog ispoljavanja bolesti. PB je prva neurološka bolest u kojoj su klinička ispoljavanja uslovljena deficitom specifičnog neurotransmitera. Simptomi PB nastaju usled gubitka i depigmentacije dopaminergičkih ćelija SNk, i u kasnijim fazama bolesti, melanina, koje sekretuju iste ćelije, deficitom dopamina (DA) na nivou strijatuma i konsekutivno, lezijom nigrostrijatnih projekcija. Pored klasičnog modela nastanka PB u smislu toksičnog efekta MPTP i MPP+, pre više od pet decenija (Langston i sar., 1984), nakon davanja ekstrakta Rauwolfie i rezerpina kod psihijatrijskih pacijenata koji su imali arterijsku hipertenziju, primećeno je da se kod jednog broja bolesnika razvio parkinsonizam. Carlsson je 1958 godine utvrdio da rezerpin prazni monoaminergičke depoe u mozgu pacova, što je kod ovih eksperimentalnih životinja dovelo do nastanka rigidnosti i stanja koje liči na katalepsiju. Međutim, davanje levodope je dovelo do brze reverzije tegoba. Iz tih razloga je neophodno da se kratko osvrnemo na biohemijske karakteristike dopamina (DA), njegove receptorskih sistema i puteve (Kostić, 1998). Do sada je otkriveno 5 podtipova DA (protein G vezanih) receptora koji su podeljeni u dve porodice: D1 – (D1 i D5 subpopulacija) koji aktiviraju adenilat ciklazu i D2 receptori – (D2, D3 i D4 subpopulacija) koji inhibiraju adenilat ciklazu. Stimulacija D1 receptora

dovodi do aktivacije strionigralnog i striopalodalnog puta koji se projektuje ka GPi, dok stimulacija D2 receptora uslovljava inhibiciju strijatnih neurona koji se projektuju ka GPe. Prevedeno na fiziološki nivo, aktivacija D1 receptora dovodi do facilitacije, dok aktivacija D2 receptora dovodi do postsinaptičke inhibicije. To je osnova za opšte prihvaćen model patofiziologije BG (Kostić, 1998). Farmakološki definisano, dopamin je zaslužan za bolje fokusiranje prostornih i vremenskih obrazaca strijatne aktivnosti. Pored toga postoje dokazi da dopamin može da modulira mehanizme LTP i LTD tokom procesa učenja (Otani i sar, 2003, Wise, 2004).

Kliničke karakteristike Parkinsonove bolesti

Simptomi i znaci bolesti su podeljeni na **motorne i nemotorne**. U **motorne** znake PB se ubrajaju bradikinezija, rigiditet, tremor i posturalna nestabilnost. U **nemotorne** karakteristike PB se ubrajaju *kognitivni poremećaji, poremećaji raspoloženja* i spavanja, poremećaja senzacija i postojanje disfunkcija autonomnog nervnog sistema (ANS). Smanjenje koncentracije DA u motornoj, premotornoj i suplementarnoj motornoj kori, uslovljava nastanak klasičnih znakova bolesti, dok smanjenje u mezolimbičkom i mezokortikalnom sistemu može biti uzrok depresije, demencije i promena raspoloženja (Hornykiewiez i sar., 1986, Hornykiewiez, 1988). U težim formama bolesti (> 90% degenerisanih neurona), primena specifične terapije, na podlozi denervacione hipresenzitivnosti i ushodnog povećanje broja D2 receptora, dovodi do većeg stepena bradikinezije, ali i nastanka nevoljnih pokreta. Razvoj drugih znakova bolesti, kao što su posturalna nestabilnost, poremećaj hoda, depresija i kognitivni poremećaji, su posledica propadanja drugih transmitterskih sistema, tako da se oni nazivaju **nedopaminergičnim znacima** (Kostić i Šternić, 1991). Ti se u prvom redu misli na smanjenje koncentracije noradrenalina, serotonina, aktivnosti acetil transferaze i nivoa GABA.

Kod pacijenata sa PB postoji nesposobnost automatskog izvršavanja naučenih motornih programa usled nemogućnost BG da iniciraju sekvence subrutina u izvršavanju pravca i vremenskog sleda izvođenja motornih radnji (Marsden, 1982). Oni imaju teškoće u inicijaciji pokreta – *akinezija*, smanjenje amplitude pokreta - *hipokinezija* i siromaštvo spontane motorike i usporenost pokreta - *bradikinezija*.

Bradiknezija zahvata sve mišiće, ali se prvo manifestuje u distalno lokalizovanim grupama i to kao promenjenom rukopisu – mikrografija. Najviše se ispoljava prilikom izvođenja simultanih ili repetitivnih pokreta. Goldberg je smatrao da SMA predstavlja anatomski i fiziološki nezavistan i definisan sistem koji je bitan za pripremu voljnih pokreta. Potencijal spremnosti je talas koji počinje 1 - 3 sec pre izvršenja pokreta (Dick i sar., 1989) i generiše se u SMA. Njegova amplituda kod PB je smanjena. Smatra se da postoje dva odvojena sistema za kontrolu voljnih pokreta – prediktivni i reaktivni. *Prediktivni* sistem predstavlja deo za samostalno određivanje, odabiranje i moduliranje željenog pokreta na bazi predhodno formiranih motornih engrama. *Reaktivni* sistem putem aferentnih impulsa spoljne sredine, vrši selekciju i reagovanje na postojeće nadražaje. Generator reaktivnog sistema je dorzalna premotorna areja. Iz tog razloga, pacijenti sa PB se oslanjaju na vizuelno formirane impulse iz spoljne sredine kojima, donekle, kompenzuju i poboljšavaju reakciono vreme i smanjuju bradikineziju. Znači, u PB postoji disfunkcija ovih projekcija ka SMA, što može biti patoanatomski supstrat poremećaju planiranja i programiranja pokreta (Levine i sar., 1968). Kod PB je početno pražnjenje u agonističkim mišićima smanjeno (Hallett i Khosbin, 1980), ali je antagonistički sled očuvan, što sve dovodi do usporenosti pokreta. **Rigiditet** označava hipertoniju mišića koji se javlja PB. Za razliku od spasticiteta, koji pretežno zahvata antigravitacionu muskulaturu, rigiditet skoro ravnomerno zahvata agonističke i antagonističke mišiće. Kao i ostali znaci PB, rigiditet može nastati jednostrano i odgovoran je za karakterističan stav bolesnika. Prilikom pokretanja suprotnih ekstremiteta, tonus se može pojačavati, što ukazuje na klinički „neme“ promene u suprotnoj hemisferi i narušenu bimanuelnu kontrolu motornih impulsa. Patofiziološka osnova rigiditeta je dvojaka. Deficit dopamina u strijatumu dovodi do povećanja ekscitatornih uticaja talamokortikalnih projekcija ka SMA i motornoj kori i time sniženje praga osetljivosti perifernih struktura na senzorne impulse. Ovo utiče na potencijaciju monosinaptičkih refleksa, refleksa duge latence („long-loop“), toničkih refleksa na istežanje i skraćanja reaktivnog vremena (Berardelli i sar., 1983, Berardelli i sar., 2001). *Tremor* u PB je obično unilateralan i intremitentan, frekvencije je od 4 do 7 Hz (Kostić, 1997, Jankovic i Tolosa, 2007). Patofiziološka osnova statičkog tremora u PB je najverovatnije posledica deaferentacija aferentnih informacija na nivou centralnog senzitivnog releja (talamusa) je najverovatnije lokalizovana njegovom ventralnom

intermedijarnom jedru. Ovako nastala dezinhibicija talamusa zbog inbalansa ulaznih puteva poreklom iz BG ili malog mozga (Marsden, 1984). Međutim, takođe se ne može isključiti postojanje perifernih generatora na nivou refleksnog luka dearanžiranim IA proprioceptivnih vlakana. (Delwaide i sar, 2000). Parkinsonova bolest je bolest starije populacije, koja već ima narušene *posturalne mehanizme*. U kombinaciji sa promenjenim tonusom, usporenim pokretima i superponiranom tremorskom aktivnošću, ovi pacijenti zauzimaju položaj anteropulzije ili retropulzije i odsustva sinkinetskih pokreta (Ueno i sar, 1993, Bloem i sar, 2004). Patofiziološka osnova motornih blokova je bazirana na nivou frontostrijatnih veza i disfunkcija sa spinalnim mehanizmima (Delwaide i Gonc, 1993). U progresiji bolesti, manifestuje se paradoksalno ubrzanje hoda – festinacija. Ona veoma utiče na stepen funkcionalne onesposobljenosti ovih bolesnika. U posebnu grupu akinezija spadaju i motorni blokovi („freezing”). To su su kratke i iznenadne epizode dobre pokretljivosti (“kinesia paradoxa”). Javljaju se u odmaklim fazama bolesti (Giladi i sar, 1992). U osnovi ovog fenomena, nije samo rigidnost i bradikinezija, već i promene u motornim, prefrontalno lokalizovanim programima (Shine i sar, 2011).

U nemotorne znake PB se ubrajaju kognitivni poremećaji, poremećaji raspoloženja i ličnosti, poremećaji spavanja, zamor, senzitivna simptomatologija i autonomna disfunkcija i posebna pažnja će se obratiti na prve dve tačke. Već je pomenuta limbička petlja BG. Njihova veza sa limbičkim sistemom i prefrontalnom korom, je odgovorna za motovaciju i afekat (White, 1997). Na osnovu nekih istraživanja (Frank, 2005), primećeno je da je kod PB više oštećenja proceduralna od deklarativne memorije i da je produženo reakciono vreme usled egzekutivne disfunkcije (narušena je pažnja, kontrola impulsa, motorno reakciono vreme). Zbog usporenosti u razmišljanju, pamćenju i oštećenih regulatornih mehanizama ponašanja, u 20 do 40% pacijenata, se opisuje postojanje demencije (disfunkcija limbičkih subkortikalnih struktura). Stepenn prevalencije depresije u PB je veoma široka i zavisi od i spitanje populacije i primenjenih metodoloških testova. Rezultati pokazuju da se u širokom rasponu od 20 do 80 % pacijenata, registruje postojanje depresije (Lieberman, 2006), koji je u korelaciju sa stepenom motorne onesposobljenosti. Ovi pacijenti, takođe mogu biti anksiozni. Stepenn anksioznosti može biti mera predikcije za nastanak poremećaja ponašanja tipa depresije, apatije ili a bulije. Premorbidna analiza pacijenata sa PB

ukazuju da su u pitanju osobe koje su nefleksibilne i ambiciozne, sa sniženom samopouzdanjem, štedljive i uredne, sa povećanom kontrolom sopstvenog ponašanja i interpersonalnih relacija. Oni vole precizne i jasno definisane modele ponašanja (Ishihara i Brayne, 2006, Jankovic i Tolosa, 2007), čime se pojam rigiditeta može preslikati na „rigidan“ model ponašanja.

Osnovni terapijski pristupi i komplikacije

PB je receptorska bolest koja nastaje zbog gubitka dopaminergičkih strijatnih neurona. Direktna supstitucija dopamina je nemoguća, jer on ima polarnu strukturu i ne prolazi krvno - moždanu barijeru. Zato je pokušavana supstitucija njegovim prekurzorima.

Do sada nije otkriven lek koji bi izlečio ovu bolest, ali se primenom različitih lekova i hirurških procedura, značajno popravља funkcionalnost bolesnika i njihov kvalitet života.

Levodopa se u dopaminergičkim neuronima SN transformiše pomoću dopa-dekarboksilaze u dopamin. Međutim, samo 1 do 5% levodope uđe u dopaminergičke neurone. Preostali deo se metaboliše u dopamin bilo gde u organizmu, dovodeći do nastanka različitih sporednih efekata. Levodopa tokom svoje konverzije u dopamin uzrokuje oksidativni stres, jer se katabolizmom dopamina oslobađaju slobodni radikali, što dodatno pogoršava tok bolesti. Da bi se smanjila periferna razgradnja dopamina i njeni neželjeni efekti, sintetisani su lekovi koji inhibiraju perifernu dopa – dekarboksilazu koja sprečava metabolizam levodope pre nego što dođe do dopaminergičkih neurona. Nakon početnog dobrog reagovanja na levodopu (individualne razlike u zavisnosti od stadijuma bolesti), nastaje period razočarenja koji se odnosi na dnevne neurološkog statusa i pojavu nevoljnih pokreta. Ove promene su posledica još uvek funkcionalnih dopaminergičkih strijatnih neurona, njihove interneuronske interakcije i aktivnih ushodnih i nishodnih regulatornih mehanizama (Kostić i Šternić, 1991, Kostić, 1998). Primena levodope smanjuje stepen bradikinezije i rigiditeta, manje tremora (“dopaminergični” znaci), dok na postojanje posturalne nestabilnosti, poremećaja hoda, kognitivnog deficita i dizatrije, nema skoro nikakav uticaj (“nedopaminergične”, rezistentni znaci).

Prosečno, 5 godina od početka korišćenja levodope, nastaju komplikacije. To se pre svega odnosi na: slabljenje kontrole simptoma i znakova parkinsonizma, pojavu dnevnih fluktuacija, **nastanak nevoljnih pokreta** i promene psihičkih funkcija. Ovo nastaje najverovatnije zbog: propadanja nigrostrijatnih struktura (endogeno lokalizovan dopamin), smanjenja broja presinaptički i postinaptički lokalizovanih dopaminergičkih receptora (smanjuje se stepen autoregulacije) i propadanja drugih neurotransmiterskih sistema, čime se smanjuje njihova specifičnost i selektivnost. Najvažnija neželjeno dejstvo nakon dugotrajne upotrebe Ldope je pojava nevoljnih pokreta tipa diskinezija: “wearing off” i “on-off” fenomen, interdozne, dvofazne i “yo-yo” diskinezije, mioklonizmi, horeični, horeoatetozni, i retko, balistički pokreti (Kostić, 1998). Prvi znak fluktuacije terapijskog odgovora na levodopu je skraćanje trajanja dejstva pojedinačne doze (“wearing off” predvidljivi fenomen). Karakteriše ga kratko vreme terapijskog odgovora (> 3 sata) i pojava rane jutarnje akinezije. “On-off” fenomen se opisuje kao postojanje neočekivanih i naglih prelaza iz stanja dobro kontrolisanog parkinsonizma (“on”) u stanje izražene bolesti (“off”). Za razliku od “wearing off” fenomena, ovo stanje ne pokazuje jasnu korelaciju sa režimom uzimanja leka u toku dana (Kostić i Šternić, 1990). Postoje podvarijante: odložen “on” – produženje vremena do početka dejstva leka i odsustvo “on”a – potpuni gubitak dejstva levodope. Međutim, “off” fenomen se ne odnosi samo na pogoršanje motornih aspekata, već i pojavu distoničnih nevoljnih pokreta, senzitivne simpotmatologije i bolova, disfunkcije ANS i psihijatrijskih poremećaja (panični ataci, paranoja, halucinacije, depresije). “Off” periodi su rezistentni na terapiju i javljaju se u određeno doba dana (kasno popodne i večer). **Diskinezije** su kod većine bolesnika izraženije na strani na kojoj je počela bolest. Počinju uglavnom kao facio-lingvo-mastikatorni nevoljni pokreti, čija se distribucija postepeno širi na aksijalnu muskulaturu i ekstremitete. Interdozne diskinezije nastaju posle 5 godina lečenja. Uslovljene su najvišom koncentracijom levodope u plazmi. Opisuju se kao horeični pokreti ekstremiteta i lica (rane faze bolesti). Dvofazne diskinezije su karakteristika bolesnika sa ranim početkom bolesti. Javljaju se na početku i kraju terapijskog dejstva leka. Rezistentne su na lečenje. Ponekad mogu biti dramatične i podsećaju na balističke pokrete. Paroksizmalne diskinezije (“yo-yo” fenomen) se javljaju kod bolesnika koji su na dugogodišnjoj terapiji visokim dozama levodope najverovatnije zbog hipersenzitivnost DA receptora. Opisuju se kao brzo i

konfluentno menjanje kliničkog stanja nakon primene leka (poboljšanje - istovremeno razvoj diskinezija - skraćene dejstva leka - superponiranje "off" faze). Rana jutarnja distonija korelira sa niskim nivoima levodope i javlja se u kasnijim fazama bolesti.

Patofiziologija diskinezija

Diskinezije se javljaju kada su nivoi leka u plazmi najniži ("off" distonija), kada rastu i padaju ("dvofazne diskinezije) i kada su nivoi leka u krvi najviši („pick of dose" diskinezije). Pretpostavlja se da je u pitanju denervaciona hipersenzitivnost, usled ushodne autoregulacija D2 receptora. Dokazano je da hronična upotreba levodope, kao moguća kompenzatorna mera, menja centralne dopaminergičke mehanizme na strani klinički nezahvaćenih ćelija strijatuma. Crossman (1990) je ukazao na postojanje sekundarne hipersenzitivnosti GABA-ergičkih projekcija iz GPs do STJ, što dovodi do smanjenog uticaja ekscitatornih glutamatergičkih projekcija iz STJ ka GPU i nastanka dezinhibicije talamokortikalnih projekcija, što bi moglo da bude klinički korelat nastanka nevoljnih pokreta (Lindgren i sar, 2010).

Dopaminski agonisti su pomoćno sredstvo u terapiji PB. Oni imaju manje imaju veći poluživot eliminacije iz strijatuma, njihov metabolizam se ne odvija putem oksidativnih procesa i manje neželjenih efekata. Sa druge strane, manje su efikasni, izazivaju nishodnu regulaciju DA receptora i pogoršanje tegoba. Neželjena dejstva agonista dopaminskih receptora su sumnolencija, insomnija ili halucinacije. *Inhibitori monoaminooxidaze B (MAO B)* smanjuju sekreciju dopamina iz dopaminergičkih neurona. Početna ideja je bila da se inhibicijom ovog enzima blokira metabolizam dopamina u mozgu i produži njegov poluživot. *Inhibitor enzima katehol O metil transferaze (COMT)* sprečava razgradnju levodope na periferiji, čime se prolongira njen efekat i dovodi do poboljšavanja motornih fluktuacija (Cilia i sar., 2006).

NEUROFIZIOLOŠKE PROMENE KOD PB – dosadašnja istraživanja

Transkranijalna magnetna stimulacija je od samog početka bila interesantna za izučavanje motorike u neurološkim bolestima. Precizniji podaci o primeni kod ovih bolesti datiraju od radova Berardelija (Berardelli in sar., 1988) i Priorija (Priori i sar., 1992). Procena kortikalne ekscitabilnosti kod PB primenom TMS može se analizirati

procenjivanjem različitih parametara kao što su: motorni prag u miru i tokom aktivacije (aktivni prag), veličine amplitude MEPa, trajanja PT, nagiba krive regrutacije i procene promena intrakortikalne inhibicije i facilitacije tokom uparene stimulacije (Abbruzzese and Trompetto, 2002).

Zbog postojanja rigidnosti pacijenti sa PB imaju teškoće u relaksaciji mišića što je uslovljeno povećanom facilitacijom na spinalnom nivou, dok slabiji stepen voljne mišićne kontrakcije može biti posledica bradikinezije (Ellaway et al., 1995). Takođe, narušeni intrakortikalni ili talamokortikalni mehanizmi tokom ili neposredno pre izvođenja pokreta, verovatno ne dovode do adekvatne aktivacije odgovarajućih kortikalnih područja što je osnova nastanka bradikinezije ili akinezije. Zbog toga je od strane nekih autora registrovano sniženje praga u miru kao posledica supraspinalnog toničkog uticaja (Cantello i sar., 1996), smanjenje latence i povećanje amplitude MEPa (Shimamoto i sar., 1996). Međutim, ovi podaci nisu potvrđeni od strane drugih istraživača (Dick i sar., 1984, Priori i sar., 1994a, Valls-Sole i sar., 1994, Ridding i sar., 1995a, Berardelli i sar., 1996, Lefaucheur, 2005), kod kojih se motorni prag nije razlikovao od praga registrovanog kod zdravih ispitanika. Nivo aktivnog motornog praga, najverovatnije, zavisi od stepena izraženosti kardinalnih znakova u PB. Mada je bilo autora koji su registrovali povećanu varijabilnost vrednosti aktivnog praga (Cantello i sar., 2007), ipak je rezultati ispitivanja drugih autora nisu našli značajne razlike u ovim parametrima kod pacijenata koji su u „on“ i „off“ fazi bolesti (Ellaway i sar., 1995, Strafella i sar., 2000, Bares i sar., 2003).

Amplituda MEPa kod PB je blago povećana ili nepromenjena kod pacijenata koji nisu lečeni (novonastali bolesnici). Povećana amplituda MEPa u miru je najverovatnije odraz dizinhibicije celokupnog KS sistema, što verovatno uključuje i promene na spinalnom nivou. U manjem broju slučajeva zabeležen je pad veličine amplitude MEPa kod pacijenata kod kojih je bolest duže trajala (Bagnato i sar., 2006). Ovo otvara mogućnosti za testiranje eksitabilnosti spinalnih motoneurona u miru kod pacijenata sa PB primenom F talasa i H refleksa. Neki autori su pokušali da naprave sledeći algoritam odnosa prag /MEP u zavisnosti od faze aktivacije (Kandler i sar., 1990, Valls-Sole i sar., 1994, Lou i sar., 2003, Tremblay i Tremblay, 2002): smanjenje praga uz moguće povećanje amplitude MEPa *u miru* ili pak, povećanje vrednosti praga

i/ili smanjene veličine MEPa *tokom kontrakcije*. Terapija nije uticala na vrednosti amplitude MEPa kod dobro kontrolisanih pacijenata u „off“ i „on“ fazi bolesti i kod pacijenata sa diskinezijama, u odnosu na zdrave kontrole (Chen i sar, 2001a, Ridding i sar., 1995).

Promene vrednosti PT i uticaja VMK

Kod ovih pacijenata PT je skraćen, verovatno zbog povećane rigidnosti. Uvođenje antiparkinsonske terapije normalizuje vrednosti PT. Međutim, kod pacijenata koji imaju diskinezije, nije dokazano signifikantno produženje vrednosti PT. Nekoliko dosadašnjih studija je pokazalo postojanje kraćeg trajanja PT kod pacijenata u „on“ (Cantello i sar., 1991, Nakashima i sar., 1995, Wu i sar., 2007) i „off“ stadijumu bolesti (Priori i sar., 1994, Wu i sar., 2007), što je potvrđeno i kod novonastalih pacijenata (Cantello i sar., 2007). Međutim, treba imati u vidu da su ovi istraživači uglavnom koristili veći intenzitet stimulacije u eksperimentalnim protokolima (130% od motornog praga). Takođe, potrebno je uskladiti nivo predhodne mišićne kontrakcije sa manjim intenzitetima stimulacije (120% motornog praga). Na taj način su pojedini istraživači (Cantello i sar., 1992, Mathis i sar., 1998, Filipović i sar., 2008) pokazali skraćenje PT kod pacijenata u „off“ fazi, kao i kod pacijenata sa novonastalom PB. Uvođenje terapije stabilizuje MEP i PT, što je verovatno posledica regeneracije sinaptičke transmisije unutar kruga bazalnih ganglija (Calabresi i sar., 2000). Stepen facilitacije MEPa tokom VMK je smanjen (Valls-Sole i sar., 1994, Tremblay i Tremblay, 2002) i to samo u grupi lečenih parkinsoničara. Moguće je da poremećaj facilitacije MEP posledica trajanja bolesti i starosti ispitanika, ali takođe, ne treba izuzeti i dugotrajni terapijski uticaj. Pacijenti sa novonastalom PB ne pokazuju ovakav stepen odstupanja.

Promene krive regrutacije

Kao što je već pomenuo, nagib krive regrutacije reflektuje stepen ekscitacije i balansa između ekscitatornih i inhibitornih komponenti kortikospinalnog sistema. Međutim, ovaj parametar nije mnogo ispitan kod pacijenata sa PB. Valls – Sole je sa svojim saradnicima, 1994 godine, u grupi lečenih parkinsoničara, registrovao veći nagib krive. Veći intenziteti stimulacije, međutim, ne dovode do porasta nagiba u odnosu na zdrave ispitanike, pa se pretpostavlja da je tome uzrok redukovana facilitacija. Takođe,

trajanje bolesti i starost bolesnika, takođe utiču na smanjenje stepena nagiba krive regrutacije.

Promene kratke intrakortikalne inhibicije, LICI i IKF

Već je ranije dokazano postojenje narušenih inhibičnih sistema kod pacijenata u „off“ fazi PB (Ridding i sar., 1995, Pierantozzi i sar., 2001, Bares i sar., 2003, Strafella i sar., 2000). Smanjenje SICI je dokazano posebno kod ne dovoljno funkcionalno osposobljenih pacijenata (Hanajima i Ugawa, 2000, Hanajima i sar., 1996). Takođe je pokazan smanjen uticaj intrakortikalnih inhibičnih sistema kod nelečenih pacijenata (Strafella i sar., 2000, Pierantozzi i sar., 2001). Ispitivanja drugih autora (Berardelli i sar., 1996, Chen i sar., 2001a., Cunic i sar., 2002), nisu pokazali značajnu razliku između bolesnika i zdravih ispitanika. Što se tiče duge intrakortikalne inhibicije, dobijeni su protivurečni rezultati što je verovatno zavisno od intenziteta stimulacije i primenjenog terapijskog režima (Valzania i sar., 1997, Pierantozzi i sar., 2001). Veća vrednost ovog parametra kod bolesnika sa PB, je nađena od strane nekih istraživača (Berardelli i sar., 1996). U poređenju sa postojećim skraćanjem PT (Cantello i sar., 1991, Haug i sar., 1992, Priori i sar., 1994, Nakashima i sar., 1995), pretpostavlja se da su različiti patofiziološki nivoi odgovorni za kontrolu inhibičnih mehanizama. Možda je poremećaj okolne inhibicije, koja je ključni faktor u patofiziologiji distonija, model za tumačenje promene i kod parkinsonizma. Gubitak kortikalnih inhibičnih mehanizama u PB se može objektivizirati manjom SICI i kraćim PT, što ukazuje na nedovoljno specifičnu aktivaciju motornih programa (Cantello i sar., 1991; Ridding i sar., 1995, Russman i sar., 2009).

Intrakortikalna facilitacija nije mnogo ispitivana kod PB. U grupi lečenih pacijenata sa PB, nađena je smanjenja ICF (Bares i sar., 2003), i to prilikom ispitivanja malih mišića šake. Drugi autori (Vacherot i sar., 2010a, 2010b), koji su ispitivali kortikalni region za nogu, takođe su našli takođe smanjenje facilitacije uz nepromenjene mehanizme SICI. Što se tiče grupe novonastalih i nelečenih pacijenata, samo postoji podatak grupe Lefaucheur-a (2004) o nižim vrednostima ICF, ali bez ispitivanja grupe zdravih ispitanika, što znatno umanjuje vrednosti dobijenih podataka.

Sumirano, studije kortikalne ekscitabilnosti u P B su otkrile postojanje preteranog kortikalnog izlaznog signala u fazi mirovanja, uz istovremno smanjenje intrakortikalne inhibicije što je povezano sa kliničkim korelatom stepena rigidnosti. Dakle, veličina amplitude MEPa zavisi od stadijuma bolesti (Chen i sar., 2001b). Uvođenje antiparkinsonse terapije, prvenstveno levodope, ne dovodi do razlike u vrednostima praga nadražaja, amplitudi MEPa i vrednostima IKF (Ridding i sar., 1995, Dioszeghy i sar., 1999, Pierantozzi i sar., 2002,) između pacijenata u „on“ fazi bolesti i zdravih ispitanika (Ziemann i sar., 1996a, 1997). Kod lečenih bolesnika dolazi do normalizacije vrednosti PT i SICI u odnosu na nelečen stadijum bolesti (Priori i sar., 1994, Ridding i sar., 1995, Nakashima i sar., 1995, Ziemann i sar., 1996a, 1997, Lefaucheur i sar., 2004). Ovo je takođe pokazano i posle akutnog davanja infuzije apomorfina (Manfredi i sar., 1998, Pierantozzi i sar., 2001) ili nakon hronične upotrebe levodope (Dioszeghy i sar., 1999; Strafella i sar., 2000). Prema istraživanjima Chen-a (2001a) i Ridding – a (1995), kod pacijenata sa diskinezijama nakon davanja većih doza levodope je moguće registrovati produženje PT. Regeneracija i restoracija inhibitornih sistema nakon terapije levodopom, dovodi do normalizacije preterane ekcitolnosti, što je dokazano produženjem PT i promenama SICI. Dopaminska primena dovodi do dearanžiranja inhibitornih neuronskih krugova kod pacijenata sa PB, što kao finalni ishod dovodi do poboljšanja motorike.

PAS i PB

Promene senzomotorne integracije mogu narušiti kvalitet pokreta, što je prihvaćeno kao jedan od značajnih patofizioloških mehanizama PB (Abbruzzese i Berardelli, 2003). Na osnovu radova Rothwella (1999) i Abbruzzese-a (2003), pokazano je da pacijenti sa PB ne mogu adekvatno da obrađuju senzitivne impulse, čime se narušava sled egzekutivnih motornih programa, čime je postavljen postulat o oštećenom LTP plasticitetu motornog korteksa. Mozak pacijenata sa PB je već primarno modulisan terapijom modulisanim plasticitetom u smislu funkcionalne deaferentacije zbog nigrostrijatne degeneracije i primenom specifične dopaminergične terapije. Dakle, kod PB degeneracija ćelija SN produkuje abnormalni plasticitet primarnog motornog korteksa, dok ga dopaminergička terapija normalizuje.

Napred navedeno je poslužilo kao paradigma korišćenja PAS protokola u menjanju kortikalnog plasticiteta kod PB. Kod zdravih ispitanika, na osnovu radova Stefan i saradnika (2000) i Waltersa i saradnika (2002) je pokazano povećanje vrednosti MEPa nakon PAS 25 protokola (LTP-sličan efekat), odnosno smanjene amplitude MEPa nakon PAS 10 protokola (LTD - sličan efekat). Međutim, ovi autori su koristili različite PAS 25 protokole – dugi (90 uparenih stimulusa svakih 20 sekundi ili dugi protokol 240 uparenih stimulusa – Ueki i sar., 2006), odnosno kraće varijante ovog protokola 180 uparenih stimulusa, frekvencijom od 0,1 Hz (Morgante i sar., 2006). Moguće je da ovako različito dizajnirani eksperimentalni modeli, utiču na različite mehanizme koji su u osnovi facilitirajućih efekata.

PAS kod zdravih ispitanika produžava vrednost PT; kod lečenih pacijenata u „off“ fazi uslovljava blag stepen produženja, dok uopšte ne menja vrednost ovog parametra kod pacijenata sa diskinezijama (Bagnato i sar., 2006). Međutim, drugi istraživači (Morgante i sar., 2006), su pokazali da terapija normalizuje vrednosti PT u obe grupe ispitanika. S obzirom da vrednost PT odražava stanje ekscitabilnosti GABA_B podgrupe, verovatno je da su intrakortikalni inhibicioni krugovi pacijenata sa PB manje osetljivi na uticaj PASa u odnosu na grupu ispitanika (Ziemann i sar., 2004). U ovoj studiji, međutim, ne može se isključiti mogućnost da PAS procedura nije uspela povećati trajanje PT u odnosu na bolesnike u „on“ fazi i zdravih ispitanika, te je moguće da trajanje PT određuju mehanizmi koji su manje skloni promenama uzrokovanim spoljašnjim intervencijama. Ovde se verovatno radi o restoraciji sinaptičke transmisije unutar BG (Bagnato i sar., 2005). Abnormalna sensorimotorna integracija nije specifična samo za PB, već i za pacijente sa fokalnom distonijom ruke (Quartarone i sar., 2003). Samim tim slične promene kortikalnog plasticiteta ova dva odvojena entiteta, možda imaju zajednički imentitelj u smislu disfunkcije BG. Kao što je već pomenuto, kratka intrakortikalna inhibicija je verovatno posredovana GABA_A receptorskom aktivacijom, dok je LICI verovatno uslovljen aktivacijom GABA_B receptora. Odvojene populacije neurona su generatori SICI i LICI mehanizama; smatra se da LICI inhibira SICI, verovatno putem presinaptičke inhibicije i konekcije sa GABA_B receptorskom populacijom. Prema nekim istraživanjima (Sale i sar., 2007), navodi se ograničenje PAS procedure u smislu postojanja verijabilnosti kortikalne ekscitabilnosti u grupama ispitanika, zatim efekta pažnje i pola u grupi zdravih

ispitanika, što predstavlja pokušaj prediktora efikasnosti PAS. Naime, sa starošću dolazi do usporenja u izvođenju motornih radnji koje mogu biti posledica smanjene sposobnosti da se na odgovarajući način modulira zadatak-specifična aktivnosti u motornim mrežama (Aron i sar., 2007). Osim toga, normalno starenje je povezano sa relativno smanjenom ekscitabilnošću inhibitornih krugova u M1 regionu (Peinemann i sar., 2001.), što može imati ulogu u s timulaciji „gating“ - indukovana motoranog plasticiteta (Ziemann i sar., 1998, Müller-Dahlhaus i sar., 2008). Većina dosadašnjih ispitivanja je pokazala da PAS dovodi do smanjenja LTP plasticiteta kod lečenih pacijenata sa PB (Morgante i sar., 2006, Ueki i sar., 2006). Oštećen kortikostrijatalni ulaz kod PB može biti značajni deo promene plastičnosti strijatuma tako da je moguće da levodopa endogeno stvara predizpoziciju za nastanak diskinezija. Snažan uticaj prednjeg dela motorne kore ka STJ od strane kolateralnih aksona kortikospinalnog puta uslovljava stvaranje „hiperdirektnog“ puta. Time se smanjuje inhibicija konkurentskih motornih programa na pre početka izvođenja pokreta (Nambu i sar., 2002). Nadostatak efekata PAS kod ovih pacijenata sugerise da postoji insuficijencija kortikalnih inhibitornih sistema, što opet, predstavlja osnovu za razvoj diskinezija. PAS protokol kod PB ukazuje na povezanost nedostatkom plastičnosti u humanoju motornoj kori, što je preduslov za razvoj L-dopa indukovanih diskinezija (LID).

HIPOTEZE RADA

Različiti kardinalni simptomi kod PB (rigor vs. tremor vs. bradikinezija) utiču na promene kortikalne ekscitabilnosti.

U osnovi različitih kardinalnih znakova PB leže specifične patofiziološke promene koji se mogu objektivizirati TMS parametrima (motorni prag, MEP, kriva regrutacije, PT, SICI i IKF).

Progresija bolesti, primena terapije i nevoljni pokreti, kao posledica dugotrajne upotrebe antiparkinsone terapije, verovatno dovode do kom penzatornog plasticiteta nervnog sistema i utiču na napred navedene odnose.

CILJEVI RADA

Ovo istraživanje ima za cilj da:

Analizira TMS parametre (prag u miru, MEP, IO kriva, PT, SICI i ICF) kod svih ispitanika.

Napravi korelaciju dobijenih rezultata između grupa pacijenata i zdravih kontrola.

Odredi pravilnost promene kortikalnog plasticiteta kod pacijenata sa PB u zavisnosti od primenjenog protokola.

Napraviti korelaciju dobijenih rezultata između grupa pacijenata sa PB koji su bez terapije („off“ faza) i koji su na terapiji („on“ faza).

Napraviti korelaciju dobijenih rezultata sa kliničkom slikom (neurološki pregled i odgovarajuće skale za procenu stepena bolesti).

MATERIJAL I METODE

ISPITANICI

U našoj studiji analizirane su četiri grupe ispitanika: tri grupe pacijenata u različitim stadijumima Parkinsonove bolesti: 10 pacijenata sa novotkrivenom PB, 10 pacijenata koji su imali dobro kontrolisanu PB – DKPB (bez diskinezija i neželjenih efekata) i 10 pacijenta koji su imali nevoljne pokrete kao neželjeno dejstvo L – dope (pacijenti sa diskinezijama) i 10 zdravih ispitanika (kontrolna grupa - KG). Kod svih bolesnika dijagnoza idiopatske PB je postavljena na osnovu poštovanja kriterijuma United Kingdom Bank Criteria (Ward i Gibb, 1990) od strane lekara Klinike za neurologiju, KCS. Svi ispitanici su bili desnoruki.

Analizirani su pacijenti koji su: imali hipokinetsku formu bolesti, tremorsku aktivnost blagog stepena, dobar odgovor na preparate levodope i normalan nalaz na MR endokranijuma, koji su imali depresiju blagog stepena ili nisu bili depresivni, koji nisu imali visok stepen anksioznosti i koji nisu bili dementni (skor na MMSE > 24). Svi MR pregledi urađeni su na aparatu 1.5 Tesla (General Electric, GE) uz korišćenje četvorokanalne zavojnice za preglede glave i sa standardizovanim pozicioniranjem.

Procena kliničke slike i stadijuma bolesti određivana je na osnovu neurološkog pregleda i odgovarajućih skala: Hoehnove i Yahrenove skale (Hoehn i Yahr, 1967) i motornog dela Unifikovane skale za procenu Parkinsonove bolesti – UPDRS (III deo) (Fahn i sar., 1987), od strane samog istraživača i u korelaciji sa lekarima Odeljenja za neurodegenerativne bolesti Klinike za neurologiju KCS.

Dnevna terapijska doza levodope određivana izračunavanjem levodopa ekvivalenta. Naime, Grosset sa saradnicima je 2004 g odine napravio formulu za automatsko preračunavanje levodope u zavisnosti od primenjenih lekova. Tako, 100 mg levodope odgovara 1mg pergolida, 10 mg bromocriptina, 1.00 mg pramipexola, 6 mg

ropinirola i 1.5 mg carbegolina. Treba napomenuti da u 250 mg madopara ima 200 mg levodope.

Stepen depresivnosti, stepen anksioznosti, opšti mentalni status i motorna spretnost je određivana od strane istraživača primenom; Hamiltonove skale za procenu depresivnosti (Hamilton, 1960) i anksioznosti (Hamilton, 1969), male skale procene mentalnog stanja (mini-mental state examination – MMSE, Folstein i sar., 1975) i motorne spretnosti (perdue pegboard test). U grupi pacijenata sa diskinezijama, stepen diskinezija je određivan primenom AIMS skale (Abnormal Involuntary Movement Scale) (Guy, 1976).

Pre TMS snimanja, svim pacijentima je data detaljna informacija u pisanoj formi o procedurama ispitivanja, kao i formulari za pismenu saglasnost o dobrom voljnom pristanku za učešće u ispitivanju. Celokupno ispitivanje je zvanično odobreno od strane Etičkog Komiteta Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu. Transkranijalna magnetna stimulacija je primenjena prema PAS 25 protokolu ispitivanja kortikalne ekscitabilnosti (pre -T_b, neposredno – do 5 min. T₀ i trideset minuta nakon protokola – T₃₀) kod zdravih ispitanika, pacijenata sa novonastalom PB, pacijenata sa dobro kontrolisanom PB (DKPB) i pacijenata sa diskinezijama koji su bili bez i sa terapijom (poslednje dve grupe).

Prva grupa su bili pacijenti sa novotkrivenom PB. Drugu grupu su činili pacijenti koji su bili dobro terapijski regulisani, u II ili III stadijumu bolesti prema stadijumu Hoehn - ove i Yahr -a, bez postojanja nevoljnih pokreta. Pacijenti su snimani bez terapije (12 sati pre snimanja je obustavljena terapija - „off“ faza) i sat vremena nakon uzimanja terapije („on“ fazi). Treću grupu su činili pacijenti koji su imali diskinezije kao posledicu dugotrajne upotrebe levodope. Pacijenti su snimani u „off“ i „on“ fazi bolesti. Četvrta grupa je bila grupa zdravih ispitanika slične starosne dobi sa grupom ispitivanih pacijenata. Kod ove grupe ispitanika određen je stepen depresivnosti, stepen anksioznosti, stepen opšteg mentalnog statusa, stepen motorne spretnosti i određivanje parametara dobijenih primenom TMS prema opisanom protokolu.

Ovo istraživanje će imati za cilj da objektivizira patofiziološke promene kod pacijenata sa PB u zavisnosti od stadijuma bolesti, prisutne kliničke simptomatologije i odgovora na primenjenu terapiju.

METODE

Kvantifikovanje stadijuma PB je vršeno primenom: modifikovane skale Hoehnove i Yahra, unifikovane skale za procenu PB (UPDRS) i skale za procenu nevoljnih pokreta (AIMS).

Modifikovana skala Hoehnove i Yahra

Dva lekara, dr. Hoehn i dr. Yahr (1967), formirali su opšte prihvaćenu skalu koja gradira PB u pet stadijuma bolesti. Simptomi i znaci bolesti mogu biti monosimptomatski i polisimptomatski, a prema stepenu težine, blagi ili teški. Vreme provedeno u svakoj fazi bolesti varira. Nije neuobičajeno da dolazi do naglih prelasaka od prvog u treći stadijum bolesti. **Prvi stadijum** je definisan unilateralnim postojanjem tremora, rigora, bradikinezije i prolaznih smetnji sa ravnotežom. **Drugi stadijum** bolesti označava postojanje znakova bolesti obostrano uz blage smetnje sa gutanjem, govorom i smanjenje mimične ekspresije.

Progresija drugog stadijuma sa narušenim posturalnim mehanizmima uz očuvanu samostalnost označava **treći stadijum** bolesti. Veći stepen nepokretnosti pacijenata sa nemogućnošću samostalnog obavljanja svakodnevnih aktivnosti, definiše **četvrti stadijum** bolesti, dok, potpuna nepokretnost i nesposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti označava **peti stadijum** bolesti.

Unifikovana skala za procenu PB (UPDRS)

UPDRS skala se sastoji iz IV dela. Prvi, drugi i treći deo su sastavljeni od 44 konstatacije, koje su, svaka posebno, gradirane na skali od 0 do 4. *Prvi deo UPDRS* ispituje pažnju, ponašanje, raspoloženje, stepen intelektualnog oštećenja i stepen misaonog poremećaja, inicijative i motivacije. *Drugi deo UPDRS* ispituje aktivnosti dnevnog života (promene rukopisa, sečenja hrane, odevanja i održavanja higijene,

okretanja u krevetu, poremećaja hoda,...), ali i procenjuje govor, salivaciju, gutanje, postojanje motornih blokova, padova, tremora i senzitivnih smetnji.

Treći deo UPDRS je subskala za procenu motorne disfunkcije (govor, izraz lica, tremor u miru, akcioni tremor, ukočenost, sinhronizacija i brzina izvođenja pokreta prstiju, ruku i izvođenja alternativnih pokreta ruku, „step“ test na nogama, mogućnost samostalnog ustajanja iz stolice, stav tela, hod, posturalnu stabilnost, stepen opšte bradikinezije).

Četvrti deo UPDRS opisuje komplikacije terapije: postojanje diskinezija (trajanje, stepen onesposobljenosti i bola, postojanje rane jutarnje distonija, "off"-predvidljive i "off"-nepredvidljive diskinezije, postojanje anoreksije, muke i povraćanja, poremećaja spavanja i simptomatske hipotenzije).

Kod pacijenata koji nemaju diskinezije, *totalni UPDRS skor* predstavlja zbir I, II i III subskala (0 - bez znakova bolesti, 176 - veoma težak stadijum bolesti).

Bradikinezija subskala – procenjuje stepen bradikinezije na više odnosno manje zahvaćenoj strani. Skala procenjuje bradikineziju tela, spretnosti ruku („finger tapping“) levo i desno i alternativnih pokreti ruku i stepen bradikinezije nogu (step test). Gradira se od 0 do 36. *Tremor subskala* – procenjuje se tremor u miru u rukama i nogama, obostrano, tremor u miru na licu, usnama i bradi; gradira se od 0 do 32. *Rigiditet subskala* – skor procenjuje stepen rigdnosti u vratu i na gornjim i donjim ekstremitetima obostrano; gradira se od 0 do 20. *Procenjivanje hoda i posturalne nestabilnosti* – postojanje padova, freezinga, karakteristike hoda, nemogućnosti samostalnog hoda, procena posturalne stabilnosti; gradacija je od 0 do 20.

Skala za procenu stepena diskinezija (AIMS)

Za procenu stepena diskinezija korišćena je skala za procenu nevoljnih pokreta (Guy, 1976). Ova skala se sastoji od 12 konstatacija kojima se procenjuje stepen diskinezija kod bolesnika koji su uzimali neuroleptičke lekove i preparate levodope. Njenom upotrebom se procenjuje lokalizaciju diskinezija: orofacijalno, ekstremiteti, trunkalno. Dodatne stavke se odnose na procenu težine i onesposobljenosti pacijenta

usled nevoljnih pokreta, kao i uticaj stanja svesti i stresa na njih. Zbog svog jednostavnog dizajna i kratkog vremena za procenjivanje, ova skala je veoma korisno oruđe kliničara (5 minuta). Gradiranje postojećih nevoljnih pokreta od 1 do 8 ajtema se vrši: od 0 (nema pokreta) do 4 (težak stepen diskinezija). Tačka 8 se može izolovano koristiti kao pokazatelj ukupne težine diskinezija.

Hamiltonova skala depresije (Hamilton Depression Rating Scale)

Hamiltonova skala (Hamilton, 1960) je formirana zbog potreba standardizacije simptomatologije depresivnog sindroma. Ovom skalom se procenjuje stepen depresivnosti kod već predhodno dijagnostikovanih bolesnika. U ovom testu pitanja postavlja ispitivač. Skala se sastoji od 21 pitanja. Ponuđeni odgovori su gradirani u intervalima od 0 do 3 ili 0 do 5. Skor manji od 17 označava stanje bez depresije; ukoliko je rezultat između 17 i 23, u pitanju je depresija blagog stepena, dok vrednosti skora iznad 24 boda ukazuju na depresiju teškog stepena. (Timotijević i Paunović, 2003).

Hamiltonova skala za procenu anksioznosti (Hamilton Anxiety Scale)

Hamiltonova skala za procenu anksioznosti (Hamilton, 1969) je nastala kao pomoćni instrument za dijagnostikovanje anksiozne neuroze. Ova skala ima 14 ajtema koji se odnose postojanje somatskih i psihičkih simptoma anksioznosti i depresivnosti. Rangiranje odgovora je petostepeno: 0 ne postoji, 4 i zraženo. Skor manji od 18 označava blagu anksioznost, od 19 do 25 – umerenu anksioznost i veći od 30 označava anksioznost teškog stepena.

Mala skala procene mentalnog stanja (Mini – mental State Examination – MMSE)

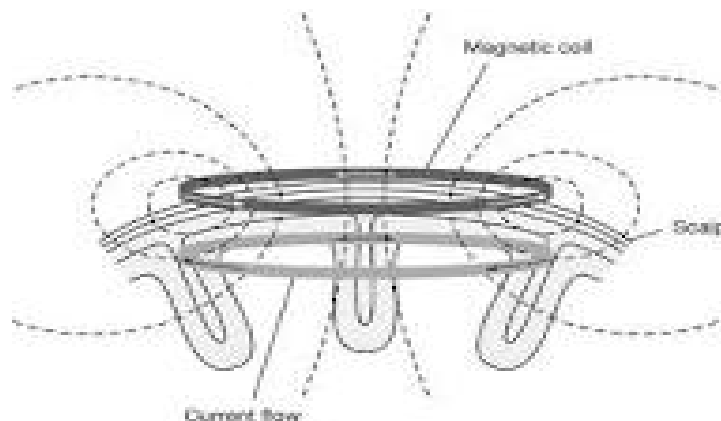
Test se koristi za procenu opšteg mentalnog statusa (Folstein i sar., 1975). Sastavljen je od više jednostavnih zadataka koji se odnose na orijentaciju, pamćenje, pažnju i računanje, prisećanje i govorne testove. Maksimalan skor je 30; vrednosti skora manje od 24 označavaju kognitivni pad i postojanje demencije.

Testovi ispitivanja motornih funkcija - Purdue Pegboard Test (PTT)

Purdue Pegboard Test (PTT) (Purdue Research Foundation, 1948) testira motornu spretnost i dominantnost ruku. Sastoji se od table sa metalnim štapićima koja se postavlja ispred ispitanika na stolu koji je odgovarajuće visine. Test se sastoji iz tri dela. U prvom delu testa od ispitanika se zahteva da postavi što više štapića u odgovarajuće ležišta za 30 sekundi. Ovaj zahtev se izvršava još dva puta. U drugom delu testa, ispitanik radi isti zadatak, ali levom rukom. I na kraju, u trećem delu testa, ispitanik mora istovremeno, sa obe ruke, da postavlja parove štapića u odgovarajuće ležišta za vreme od 30 sekundi. Ispali štapići se računaju. Svaki uredno postavljen štapić, odnosno, par štapića, nosi jedan poen. U našem ispitivanju korišćen je kompozitni skor, koji podrazumeva usrednjenu sumu pojedinačnih skorova. Granični skor koji ukazuje na moždano oštećenje za desnu ruku je manji od 13, za levu ruku manji od 11, za obe ruke manji od 10.

Transkranijalna magnetna stimulacija (TMS)

Transkranijalna magnetna stimulacija (TMS) je metoda kojom se na siguran, bezbolan i neinvazivan način vrši stimulacija perifernih i centralnih nervnih struktura. Savremeni magnetni stimulatori imaju svojstvo da pretvaraju jako električno polje u kratkotrajno i jako magnetno polje (Slika 1 Slika 1).



Slika 1 Indukciono dejstvo magnetnog stimulatora na korteks

Ovako stvorena impulsna magnetna polja, delujući na ekscitabilna tkiva (mozak, kičmena moždina, nervi i mišići), dovode do nastanka ekscitatornih postsinaptičkih

potencijala (EPSP), a na nivou mišića formiranja motornih evociranih potencijala (MEP) (Slika 2). Ispitanici su pre početka snimanja zamoljeni da skinu sve metalne predmete i da nakon toga udobno sede u odgovarajuću stolicu.



Slika 2 Položaj kalema i MEP

U našem ispitivanju koristili smo magnetni stimulator MAGSTIM 200 koji je povezan sa Magstim Bistim jedinicom (Magstim, UK) i stimulirajući kalem u obliku osmice prečnika 70 mm. Ovakav tip kalema je korišćen radi postizanja fokalne stimulacije odgovarajuće motorne tačke („hot spot“). Da bi se dobio maksimalni odgovor odgovarajućeg mišića, TMS kalem je postavljen na skalp tangencijalno, prema propisanim standardima, 5 do 7 cm od verteksa na interaurikularnoj liniji i do 4 cm anteriorno, pod uglom od 45 stepeni put napred (Rossini i sar. 1994). U našem ispitivanju koristili smo različite oblike TMS stimulacije i to:

- pojedinačnu, čime smo određivali motorni prag, aktivni motorni prag, MEP, krivu regrutacije, period tišine,
- uparenu (bistim) (Kujiraji, 1993), čime smo određivali kratku intrakortikalnu inhibiciju („SICI“) i intrakortikalnu facilitaciju (IKF), i
- uparenu (PAS) stimulaciju (Stefan, 2000) u kojoj je 25 ms ranije uslovni električni stimulus medijalnog nerva odgovarajuće ruke u predelu ručja (katoda je proksimalno postavljena) poslat pre TMS stimulusa suprotne motorne zone. Osnovna pretpostavka se zasnivala da se periferni i centralno generisani impulsu se susreću kortikalno formirajući „virtuelnu“ leziju mozga. Korišćene su površne disk EMG elektrode (Ag-AgCl) prečnika 0,9cm koje su stavljene na odgovarajući mišić, *abductor pollicis brevis* (APB). Registraciona elektroda je stavljena na telo mišića, a referentna na tetivu mišića.

U toku stimulacije ispitanici su bili zamoljeni da kontrahuju odgovarajući mišić. Jačina kontrakcije je određivana posmatranjem EMG signala na monitoru računara. Površinski otpor kože je u toku registrovanja održavan u zadovoljavajućem opsegu ($< 5 \text{ M}\Omega$). Signal je dalje pojačan do 1000 puta (predpojačavač QT5, Leaf electronics, Canada), filtriran filterom propusnog opsega od 10 Hz do 2 kHz i dodatno pojačavan (1-10 puta, Michael Gauthier, Canada). Pojačani i filtrirani EMG je vođen na A/D kovertor ("CED 1401 pl us" , Cambridge Electronics Design, UK). Tako dobijeni signali su sačuvani na računaru laboratorije za dalju analizu. Za snimanje EMG signala korišćen je komercijalni program SIGAVG verzija 6.13 (CED, UK), dok su za obradu EMG signala korišćeni za to posebno konstruisani programi Nucursor i Signal 4.0.

Analiza mišićnog odgovora omogućava evaluaciju ekscitatornih: (motorni prag, amplituda MEPa, kriva regrutacije, IKF) i inhibitornih fenomena: kratka intrakortikalna inhibicija i period tišine.

Motorni prag (MP): Predstavlja najmanji intenzitet stimulacije koji je potreban da u više od 50% pokušaja (6/10 stimulacija) generiše MEP veličine od 50 do 100 μV . Optimalna motorna tačka za dobijanje najveće amplitude MEPa u predhodno relaksiranom APB mišiću je dobijena pomeranjem kalema za oko 0,5 cm oko motorne tačke. Aktivni motorni prag (aMP) predstavlja najmanji intenzitet stimulacije potreban da, u predhodno blago aktivniranom mišiću (od 10 do 15% VMK), u više od 50% (6/10 pokušaja) generiše MEP veličine do 200 μV . MP i aMP su mereni pre početka TMS protokola.

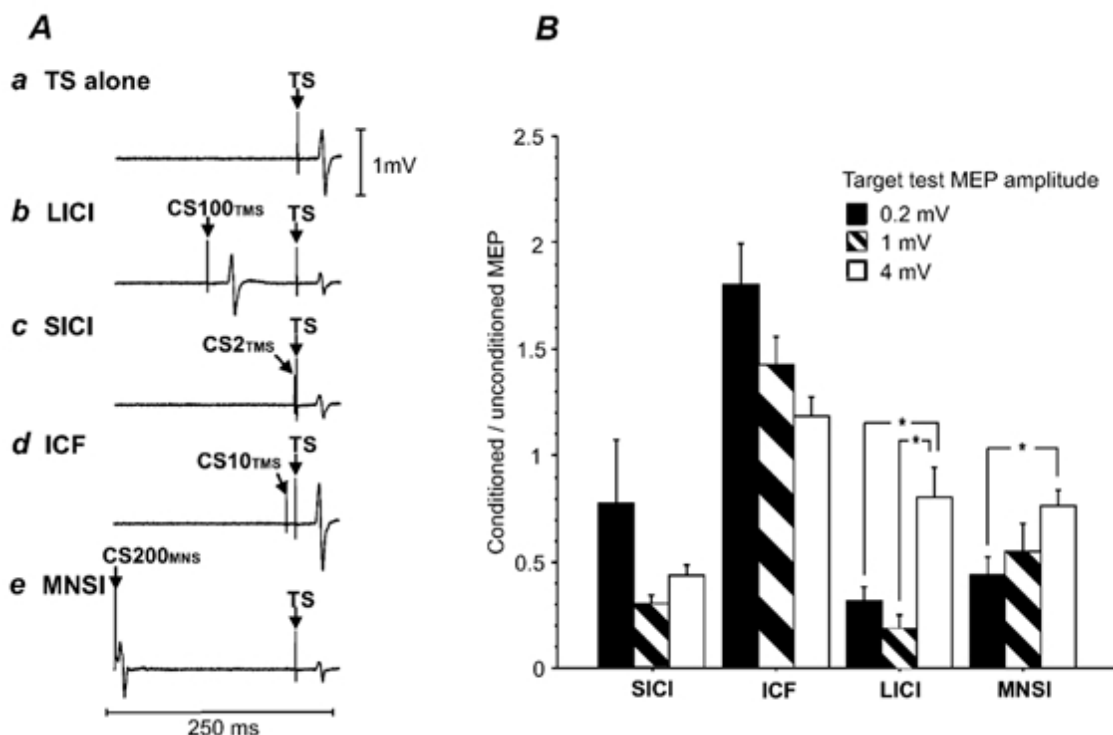
Test stimulus označava intenzitet stimulacije koji je 20% veći od dobijenog praga, a kojim se generiše MEP veličine od 0,7 do 1,2 mV (prosečno oko 1 mV). Korišćen je ISI od 5 sec. Amplituda MEPa je direktno zavisna od intenziteta stimulacije i jačine voljne mišićne kontrakcije. Veličina amplitude MEP je određivana pre, neposredno i 30 minuta nakon PAS protokola (Tb, T0 i T30 vreme), što je bio bitno za procenu efekta procedure na ovaj parametar.

Kriva regrutacije. Ulazno-izlazna kriva odražava odnos veličine MEPa i intenziteta stimulacije. Intenzitet stimulacije je postepeno povećavan na sledeći način: 100% (MP), 110%, 120%, 130% i 150% od intenziteta MP. Protokol je bio

pseudorandomizovan sa pauzom od 5 sec između pojedinačnih TMS stimulacija. Analizirali smo krivu regrutacije pre, neposredno nakon i 30 m inuta nakon PAS protokola (Tb, T0 i T30 vreme).

Kratka intrakortikalna inhibicija ("SICI") i intrakortikalna facilitacija (IKF)

"SICI" i ICF su parametri koji se određuju korišćenjem subpragovnog, kondicionirajućeg stimulusa (90% aMP) i suprapragovnog, test stimulusa (120% MP), kada je ISI 3 ms za ("SICI"), odnosno 10ms za IKF (Slika 3). U našem ispitivanju koristili smo 45 stimulacija slučajno poređanih za sve tri uslova stimulacije. Veličina MEPa ("SICI" i IKF) je određivana procentualno u odnosu na veličinu MEP koji je dobijen test stimulusom. SICI i IKF su mereni pre i 30 minuta nakon PAS protokola (Tb i T30 vreme).



Slika 3 Neurofiziološki parametri dobijeni uparenom TMS stimulacijom (Sanger i sar., 2001).

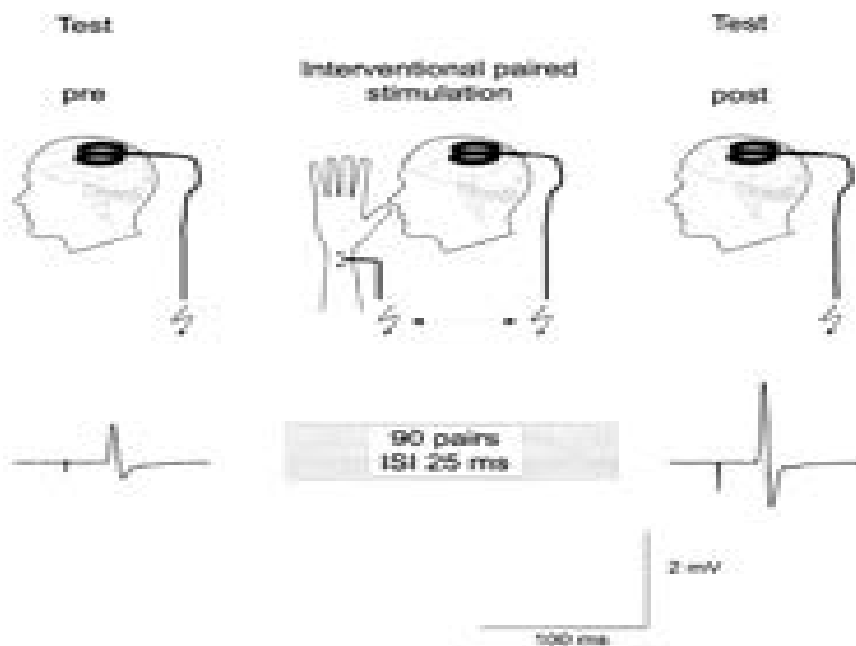
Period Tišine (PT): Ispitanici su tokom snimanja bili zamoljeni da održavaju tri nivoa voljne mišićne kontrakcije - blagu, srednju i jaku, što se kvantifikovalo nivoom

prekontrakcije koja je bila odraz EMG aktivnosti dobijene na osciloskopu kompjutera. Ispitanici su bili zamoljeni da između VMK jakog stepena prave pauzu do 3 s ec. Predhodna EMG aktivnost je merena 100 ms pre stimulusa, a njeno uspostavljanje u intervalu od 300ms nakon stimulacije (PT se kreće u rasponu od 200 do 400 ms). Analizirali smo stepen predhodne kontrakcije (VMK), veličinu MEPa i PT u sva tri nivoa kontrakcije: pre, neposredno nakon i 30 minuta nakon PAS protokola (Tb, T0 i T30 vreme).

Uparena asocijativna stimulacija („paired associative stimulation“ -PAS)

Ispitivanje kortikalnog plasticiteta koje je zasnovano na somatosenzornom nadražajima i koordinacije sa unutrašnjim motornim neuronskim krugovima, predstavlja predmet ispitivanja mnogih istraživača. Ova paradigma zasniva na pretpostavci da dugotrajna promene kortikalne ekscitabilnosti motornog korteksa mogu nastati usled kombinovane električne periferne stimulacije medijalnog nerva niske frekvencije (0.1 Hz i k ontralateralne, centralne TMS stimulacije. Ukoliko električni stimulus 25 ms predhodi TMS stimulusu, dolazi do povećanje odgovora MEPa (facilitacija). Ukoliko je ISI 10 ms, nastaje smanjenje veličine amplitude MEPa (inhibicija) (Stefan i sar., 2000). Pretpostavlja se da promene koje nastaju u moždanom parenhimu kao posledica PAS protokola, traju do 60 minuta od završetka procedure.

U našem ispitivanju smo koristili PAS25 protokol, gde je upareno 180 električnih stimulusa u medijalnog nerva u predelu ručja (0.2Hz) više zahvaćene strane 25 ms pre TMS stimulacije suprotne hemisfere, intenzitetom test stimulusa (120%) u fazi relaksacije (slika 4). Korišćen je električni stimulator (ST10, Medelec, UK) sa bipolarnim površinskim elektrodama (razmak 30mm, katoda je proksimalno postavljena).



Slika 4 Šema PAS protokola (Stefan i sar., 2000).

EKSPERIMENTALNI PROTOKOL

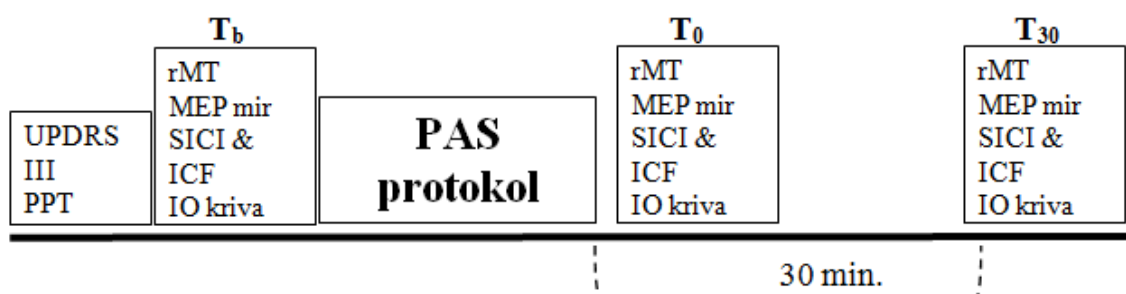
Svi pacijenti su klinički pregedani. Stadijum bolesti je procenjen primenom Hoehn-ve i Yahr-a i UPDRS skale, dok je u grupi pacijenata sa diskinezijama za procenu stepena nevoljnih pokreta korišćena AIMS skala.

Svim ispitanicima je primenom odgovarajućih testova izvršena procena stepena depresivnosti, anksioznosti, opšteg mentalnog statusa i motorne spretnosti.

Kod pacijenata sa DKPB i pacijenata sa diskinezijama, snimanje je urađeno kada su bili bez terapije, (12 nakon poslednje doze) i kada su uzeli lek (sat vremena nakon uzimanja leka), a u stadijumu najboljeg motornog funkcionisanja. Stimulisana je više zahvaćena strana, a dominantna, desna ruka kod ispitanika u KG.

Pre početka TMS snimanja, svim ispitanicima je određivan: motorni prag (MP), aktivni motorni prag (aMP) i MEP koji je odraz upotrebljenog test stimulusa. Nakon toga je urađena serija TMS snimanja (Slika 5). U prvom delu eksperimenta određivane su bazične neurofiziološke vrednosti (pre PAS protokola, Tb vreme): 10 MEPova, kriva regrutacije (u grupama po 6 snimaka u funkciji povećanja intenziteta stimulacije –

ukupno 30), PT (u grupama po 6 u funkciji jačine kontrakcije – ukupno 18) SICI i IKF (45 stimulusa randomizirano upareno u funkciji određenog ISI). Drugi deo eksperimenta se odnosio na primenu procedure - facilitatornog PAS 25 protokol. U ovom protokolu je 180 električnih stimulusa medijalnog nerva više zahvaćene strane 25 ms predhodilo test TMS stimulusu suprutne hemisfere. U trećem delu eksperimenta (neposredno nakon PAS protokola, T₀ vreme) su određivani neurofiziološki pamateri: 10 MEPova, kriva regrutacije (u grupama po 6 snimaka u funkciji povećanja intenziteta stimulacije – ukupno 30), PT (u grupama po 6 u funkciji jačine kontrakcije – ukupno 18). U četvrtom delu eksperimenta koji je rađen 30 minuta nakon PAS procedure (T₃₀ vreme) su određivani neurofiziološki parametri: 10 MEPova, kriva regrutacije (u grupama po 6 snimaka u funkciji povećanja intenziteta stimulacije – ukupno 30), PT (u grupama po 6 u funkciji jačine kontrakcije – ukupno 18), SICI i IKF (45 stimulusa randomizirano deliverovano u funkciji adekvatnog ISI).



Slika 5 Šematski prikaz primenjenog eksperimentalnog protokola

Statistička analiza

Za određivanje značajnosti H&Y skale, UPDRS skora, PPT, stepena depresivnosti i anksioznosti, kao i osnovnih demografskih podataka, korišćeni su odgovarajući parametrijski testovi i ANOVA sa ponovljenim merenjima.

Za statističku obradu neurofizioloških parametara korišćena je ANOVA sa ponovljenim merenjima u zavisnosti od definisanih uslova [Grupa x Intervencija (vreme, PAS) X terapija]. U svim analizama fiksna varijanta je bila grupa (4 nezavisna uzorka – KG, pacijenti sa novonastalom PB, pacijenti sa DKPB i pacijenti sa diskinezijama). Drugi faktor je bio vreme intervencija - vreme: pre, neposredno i 30

minuta nakon PAS procedure (Tb, T0 i T30 vreme). Treći faktor je bio terapija – bez i sa terapije. Za preračunavanje krive regrutacije i PT je dodavan još faktor intenzitet stimulacije i jačina VMK. Post-hoc analiza je određivana korišćenjem Fisher's Least Significant Difference, odnosno, LSD testa. Za određivanje efekta „SICI“ i IKF je pored ANOVE, korišćen i Studentov T test. Korelacije su određivane upotrebom Pearsonovog koeficijenta korelacije.

Za sve statističke analize stepen signifikantnosti je bio manji od 0.05 ($p < 0.05$). Za analizu korelacija je korišćen koeficijent po Boferroniju sa stepenom signifikantnosti $p < 0.05/\sqrt{n}$, gde n označava broj korelacija.

Ovo ispitivanje će imati za cilj da pokuša da objasni patofiziološke mehanizme (ekscitatorne i inhibitorne fenomene) kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću u različitim stadijumima bolesti i u zavisnosti od primenjene terapije, a sve to u odnosu na zdrave ispitanike.

REZULTATI RADA

Demografski podaci

Osnovi podaci o ispitanicima su prikazani u tabelama (Tabela 1, Tabela 2, Tabela 3 i Tabela 4).

Nije bilo statistički značajne razlike u starosti ispitanika [$F(3,36) = 1,404$, $p = 0,258$], mada su pacijenti sa diskinezijama su bili stariji u odnosu na druge pacijente (Tabela 4) $p = 0,066$. Prosečna starost na početku bolesti se nije mnogo razlikovala u grupama pacijenata. Dominirali su ispitanici muškog pola. Grupa sa novonastalom PB, pacijenti sa diskinezijama i KG su imali isti odnos muškaraca prema ženskoj populaciji, 7/3, dok je u grupi sa DKPB zastupljenost polova bila ravnomerna, 5/5, ($\chi^2(3) = 1,319$; $p=0,725$).

Svi ispitanici su bili desnoruki. Ispitivana je više zahvaćena strana. U grupi pacijenata sa novonastalom PB je bila više zahvaćena leva strana (7/10), u grupi DKPB po pet ispitanika je imalo zahvaćenu i levu i desnu stranu, dok je kod pacijenata sa diskinezijama dominirala zahvaćenost desne strane tela (7/10). Pacijenti se nisu razlikovali između sebe prema vremenu početka bolesti [$F(2, 27) = 0,016$, $p = 0,985$]. Bolest je najduže je trajala u grupi pacijenata sa diskinezijama (Tabela 4), posebno u odnosu sa pacijentima sa novonastalom PB [$F(3, 36) = 1,05$, $p = 0,038$].

Prosečna vrednost dnevne doze antiparkinsonske terapije je za pacijente sa DKPB bila 606,3 mg (SD = 274,0, u intervalu od 150 do 1075mg), dok je za pacijente sa diskinezijama bila 1067,40 mg (SD = 313,5, u intervalu od 650 do 1450 mg). Jedan pacijent u grupi sa DKPB je bio 12 godina na antiparkinsonskoj terapiji, dok je prosečna vrednost u celokupnoj grupi bila 3 godine (SD = 3,4). Uglavnom su pacijenti uzimali kombinovanu terapiju, levodopa i DA agonista, s tim što se samo jedan pacijent u grupi sa DKPB lečio DA agonistima. Dužina lečenja kombinovanom upotrebom levodope i

DA preparata je bila 9,35 godina (SD = 3,56, u intervalu od 5 do 14 godina). Prosečna starost pacijenata u trenutku pojave diskinezija je bila 57 godina (SD = 4,4), koje su prosečno trajale 3,6 godina (SD = 1,1). Stepen diskinezija je meren skalom za procenu nevoljnih pokreta (AIMS) i iznosio je 16,3 (SD = 5,2), što je srednji težak nivo postojećih nevoljnih pokreta.

Depresivnost

Ispitanici nisu bili depresivni, ali je u grupi pacijenata stepen depresivnosti rastao sa dužinom trajanja i težinom stadijuma bolesti. Pokazana je statistički značajna razlika između pacijenata sa DKPB i pacijenata sa diskinezijama u odnosu na grupu zdravih ispitanika i grupu pacijenata sa novonastalom PB [F (3, 36) = 1,486, p < 0,0001].

Anksioznost

Ispitanici su bili anksiozniji u odnosu na zdrave kontrole, ali bez postojanja razlika između grupa pacijenata. Veći skor je bio prisutan kod pacijenata sa diskinezijama u odnosu na druge ispitanike [F (3, 36) = 4, 866, p = 0,006].

Stadijum bolesti prema Hoehovoj i Yahru kod pacijenata koji su bez terapije

Registrovana je razlika u grupi sa diskinezijama prema pacijentima sa novonastalom PB (p = 0,001) i pacijentima sa DKPB (p = 0,022).

UPDRS kod pacijenata koji su bez terapije

Ukupan UPDRS skor je pokazao statistički značajnu razliku na nivou grupa [F (2, 27) = 5,653, p = 0,009], posebno za grupu pacijenata sa diskinezijama u odnosu na pacijente sa novonastalom PB (p = 0,009) i DKPB (p = 0,006). U svim grupama je postojala visokostatistički značajna razlika između zahvaćenih strana, ali se grupe među sobom nisu razlikovale [F (2, 27) = 1,283, p = 0,294]. UPDRS skor za zahvaćenu /više zahvaćenu stranu u grupi pacijenata sa DKPB je bio manji u odnosu na grupu sa diskinezijama, što se odnosilo i za manje zahvaćenu stranu u grupi pacijenata sa novonastalom PB u odnosu na grupu sa DKPB. Stepen bradikinezije je na više

zahvaćenoj strani u grupi pacijenata sa novonastalom PB bio $9,00 \pm 2,26$, u grupi DKPB $8,00 \pm 2,66$ i u grupi sa diskinezijama $10,50 \pm 2,16$. Niže vrednosti su dobijene analizom nezahvaćene/manje zahvaćene strane i to u grupi pacijenata sa novonastalom PB $4,35 \pm 2,60$, DKPB $3,55 \pm 2,10$ i u grupi sa diskinezijama $7,90 \pm 1,97$. Registrovana je statistički značajna razlika na nivou grupa [F (2, 27) = 6,787, p = 0,004] za grupu sa diskinezijama prema grupi sa DKPB (p = 0,001) i sa novonastalom PB (p = 0,014). Subskala za stepen rigidnosti za više zahvaćenu stranu je ukazala veći stepen u grupi pacijenata sa diskinezijama $4,00 \pm 1,33$, u grupi sa DKPB $3,45 \pm 1,50$ i u grupi pacijenata sa novonastalom PB $3,10 \pm 1,60$. Isti obrazac je dobijen i za subskalu rigidnosti za manje zahvaćenu stranu. Najveći zbir je reistrovan u grupi sa diskinezijama $2,55 \pm 1,36$, grupa sa DKPB $1,45 \pm 1,02$ i na kraju, grupa sa novonastalom PB $1,70 \pm 1,58$.

Motorna spretnost (PPT) kod pacijenata koji su bez terapije

Jednofaktorska analiza varijanse je pokazala postojanje manjih postignuća u svim grupama pacijenata kada rade više zahvaćenom stranom/rukom u odnosu na zdrave kontrole [F (3, 36) = 29,07, p < 0,001]. Pacijenti sa diskinezijama su nešto sporiji u odnosu na pacijente sa DKPB (p = 0,062), bez bitnije razlike u odnosu na pacijente sa novonastalom PB. Pacijenti sa DKPB pokazuju bolje rezultate u odnosu na one sa novonastalom PB (p = 0,834), Dakle, pacijenti sa novonastalom PB i DKPB imaju slična postignuća (p = 0,650). Svi pacijenti su sporiji u odnosu na zdrave kontrole (p < 0,001) kada koriste manje zahvaćenu ruku, Ne postoji razlika između pacijenata sa novonastalom PB i DKPB (p = 0,898), ali je jasna razlika ove dve grupe u odnosu na pacijente sa diskinezijama (p = 0,006), koji su pokazali manji stepen spretnosti pri izvođenju testa sa manje zahvaćenom ili nezahvaćenom rukom [F (3, 36) = 15,88, p < 0,001]. Istovremeno korišćenje obe ruke u izvođenju zadatog testa je pokazalo slabija postignuća u grupi sa diskinezijama u odnosu na sve ostale grupe [F (3, 36) = 31,64, p < 0,001], odnosno prema grupi pacijenata sa novonastalom PB (p = 0,005) i grupi sa DKPB (p = 0,009).

Tabela 1 Demografski podaci, Hamiltonova skala depresivnosti i anksioznosti, MMSE i PPT u KG

Redni broj	Pol	Starost	Ispitivana strana	MMSE	Hamiton	Anksioznost	PPT		
							D	L	Obe
1	Ž	44	D	30	0	0	17,66	16,33	13,33
2	M	30	D	30	4	7	18,00	15,67	13,00
3	Ž	61	D	30	0	0	16,00	15,33	13,33
4	M	45	D	30	0	0	17,00	15,33	14,00
5	M	42	D	30	0	3	15,33	14,33	12,33
6	M	57	D	30	0	5	15,00	14,67	11,33
7	M	37	D	30	0	0	14,00	12,67	12,33
8	M	59	D	30	0	4	15,33	12,67	11,00
9	M	76	D	30	0	0	10,67	10,00	9,67
10	Ž	51	D	30	2	3	14,00	13,67	12,00
X	7/3	50,20 [30-76]		30,0	0,60	2,20	15,30	14,07	12,23
SD		13,42			1,31	2,57	2,14	1,88	1,30

Tabela 2 Demografski i klinički podaci u grupi pacijenata sa novonastalom PB

Redni broj	Pol	Star	Početak bolesti	Trajanje bolesti	Zahvaćena strana	MMSE	Hamilton	Anksioznost	H & Y		UP DRS (deo III)		PPT			Terapija
									On	Off	On	Off	Z	N	Obe	
									1	Ž	53	52	1	L	30	
2	Ž	56	55	3	L	30	4	4	1,5		22		10,67	10,67	9,33	2
3	M	39	35	4	L	30	9	7	3	1,5	17	42	10,33	10,67	8	2
4	M	73,5	72,5	0,5	L	30	6	6	2		42		7,67	10,33	5,33	1
5	M	31	29	2	L	29	6	5	2,5	2,5	38		7	9	6,33	2
6	M	44	43	1,5	D	30	6	3	2,5		32		9,33	10,33	7	2
7	M	50	49	1	D	30	9	2	1,5	1,5	13	24	8,33	9,33	9,33	2
8	M	66	56	10	L	30	18	13	3		50		5	7,33	3	1
9	M	50	46,5	3,5	L	29	8	10	2		29		9	11,33	7,33	2
10	Ž	53,5	52,5	1	D	30	11	3	1	1	14	22	8	9,33	6,33	2
X	7/3	51,6 [31-73]	49,1	2,8	3/7	29,8	7,7	2,2	2		31,5		8,3	10	7	
SD		12,3	12	2,8		0,4	4,7	2,6	0,7		11,3		1,6	1,3	1,9	

Tabela 3. Demografski i klinički podaci u grupi pacijenata sa DKPB

Redni broj	Pol	Starost	Početak bolesti	Trajanje bolesti	Zahvaćena strana	MMSE	Hamiton	Anksioznost	H & Y		UP DRS (deo III)		PPT			Terapija
									On	Off	On	Off	Z	N	Obe	
1	M	56	52	3,5	L	30	3	2	2,5	2	33	22	8	12,66	5,33	3
2	Ž	71	45	26	L	23	22	15	4	3,5	58	48	2,66	5	2,66	1
3	Ž	46	44	2	L	30	10	5	3	2,5	31,5	28	9,3	9,3	8,3	1
4	M	33	32	1	D	29	15	8	1,5	1	30	23	12,66	15	11,66	3
5	M	59	57	2	L	30	15	8	2	2	28	24	5	5,66	5,33	3
6	M	45,5	40	5,5	D	29	21	15	3	3	42	31	8,33	8,33	6	3
7	Ž	54	51	3	L	30	17	12	2	2	16,5	12,5	10,6	13,33	7,33	3
8	Ž	72	62	10	D	30	6	2	2,5	2	26,5	16	11,66	10,66	6,66	1
9	Ž	66	62	3,5	D	30	6	3	2	2	22	20	10,6	12,33	7,33	3
10	M	42	38	3	D	30	5	2	1,5	1,5	18	16	9	9,33	8	2
X	5/5	54,45 [33-72]	48,3	5,95	5/5	29,1	12	7,2	2,2	2,4	24,1	30,6	8,8	10,2	6,9	
SD		12,93	10,23	7,48		2,18	6,91	5,27	0,7	0,8	10,1	12,2	3	3,3	2,4	

Tabela 4. Demografski i klinički podaci u grupi pacijenata sa diskinezijom

Redni broj	Pol	Starost	Početak bolesti	Trajanje bolesti	Zahvaćena strana	MMSE	Hamiton	Anksioznost	H & Y		UP DRS (deo III)		PPT			Terapija
									On	Off	On	Off	Z	N	Obe	
1	M	50	40	10	D	30	13	11	2	3	38,5	18	8,33	9	6	3
2	Ž	64	50	14	L	28	17	13	3	3	66	37	3,66	5	2	3
3	M	62	52	10	D	30	14	8	3	4	39,5	22	5,33	6,33	4,66	3
4	M	60	48	12	L	28	18	11	2,5	3	41,5	38	7,66	8	4,33	3
5	Ž	58	44	14	L	30	7	9	3	4	52	39	7	7,66	5,66	3
6	Ž	67	60	7	L	30	1	2	3	2,5	38	33	8,33	8,33	5,33	1
7	M	59	43	16	D	30	7	4	3	2,5	35	19,5	9,33	9,33	6,66	3
8	M	60	53	7	D	30	14	8	3	3,5	50,5	37	6,6	8,3	4,6	3
9	M	54	48	6	D	30	17	8	3	3	45	35	6,66	7,66	4,66	3
10	M	65	50	15	D	30	13	8	3	3	44	43	6	3,33	2,33	3
X	7/3	59,9	48,8 [50-67]	11,1	6/4	29,6	12,1	8,2	2,9	3,2	32,2	45	6,9	7,3	4,6	
SD		5,1	5,7	3,6		0,8	5,4	3,3	0,3	0,5	8,9	9,2	1,6	1,9	1,5	

BAZIČNE VREDNOSTI PARAMETARA EKSCITABILNOSTI

MP, aMP, test stimulus (120%)

Intenziteti TMS stimulacije potrebni za generisanje praga u miru, aktivnog praga i test stimulusa se nisu razlikovali između grupa ispitanika (Tabela 5). Pacijenti sa novonastalom PB imaju veći aktivni prag u odnosu na zdrave ispitanike ($p = 0,02$); takođe se registruje pozitivna korelacija između pacijenata sa novonastalom PB i pacijenata sa DKPB ($r = 0,6133$, $p = 0,005$).

Tabela 5. Vrednosti MP, aMP, test stimulusa, senzitivnog električnog praga i MEP nakon električne stimulacije

Parametri	GRUPE			
	Zdravi	Novonastali PB	DKPB	Diskinezije
MP	45,60 ± 6,13	48,00 ± 3,16	47,10 ± 5,65	45,20 ± 7,04
aMP	30,30 ± 4,97	38,50 ± 3,41	36,80 ± 5,05	34,20 ± 4,73
Test	54,7, ± 7,15	58,00 ± 3,89	56,40 ± 6,73	54,40 ± 8,34
Senzitivni prag	2,50 ± 1,51	2,63 ± 0,46	2,40 ± 0,70	2,40 ± 0,84
MEP	10,10 ± 6,51	7,88 ± 0,99	7,10 ± 1,91	7,40 ± 2,32

MEP

Amplitude MEPa su bile manje kod pacijenata, bez postojanja statistički značajne razlika između grupa [$F(3, 36) = 1,354$, $p = 0,272$]. Postoji tendencija, skoro statistički značajne razlike, za grupu pacijenata sa diskinezijama u odnosu na zdrave ispitanike ($p = 0,065$)(Tabela 6).

Tabela 6. Bazne vrednosti MEP (Tb vreme)

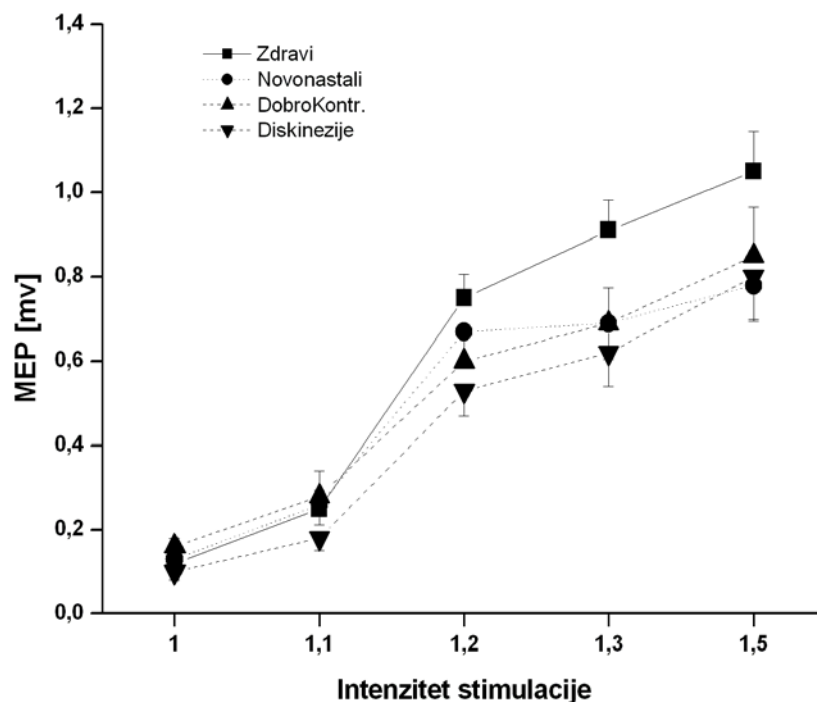
Parametri	GRUPE			
	Zdravi	Novonastali PB	DKPB	Diskinezije
MEP mV	0,66 ± 0,20	0,58 ± 0,19	0,59 ± 0,18	0,54 ± 0,26

Kriva regrutacije

Primenom ANOVE sa ponovljenim merenjima dokazano je značajna interakcija na nivou intenzitet stimulacija x amplituda MEP [F (4, 33) = 161,639, p < 0,001] i to u sve četiri grupe ispitanika [F (3, 36) = 3,055, p = 0,041]. MEP je niži u grupama pacijenata u odnosu na grupu zdravih ispitanika (p = 0,066), sa stepenom zasićenja na 120% i 130% intenzitetima stimulacije. Za analizu dobijenih vrednosti u pojedinačnim grupama korišćena je kombinovana dvofaktorska analiza varijanse. U grupi zdravih ispitanika je signifikantan interakcija intenzitet stimulacija x amplituda MEP [F (4, 6) = 56,615, p < 0,001], što se odnosi i na grupu pacijenata sa novonastalom PB [F (4, 6) = 52,315, p = 0,001], sa postojanjem „platoa“ između 130% i 150% stimulacije (p = 0,007). Grupa pacijenata sa DKPB ima sličan nagib krive kao KG [F (4, 6) = 12,794, p = 0,004], dok grupa sa diskinezijama [F (4, 6) = 11,545, p = 0,006] pokazuje smanjenu ekcitolnost (manji nagib krive) na 130% (p = 0,114), odnosno 150% stimulacije (p = 0,058).

Vrednosti MP su bile veće u grupi pacijenata sa DKPB u odnosu na ostale grupe ispitanika, dok je značajna razlika dokazana u odnosu na grupu pacijenata sa diskinezijama (p = 0,05). Na nivoima stimulacije od 110% registruje se slično ponašanje između grupa ispitanika, osim pacijenata sa diskinezijama koji imaju manji MEP. Intenzitet stimulacije od 120% dovodi do većeg porasta MEPA posebno u grupi zdravih ispitanika, uz postojanje razlike u odnosu na grupu pacijenata sa diskinezijama (p = 0,04). Isti trend se održava na većim intenzitetima stimulacije, 130%, između ove dve grupe ispitanika (p = 0,014). Intenzitet stimulacije od 150% ne dovodi do značajne razlika između ispitanika, već

postojanje trenda ($p = 0,072$) između grupe zdravih i pacijenata sa novonastalom PB (Grafikon 1).

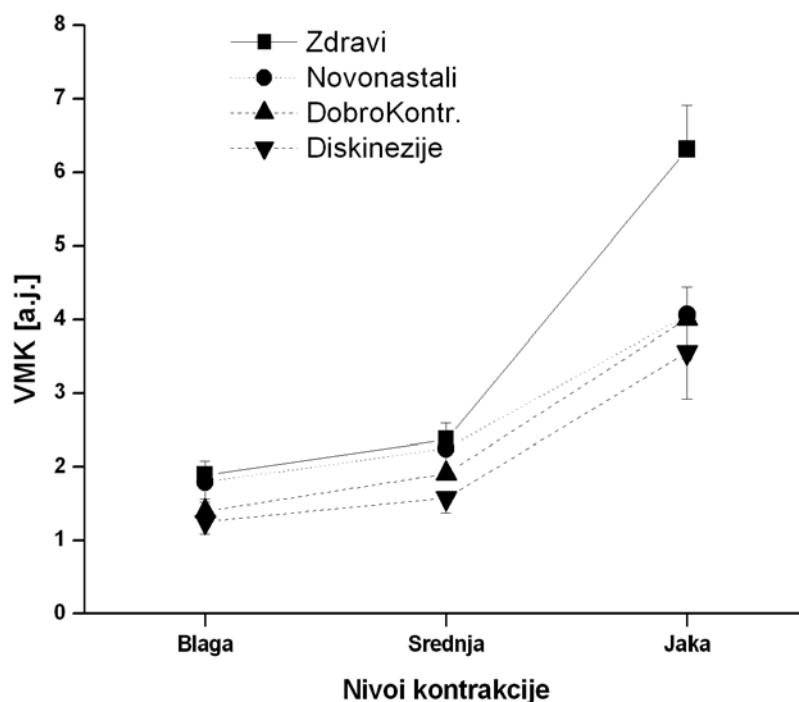


Grafikon 1. Kriva regrutacije kod ispitanika (Tb)

Voljna mišićna kontrakcija, MEP i PT

Svi ispitanici dobro postižu zadate nivoe VMK [$F(2, 35) = 81,881, p < 0,001$] (Grafikon 2). Dvofaktorska analiza varijanse ukazuje na postojanje statističke značajnosti za parametar grupa [$F(3, 36) = 4,329, p = 0,011$] i interakcija na nivou grupa x VMK [$F(6, 70) = 2,574, p = 0,026$]. Zdravi ispitanici postupno povećavaju jačinu kontrakcije [$F(2, 8) = 22,429, p = 0,001$]. Isti trend imaju pacijenti sa novonastalom PB [$F(2, 8) = 16,583, p = 0,001$], iako oni slabije gradiraju blage i srednje nivoe kontrakcije ($p = 0,031$). Grupa DKPB se slično ponaša kao grupa zdravih ispitanika [$F(2, 8) = 17,649, p = 0,001$], dok pacijenti sa diskinezijama slabije kontrolišu VMK u odnosu na ostale grupe ispitanika [F

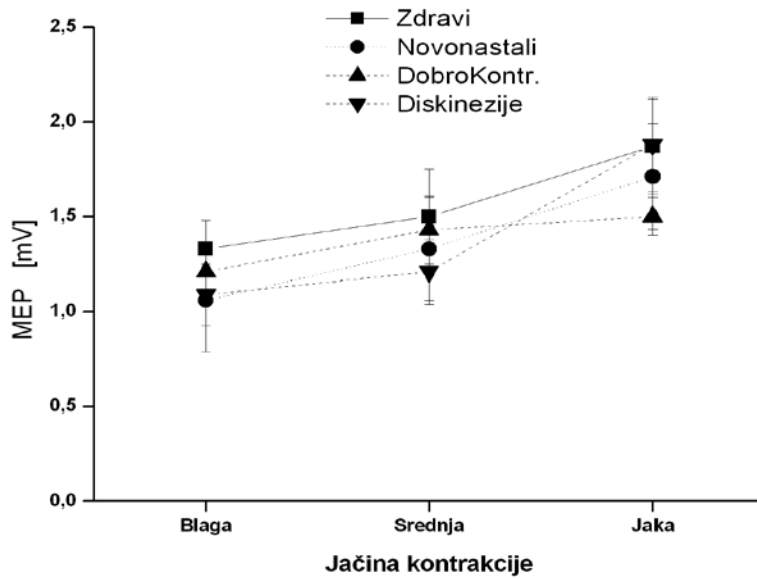
(2, 8) = 4,974, $p = 0,039$]. Pacijenti sa novonastalom PB slično gradiraju VMK kao KG ($p = 0,063$). Gradiranje kontrakcije je najmanje u grupi pacijenata sa diskinezijama [F (3, 36) = 4,329, $p = 0,011$], za sve nivoe VMK u odnosu na KG ($p = 0,001$), dok pacijenti sa DKPB teže određuju nivo blage ka srednjoj prekontrakciji ($p = 0,013$), takođe u odnosu na KG. Pacijenti sa DKPB, postepeno povećavaju jačinu kontrakcije, sa većom gradacijom između blage i jake i srednje i jake kontrakcije ($p < 0,0001$), dok slabije procenjuju niže nivoe kontrakcije ($p = 0,016$), što je slično kao u grupi zdravih ispitanika. Međutim, pacijenti sa diskinezijama imaju slabija postignuća na svim nivoima kontrakcije u odnosu na ostale ispitanike [F (2,8) = 4,974, $p = 0,039$]. Ovi pacijenti imaju manji stepen jačine kontrakcije, ali je efekat i p dostupnost gradacije VMK postepeniji i to ka srednjoj ($p = 0,028$) i u odnosu blage ka jakoj VMK ($p = 0,010$).



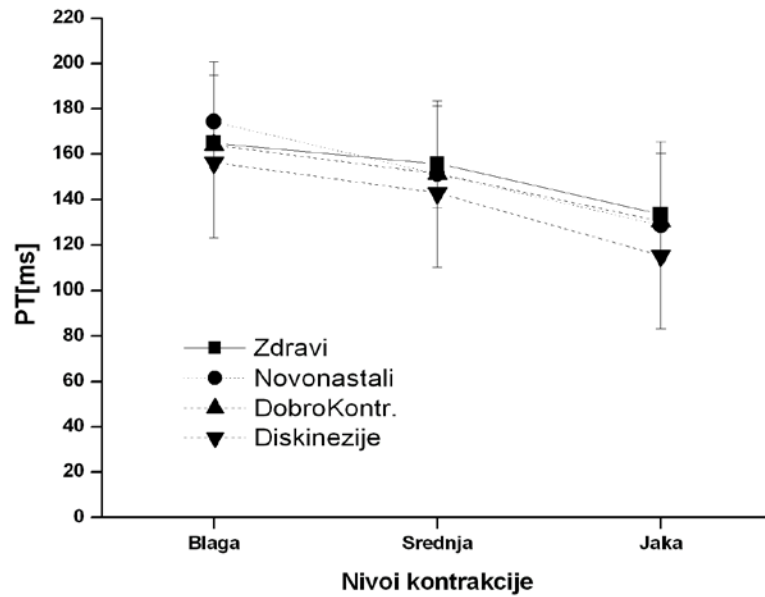
Grafikon 2. Nivo VMK kod ispitanika (Tb)

U svim grupama ispitanika, sa jačinom VMK raste amplituda MEPa [F (2, 35) = 0,287, $p < 0,001$] (Grafikon 3). Na istim jačinama kontrakcije grupe se slično ponašaju [F (3, 36) = 0,574, $p = 0,636$], tako da za celokupni uzorak, nema statističke značajnosti između grupa [F (6, 70) = 0,849, $p = 0,498$]. Sve grupe povećavaju ekscitabilnost na blagim i srednjim nivoima VMK ($p=0,037$), dok jači nivoi VMK ne dovode do značajnog povećanja MEPa ($p = 0,061$). U KG postoji signifikantna interakcija VMK x amplituda MEP [F (2, 8) = 6,799, $p = 0,019$], to za odnos blagih ka jakim ($p = 0,004$) i srednjim ka jakim nivoima VMK ($p = 0,034$). Blagi i srednji nivoi VMK ne dovode do porasta MEPa ($p = 0,243$). Pacijenti sa novonastalom PB takođe dobro gradiraju VMK [F (2, 8) = 11,791, $p = 0,004$] i to od blage ka srednjoj ($p=0,014$), blaga ka jakoj ($p=0,001$) i srednja ka jakoj ($p=0,015$). Pacijenti sa DKPB takođe pokazuju zavisnost porasta amplitude MEPa u odnosu na VMK [F (2, 8) = 13,511, $p = 0,003$], i to više od blagih ka srednjim ($p = 0,014$) i blagim u odnosu na jake nivoima VMK ($p = 0,012$), dok nije dokazano postojanje statističke značajnosti na srednjim i jakim nivoima prekontrakcija ($p=0,648$). Pacijenti sa diskinezijama imaju nešto slabija postignuća [F (2, 8) = 5,933, $p = 0,026$] i to posebno za blage i jake i srednje i jake nivoe prekontrakcije ($p = 0,006$), ali bez postojanja statističke značajnosti između blage i srednje prekontrakcije kontrakcija ($p = 0,145$).

U svim grupama se sa jačinom prekontrakcije skraćuje PT [F (2, 35) = 88,760, $p < 0,001$], (Grafikon 4), bez signifikantnosti za parametar grupe [F (3, 36) = 0,515, $p = 0,674$]. Postoji trend od skoro statistički značajne razlike u smislu skraćenja PT na jakim nivoima VMK [F (6, 70) = 2,305, $p = 0,072$]. Za analizu podataka u svakoj grupi pojedinačno korišćenja je jednofaktorska analiza varijanse. U grupi zdravih ispitanika PT se skraćuje sa jačinom kontrakcije [F (2, 8) = 6,566, $p = 0,021$] i to na blagim ($p = 0,038$) i u odnosu ka jakim VMK ($p = 0,004$). To je još izraženije u grupi pacijenata sa novonastalom PB [F (2, 8) = 20,575, $p = 0,001$] na svim nivoima prekontrakcije, što je pokazano i kod pacijenata sa diskinezijama [F (2, 8) = 18,818, $p = 0,001$], posebno na srednjim i jakim nivoima. Kod pacijenata sa DKPB se sa jačinom kontrakcije, takođe skraćuje PT na nivou cele grupe [F (2, 8) = 18,283, $p = 0,001$], ali bez skraćenja na blagim i srednjim nivoim kontrakcije ($p = 0,072$).



Grafikon 3. MEP tokom VMK kod ispitanika (Tb)



Grafikon 4. PT kod ispitanika (Tb)

Kratka intrakortikalna inhibicija i intrakortikalna facilitacija

Zdravi ispitanici u KG imaju veći stepen inhibicije u odnosu na pacijente sa novonastalom PB ($p = 0,005$) i pacijente sa diskinezijama ($p = 0,038$), što uslovljava statistički značajnu interakciju na nivou grupa [$F(3, 36) = 3,233$, $p = 0,034$]. Pacijenti sa diskinezijama imaju manji stepen facilitacije objektiviziran IKF, bez statistički dokazane interakcije grupa x IKF [$F(3, 36) = 0,667$, $p = 0,578$] (Tabela 7).

Tabela 7. Kratka intrakortikalna inhibicija i IKF (Tb)

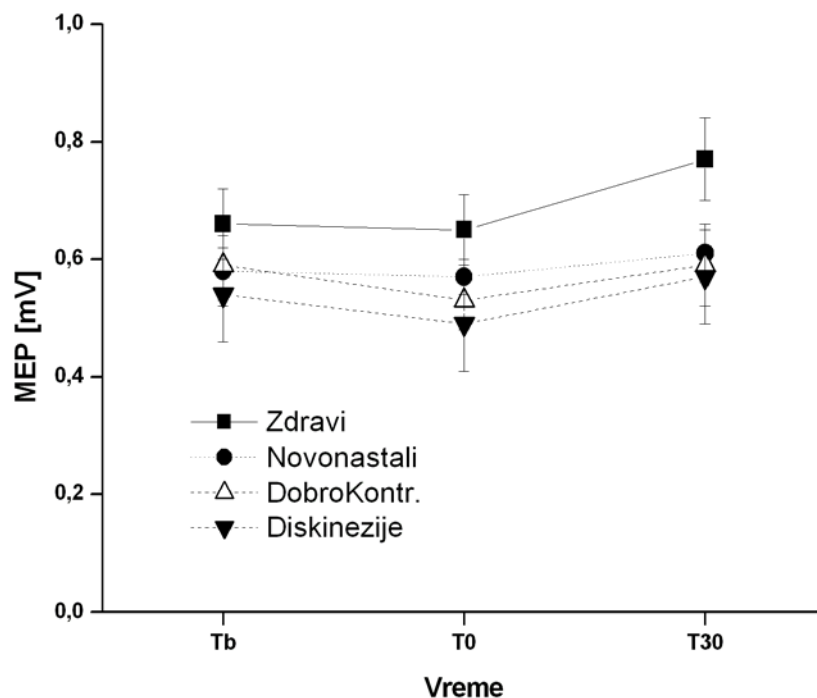
BAZIČNE VREDNOSTI			
	Test	SICI	IKF
Zdravi	$0,69 \pm 0,19$	$0,18 \pm 0,08$	$0,74 \pm 0,15$
Novonastali PB	$0,66 \pm 0,16$	$0,33 \pm 0,14$	$0,78 \pm 0,25$
DKPB	$0,61 \pm 0,13$	$0,26 \pm 0,11$	$0,73 \pm 0,24$
Diskinezije	$0,59 \pm 0,25$	$0,30 \pm 0,17$	$0,65 \pm 0,28$

EKSCITABILNOST USLOVLJENA PAS PROTOKOLOM

MEP

Protokol je ukazao na različitost u ponašanju između grupa [$F(2, 35) = 5,575$, $p = 0,008$] i to isključivo za grupu zdravih ispitanika (Grafikon 5). Naime, povećanje ekscitabilnosti u T30 u odnosu na T0 vreme ($p = 0,002$), samo potvrđuje uticaj procedure u KG ($p = 0,026$). Porast MEPa je najveći u grupi zdravih ispitanika 30 minuta nakon PAS protokola, ali bez razlike između ispitivanih grupa [$F(2, 35) = 3,055$, $p = 0,707$]. Efekat PASa na kortikalnu ekscitabilnost je delimično izostao u grupi pacijenata sa novonastalom PB ($p = 0,550$), grupi sa DKPB ($p = 0,392$) i grupi pacijenata sa diskinezijama ($p = 0,225$). Porast MEPa u T30 vremenu u je registrovan u svim grupama ispitanika, a posebno u KG ($p = 0,008$), ali su svi ispitanici imali istom obrazac ponašanja ($p = 0,715$), bez postojanja razlike u Tb prema T0 vremenu ($p = 0,197$). Prolazno smanjenje MEPa u T0 vremenu

(PASxMEPXGRUPA) kao verovatan uticaj SAI, uslovljava statistički značajnu T0/T30 razliku ($p=0,002$).



Grafikon 5. Efekat PAS-a na vrednosti MEP-a (Tb, T0 i T30)

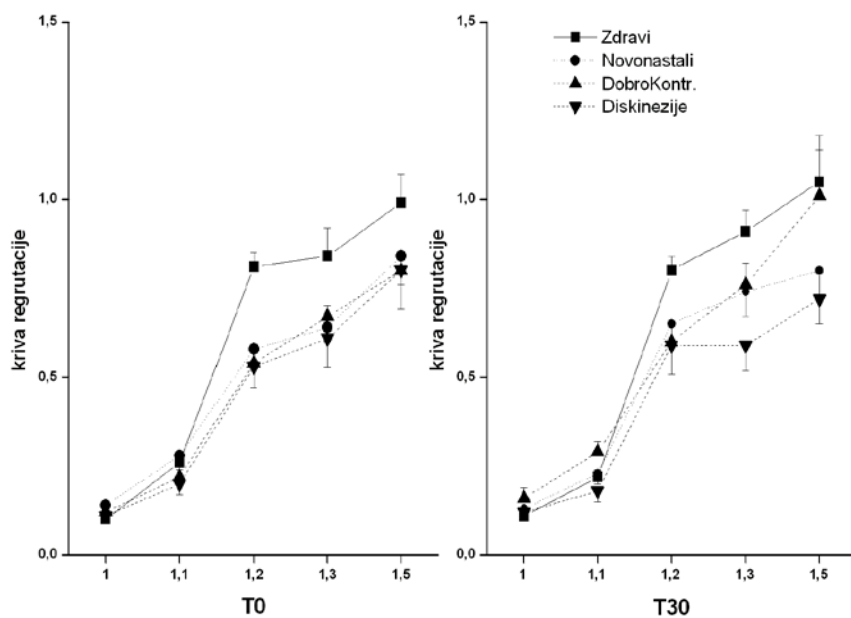
Kriva regrutacije

Nije pokazano postojanje statističke značajnosti za interakciju kriva regrutacije x PAS ($p = 0,30$), odnosno za parametar GRUPA ($p = 0,60$). Ispitivane grupe pokazuju signifikantnu razliku na 130% intenziteta stimulacije u T0 [$F(3, 36) = 3,003, p = 0,043$] i T30 vremenu [$F(3, 36) = 4,088, p = 0,013$] (Grafikon 6). Neposredno nakon PASa je evidentnija razlika za KG prema pacijentima sa diskinezijama ($p = 0,010$), novonastalom PB ($p = 0,022$) i DKPB ($p = 0,047$), dok se 30 minuta kasnije ova razlika odnosi samo na pacijente sa diskinezijama ($p = 0,001$), dok o stala dve grupe dugotrajniji PAS efekat

stabilizuje povećavajući stepen ekscitabilnosti (novonastala PB $p = 0,077$, DKPB $p = 0,128$).

Primena trofaktorske analize varijanse pokazuje interakciju intenzitet stimulacije x ekscitabilnost x grupa [$F(3, 36) = 3,055, p = 0,041$]. Analiza među grupama je pokazala postojanje razlike na 120% ($p = 0,040$) i 130% ($p = 0,014$) samo između KG i pacijenata sa diskinezijama. U KG porast amplitude MEPa u T0 vremenu korelira sa porastom intenziteta stimulacije [$F(4, 6) = 68,082, p < 0,001$]. Verovatno je da PAS protokol prolazno inhibira korteks, pa se u T0 vremenu na 120% registruju statistički značajne razlike između KG prema svim grupama pacijenata ($p < 0,001$). Ovo se u manjem stepenu održava na 130%, više za grupu sa diskinezijama ($p = 0,010$), sa novonastalom PB ($p = 0,022$) i na kraju, za grupu sa DKPB ($p = 0,047$). Intenzitet od 150% stimulacije na generiše statističku značajnost. T30 vreme potencira razliku na 110% između pacijenata sa DKPB i diskinezija ($p = 0,021$), na 120% u smislu manje ekscitabilnosti i većeg stepena inhibicije za grupu pacijenata sa DKPB ($p = 0,018$) i grupu sa diskinezijama ($p = 0,014$). Veći intenziteti stimulacije, 130% pokazuje značajnost samo između KG i pacijenata sa diskinezijama ($p = 0,001$), dok stimulacija od 150% još više potencira razlike između ove dve grupe ($p = 0,040$). Pacijenti sa novonastalom PB takođe pokazuju slično ponašanje kao KG u odnosu na ostale grupe pacijenata u T0 vremenu [$F(4, 6) = 43,048, p < 0,001$], tako da se na 130% i 150% stimulacije ne registruje očekivani porast ($p = 0,082$). U grupi pacijenata sa DKPB kao da PAS protokol stabilizuje i potencira bolju regrutaciju motornih jedinica na svim intenzitetima stimulacije za razliku od baznog nivoa [$F(4, 6) = 42,645, p < 0,001$], što se odnosi i na pacijente sa diskinezijama [$F(4, 6) = 31,786, p < 0,001$], što je sličnost između ispitivanih grupa. Registrovana inhibicija na intenzitetima 120% i 130% je manjeg stepena nego u T0 vremenu ($p = 0,126$) i održava se u KG u T30 vremenu [$F(4, 6) = 43,048, p < 0,001$], da bi u grupi pacijenata sa novonastalom PB na 130% do 150% izostao efekat ekscitabilnosti ($p = 0,244$). Efekat facilitacije se na istim intenzitetima stimulacije gubi u grupi sa DKPB ($p = 0,108$), odnosno na nižim intenzitetima od 120% i 130% u grupi pacijenata sa diskinezijama ($p = 0,941$).

Takođe su analizirani parametri u T0 vremenu na istim intenzitetima stimulacije između grupa korišćenjem analize varijanse sa ponovljenim merenjima. Nije bilo razlike između grupa na 110%. Pacijenti sa novonastalom PB počinju da se ponašaju slično sa zdravim ispitanicima na vrednostima test stimulusa ($p = 0,082$), što nije slučaj u grupi DKPB ($p = 0,018$) i onih sa diskinezijama ($p = 0,014$). Na 130% KG u T30 vremenu se još više razlikuje od grupe sa diskinezijama u odnosu na T0 vreme ($p = 0,001$), ali ne i u odnosu na preostale dve grupe pacijenata (razlika od T0). Veći intenzitet od 150% potencira razliku KG u odnosu na grupu sa diskinezijama ($p = 0,040$), što je razlika u odnosu na T0 vreme. U KG u T30 vremenu na 120% i 130% postoji blagi porast ekscitabilnosti ($p = 0,658$), što je pokazano i u grupi pacijenata sa novonastalom PB ($p = 0,082$). Grupa pacijenata sa DKPB pokazuje pozitivnu korelaciju u odnosu na jačinu stimulacije (povećanje ekscitabilnosti), što znači da je PAS stabilizuje, što se isto odnosi i na grupu pacijenata sa diskinezijama.



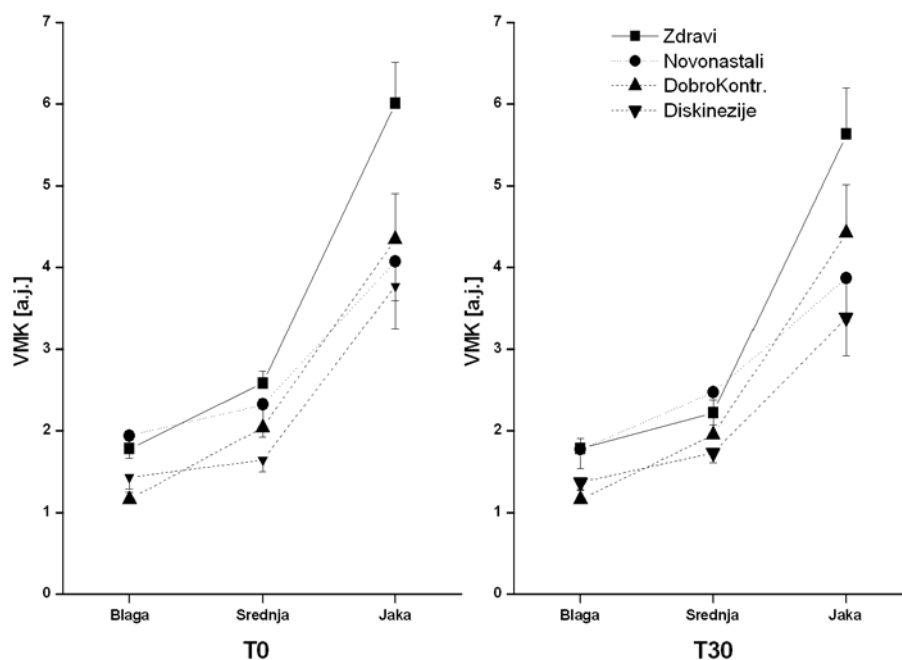
Grafikon 6. Efekat PAS na krivu regrutacije kod ispitanika (T0 i T30)

Nivo prekontrakcije, veličina MEPa i vrednosti PT

Registruje se postojanje statistički značajne razlike između grupa za novoe VMK [F (3, 36) = 4,329, p = 0,011]. Svi ispitanici kontrahuju prema zadatom uslovu [F (2, 35) = 81,881, p < 0,001], što je uslovilo signifikantnost na nivou grupa [F (6, 70) = 2,574, p = 0,026] (Grafikon 7). Najmanji stepen VMK imaju pacijenti sa diskinezijama (p = 0,001), zatim pacijenti sa DKPB (p = 0,013), dok pacijenti sa novonastalom PB imaju postignuća kao ispitanici u KG (p = 0,063), PAS protokol nije uticao VMK [F (2, 35) = 0,925, p = 0,254].

Neposredno nakon procedure, T0 vreme, zdravi ispitanici postepeno povećavaju jačinu kontrakcije sa jasnom gradacijom na svim nivoima kontrakcije [F (2,8) = 44,277, p < 0,001], što znači da ih PAS procedura stabilizuje, ili je efekat vežbe izraženiji. Pacijenti sa novonastalom PB postepeno povećavaju jačinu kontrakcije [F (2,8) = 16,765, p = 0,001], sa većom gradacijom između blage i jake i srednje i jake kontrakcije (p < 0,0001), dok u manjem stepenu gradiraju blage i srednje kontrakcije (p = 0,041), što je slabije postignuće u odnosu na vrednosti pre PAS protokola (Tb) i na ispitanike KG. Pacijenti sa DKPB postepeno povećavaju jačinu kontrakcije [F (2, 8) = 19,708, p = 0,001], sa većom gradacijom između blage i jake i srednje i jake kontrakcije (p<0,0001), dok u manjem stepenu vrše gradaciju između nivoa blage i srednje kontrakcije (p=0,019), što je slično vrednostima pre PAS protokola. Pacijenti sa diskinezijama bolje gradiraju jačinu kontrakcije u odnosu na bazne vrednosti [F (2,8) = 10,106, p = 0,006]. Ova grupa ispitanika ima manji stepen jačine kontrakcije, ali bolje nivelisanje VMK posebno na srednjim (p=0,005) i jakim nivoima (p=0,003), što je stabilnija vrednost u odnosu na bazne vrednosti. Efekat PASa nakon 30 minuta je u KG pokazao postepeno povećavanje jačine kontrakcije sa jasnom gradacijom na svim nivoima kontrakcije [F (2,8) = 23,090, p < 0,001], posebno između blage i jake i srednje i jake (p<0,0001), dok je vrednost između blage i srednje (p=0,013) što je bolje u odnosu na bazične vrednosti (p = 0,031). Pacijenti sa novonastalom PB postepeno povećavaju jačinu kontrakcije [F (2, 8) = 8,127, p = 0,012], sa većom gradacijom između blage i jake i srednje i jake kontrakcije (p=0,003), dok u manjem stepenu vrše gradaciju na većim nivoima VMK (p = 0,041), što je slabije

postignuće u odnosu na zdrave ispitanike i bezne vrednosti (manji efekat ekscitabilnosti i selektivnosti). Pacijenti sa DKPB postepeno povećavaju jačinu kontrakcije [F (2, 8) = 19,708, p = 0,001] , sa većom gradacijom između blage i jake (p < 0,0001) i srednje i jake kontrakcije (p=0,004), dok u manjem stepenu vrše gradaciju između nivoa blage i srednje kontrakcije (p = 0,013), što je slično vrednostima pre PAS protokola. Grupa pacijenata sa diskinezijama ponovo imaju manja postignuća [F (2, 8) = 7,205, p = 0,016], ali je dobar efekat gradacije jačine kontrakcije blage ka srednjoj (p = 0,015) i blage ka jakoj (p = 0,004), odnosno srednje ka jakoj VMK (p = 0,007).



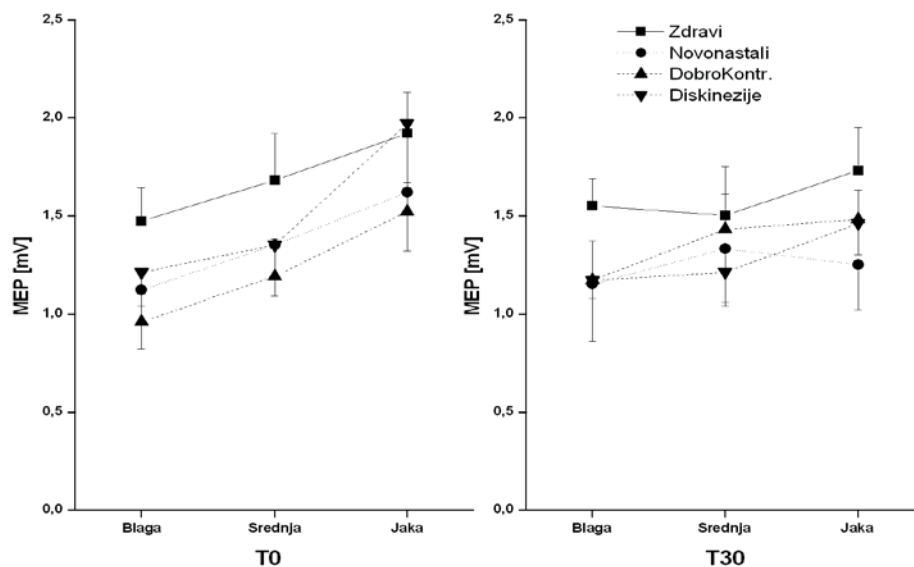
Grafikon 7. Efekat PAS na VMK (T0 i T30)

Porast amplitude MEPA zavisi od jačine VMK [F (2, 35) = 43,469, p < 0,001], ali nije dokazana interakcija na nivou kontrakcije x grupa [F (3, 36) = 0,574, p = 0,636] (Grafikon 8). Takođe se zapaža statistička značajnost trideset minuta nakon PAS protokola u odnosu na bazične vrednosti. Zdravi ispitanici imaju veće amplitude MEPA, dok sličan

trend pokazuju i pacijenti sa DKPB, dok pacijenti sa novonastalom PB i oni sa diskinezijama kao da funkcionišu u manjem opsegu. Efekat PASa na nivou celog uzorka pokazuje značajnost u smislu povećane ekscitabilnosti između Tb i T30 vremena ($p = 0,044$), U KG u T0 vremenu je dobijena skoro statistički značajna razlika [$F(2, 8) = 4,415$, $p = 0,051$], bez razlike između blagih i srednjih nivoa VMK ($p = 0,081$), blagih i jakih ($p = 0,66$), odnosno, srednjih i jakih nivoa VMK ($p = 0,371$). Vrednosti amplitude MEPa se bitnije ne menjaju i u T30 vremenu [$F(2, 8) = 2,914$, $p = 0,112$], ali je jasnija razlika jakih u odnosu na blage nivoe VMK ($p = 0,032$). Pacijenti sa novonastalom PB takođe imaju porast MEPa u T0 vremenu [$F(2, 8) = 8,666$, $p = 0,010$] na svim nivoima kontrakcije, U T30 vremenu se [$F(2, 8) = 12,956$, $p = 0,003$] ne registruje porast MEPa na blagim i srednjim nivoima kontrakcije ($p = 0,348$). Grupa pacijenata sa DKPB veoma dobro gradi VMK posle PAS protokola i u T0 [$F(2, 8) = 16,608$, $p = 0,001$] i T30 vremenu [$F(2, 8) = 22,420$, $p = 0,001$]. Pacijenti sa diskinezijama imaju nešto slabiji porast amplitude u T0 [$F(2, 8) = 8,759$, $p = 0,010$], bez korelacije sa stepenom kontrakcije i to posebno na blagim i srednjim nivoima kontrakcije ($p = 0,070$), dok u T30 vremenu porast MEPa prati nivo prekontrakcije [$F(2, 8) = 8,281$, $p = 0,011$].

Period tišine se skraćuje sa jačinom kontrakcije [$F(2, 35) = 88,760$, $p = 0,001$], bez postojanja razlika između ispitivanih grupa [$F(3,36) = 0,515$, $p = 0,674$], ali sa tendencijom za određene nivoe kontrakcije između grupa [$F(6,70) = 2,035$, $p = 0,072$] (Grafikon 9). Grupa zdravih ispitanika u T0 vremenu zadržava trend skraćivanja PT sa povećanjem jačine kontrakcije [$F(2, 8) = 6,560$, $p = 0,021$] i to poboljšavajući skor u odnosu na bazni nivo, na slabijim prekontrakcijama ($p = 0,014$) u odnosu na veće nivoe ($p = 0,006$), ali u T30 vremenu [$F(2, 8) = 10,187$, $p = 0,006$] nije pokazano smanjenje PT na manjim kontrakcijama ($p = 0,095$). Efekat PAS ne menja vrednosti PT grupi pacijenata sa novonastalom PB na svim nivoima kontrakcije ni u T0 [$F(2, 8) = 18,935$, $p = 0,001$], niti u T30 vremenu [$F(2, 8) = 30,691$, $p < 0,001$] u odnosu na Tb vreme. Kod pacijenata sa DKPB se takođe skraćuje PT sa jačinom kontrakcije na nivou cele grupe [$F(2, 8) = 13,252$, $p = 0,003$] u T0 vremenu, dok u T30 vremenu [$F(2, 8) = 17,376$, $p = 0,001$] je manje skraćivanje PT na srednjim nivoima kontrakcije ($p = 0,55$) veća inhibicija, što može biti

efekat stabilizacije. Neposredno nakon PASa u grupi sa diskinezijama je prisutno skraćenje manjeg stepena nego na baznom nivou (terapijski efekat) [$F(2, 8) = 13,771, p = 0,003$], ali bez skraćenja na srednjim nivoim kontrakcije ($p = 0,062$), dok se u T30 vremenu vrednost PT, ponovo vraća na nivo sličan baznim vrednostima [$F(2, 8) = 11,431, p = 0,005$].

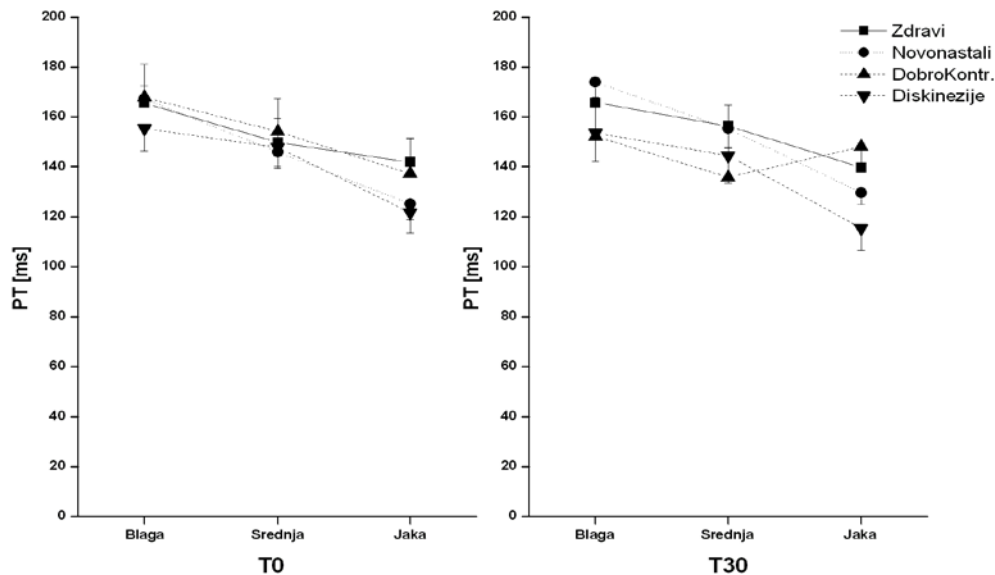


Grafikon 8. Efekat PAS na MEP tokom VMK (T0 i T30)

U KG u T0 vremenu dolazi do skraćenja PT [$F(2, 8) = 6,560, p = 0,021$], od blagih ka srednjim ($p = 0,014$) i blagih ka jakim nivoima VMK ($p = 0,006$), dok nije dokazana značajnost na većim nivoima VMK ($p = 0,218$). Kod pacijenata sa novonastalom PB dolazi do smanjenja PT sa prekontrakcijom [$F(2, 8) = 18,935, p = 0,001$] sa postojanjem statističke razlike između blage i srednje ($p = 0,033$), kao i blage i jake i srednje i jake ($p = 0,001$). Isti obrazac je prisutan u grupi DKPB [$F(2, 8) = 13,252, p = 0,003$], sa postepenim skraćenjem PT od blage i srednje ($p = 0,010$), blage i jake ($p < 0,0001$) i srednja i jake VMK ($p = 0,002$). U grupi sa diskinezijama dolazi do smanjenja PT [$F(2, 8) = 13,771, p = 0,003$], sa postojanjem statističke razlike između blage i jake i srednja i jake

VMK ($p < 0,001$), ali bez statističke značajnosti na nivoima blaga i srednja kontrakcije ($0,062$).

U KG u T 30 vremenu postepeno dolazi do vraćanja na bazni nivo [$F(2, 8) = 10,187, p=0,006$]. Kao da prolazna inhibicija u T0 vremenu narušava veće VMK, tako da se PT skraćuje na jakim nivoima VMK (blaga:jaka, $p = 0,002$ i srednja jaka, $p = 0,002$), dok nije pokazana značajnost za niže nivoe VMK ($p = 0,095$). U grupi sa novonastalom PB se pokazuje statistička značajnost za sve nivoe VMK [$F(2, 8) = 30,691, p < 0,0001$] (blaga:jaka i srednja:jaka, $p < 0,0001$), odnosno, blaga:srednja ($p = 0,017$). Grupa pacijenata sa DKPB pokazuje slučajna postignuća kao i KG [$F(2, 8) = 17,376, p = 0,001$], i to za blage:jaka ($p = 0,001$) i srednje:jaka ($p < 0,0001$), dok nema značajnog skraćena nižim nivoima VMK ($p = 0,055$). Pacijenti sa diskinezijama takođe dobro gradiraju VMK sa skraćanjem PT [$F(2, 8) = 11,431, p = 0,005$], sa postojanjem statističke razlike od blagih ka jakim i srednjih ka jakim nivoima VMK ($p = 0,001$), kao blagih ka srednjim nivoima VMK ($p = 0,041$). Korišćenjem Pearsonovog testa dokazana je korelacija u grupi sa diskinezijama u smislu smanjenja PT u T0 vremenu ($p = 0,048$) i T30 vremenu i to na srednjim jačinama kontrakcije ($p = 0,044$), što može da znači da su stepen inhibicije niži u grupi sa diskinezijama na srednjim, a ne jakim nivoima VMK.

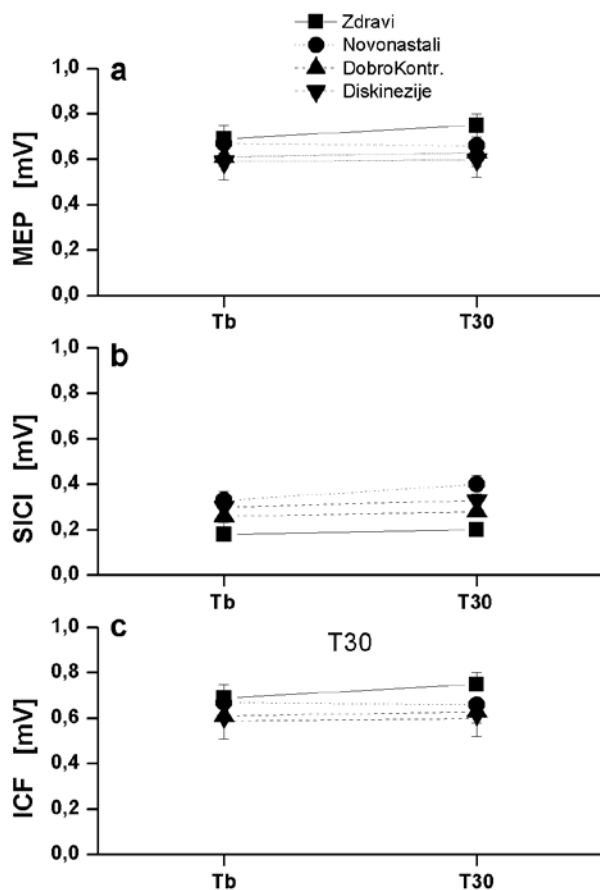


Grafikon 9. Efekat PAS na PT tokom VMK (T0 i T30)

Kratka intrakortikalna inhibicija i intrakortikalna facilitacija

Stepen intrakortikalne inhibicije je skoro statistički značajan između grupa [F (3, 36) = 2,684, $p = 0,061$] pre procedure, sa postojanjem jasne razlike KG u odnosu na grupu pacijenata sa novonastalom PB ($p = 0,012$) i grupu sa diskinezijama ($p = 0,035$), ali bez razlike u odnosu na DKPB ($p = 0,174$) (Grafikon 10). U T30 vremenu evidentna je razlika zdravih ispitanika u odnosu na grupu pacijenata sa novonastalom PB (još manja inhibicija, $p = 0,010$), dok nije dokazana značajnost u grupu sa DKPB ($p = 0,244$) i grupu sa diskinezijama ($p=0,093$).

Nije bilo statistički značajne razlike između ispitanika u stepenu intrakortikalne facilitacije [F (3, 36) = 0,543, $p = 0,656$], odnosno odsustva interakcije grupa x PAS [F (3, 36) = 0,970, $p = 0,417$]. Veličina MEPA se povećava u KG nakon PAS protokola, dok ostale grupe ispitanika imaju linearno zavisno, manja postignuća.



Grafikon 10. MEP, SICI i IKF kod ispitanika (Tb i T30)

UTICAJ TERAPIJE NA KLINIČKE I NEUROFIZIOLOŠKE PARAMETRE U GRUPI PACIJENATA SA DKPB I PACIJENATA SA DISKINEZIJAMA

Stadijum bolesti i PPT

Primenjena terapija popravlja kliničke znake bolesti i smanjuje vrednost UPDRS u obe grupe pacijenata ($p < 0,0001$) u zavisnosti od primenjene terapije [$F(2, 21) = 6,336, p = 0,007$], sa postojanjem interakcije grupa x terapija [$F(2, 21) = 7,184, p = 0,004$]. Terapija značajno popravlja UPDRS skor ($p < 0,0001$) u obe grupe i za zahvaćenu i za manje

zahvaćenu stranu ($p < 0,0001$) (tabela 8). Pacijenti sa diskinezijama imaju veći UPDRS skor kada su sa terapijom odnosu na pacijente sa DKPB ($p = 0,014$). Primena T testa za vezane uzorke za grupu pacijenata sa DKPB pokazuje poboljšanje kliničkih znakova bolesti u zavisnosti od primenjene terapije i na stadijum bolesti po Hoehn-ovoj i Yahr - u ($df = 9$, $t = 3,00$, $p = 0,015$) i UPDRS skor (df = 9, $t = 5,53$, $p < 0,0001$), što je i očekivano. Primenom istog testa u grupi sa diskinezijama se dobija značajno poboljšanje u zavisnosti od primenjene terapije na manje zahvaćenoj strani objektivizirano skalom Hoehn-ove i Yahra ($df = 9$, $t = -2,26$, $p = 0,050$) i UPDRS skalom ($df = 9$, $t = 4,44$, $p = 0,002$). Pacijenti sa diskinezijama koji su na terapiji nemaju poboljšanje objektivizirano stadijumom Hoehn-ove i Yahr-a, ($p = 0,14$), dok UPDRS pokazuje veću senzitivnost ($p = 0,002$).

Pacijenti sa DKPB imaju bolje rezultate kada obavljaju test sporijom rukom i bez i sa terapijom. Međutim, to ih ne izdvaja značajno u odnosu na grupu sa diskinezijama, što znači da se ove dve grupe ponašaju slično ($p = 0,068$). Kada obavljaju testiranje manje sporijom rukom, postoji razlika između grupa [$F(1, 18) = 7,212$, $p = 0,015$], sa evidentnim uticajem primenjene terapije ($p = 0,038$). Bimanuelno izvršavanje testa ukazuje na postojanje razlika između grupa [$F(1, 18) = 5,433$, $p = 0,032$] u korist grupe sa DKPB, što može biti odraz subkliničke forme primarno unilaterale bolesti. Pacijenti sa DKPB koji su primili terapiju, bolje izvršavaju test više ($p = 0,003$) i manje zahvaćenom rukom ($p = 0,06$), što se potencira kada zadatak obavljaju sa obe ruke ($p < 0,001$). U grupi pacijenata sa diskinezijama, terapija ne popravlja vrednosti PPT (Tabela 9) sa više zahvaćenom rukom i obavljanjem testa sa obe ruke ($p = 0,733$), dok postoji skoro statistički značajna razlika prilikom izvođenja testa manje zahvaćenom rukom ($p = 0,050$). Pacijenti sa diskinezijama, su i dalje sporiji u odnosu na grupu sa DKPB ($p = 0,035$), ali se to se ne odnosi na grupu pacijenata sa novonastalom PB ($p = 0,328$). Terapija potencira razlike u grupi sa diskinezijama, tako da su oni nespretniji kada rade više i manje zahvaćenom rukom u odnosu na KG ($p = 0,0001$), pacijente sa novonastalom PB ($p = 0,44$) i pacijente sa DKPB ($p = 0,003$).

Tabela 8 Stadijum po Hoehn-ovoj i Yahr-u i UPDRS skala u grupi lečenih pacijenata sa PB

Terapija	H&Y		UPDRS	
	DKPB	Diskenzije	DKPB	Diskenezije
bez	2,4±0,80	3,2±0,50	30,6±12,2	45,0±9,2
sa	2,2±0,70	2,9±0,30	24,1±10,10	32,2±8,90

Tabela 9. PPT u grupi lečenih pacijenata sa PB

	DKPB			Diskinezije		
	PPT Z	PPT N	PPT Obe	PPT Z	PPT N	PPT Obe
Bez	9,4 ± 3,3	11,0 ± 3,1	7,2 ± 2,7	6,9 ± 1,6	7,3 ± 1,9	4,6 ± 1,5
Sa	8,8 ± 3,0	10,2 ± 3,3	6,9 ± 2,4	7,1 ± 1,9	8,1 ± 1,4	5,3 ± 1,7

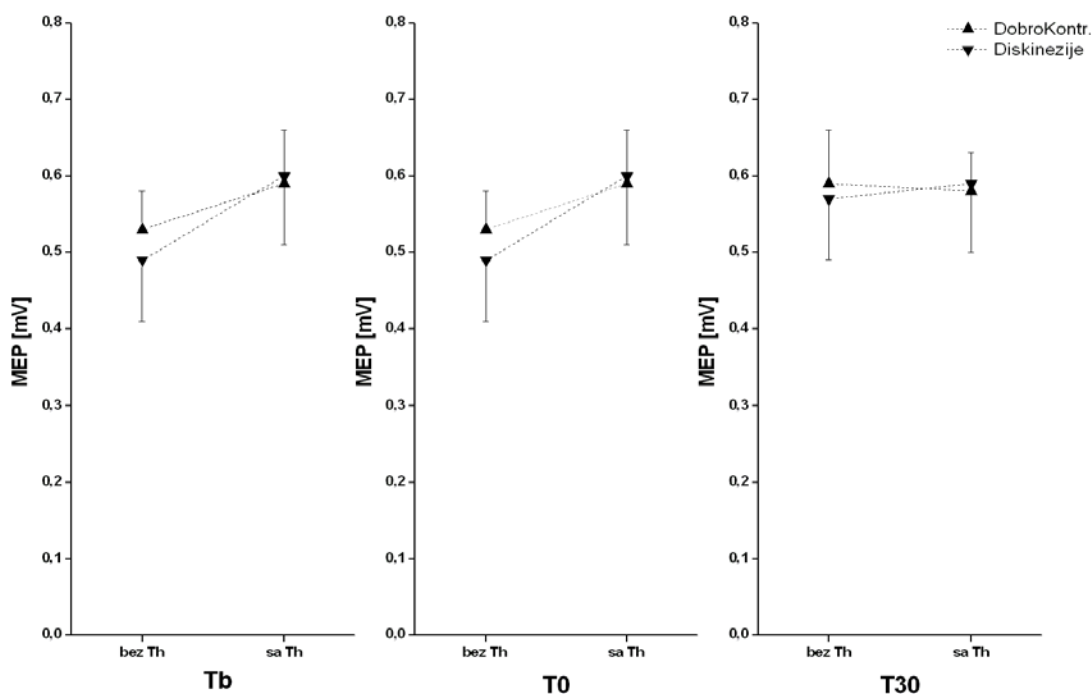
Neurofiziološki parametri

Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima MP u ove dve grupe ispitanika. Postoji korelacija u smislu istog obrasca nivoa MP sa grupom pacijenata sa novonastalom PB. Terapija nije značajno uticala na vrednosti MP u grupi sa DKPB ($r = 0,9127$, $p = 0,00002$, $r^2 = 0,8329$) i grupi sa diskinezijama ($r = 0,99418$, $p = 0,00005$, $r^2 = 0,8869$). Takođe, terapija nije uticala na značajne promene vrednosti aMP u grupi sa DKPB ($r = 0,8111$, $p = 0,0044$, $r^2 = 0,6579$) i grupi sa diskinezijama ($r = 0,7701$, $p = 0,0092$, $r^2 = 0,5930$).

MEP

Terapija ne dovodi do značajnog porasta MEPa između ispitivanih grupa ($p = 0,299$), pa nije dokazana interakcija na nivou GRUPA x t erapija ($p = 0,792$). Jednofaktorska analiza sa ponovljenim merenjima nije dokazana statistička značajnost u stepenu ekscitabilnosti nakon PAS protokola u grupi lečenih pacijenata sa DKPB [$F_{2,8} = 0,067$, $p = 0,936$] i pacijenata sa diskinezijama [$F_{2,8} = 0,199$, $p = 0,824$] (Grafikon 11).

Takođe, terapija na utiče na značajnost između ove dve grupe pacijenata [$F_{3, 36} = 0,850$, $p = 0,476$], kao i u odnosu na ispitanike iz KG ($p = 0,227$, $p = 0,172$) i pacijente sa novonastalom PB ($p = 0,970$, $p = 0,901$).

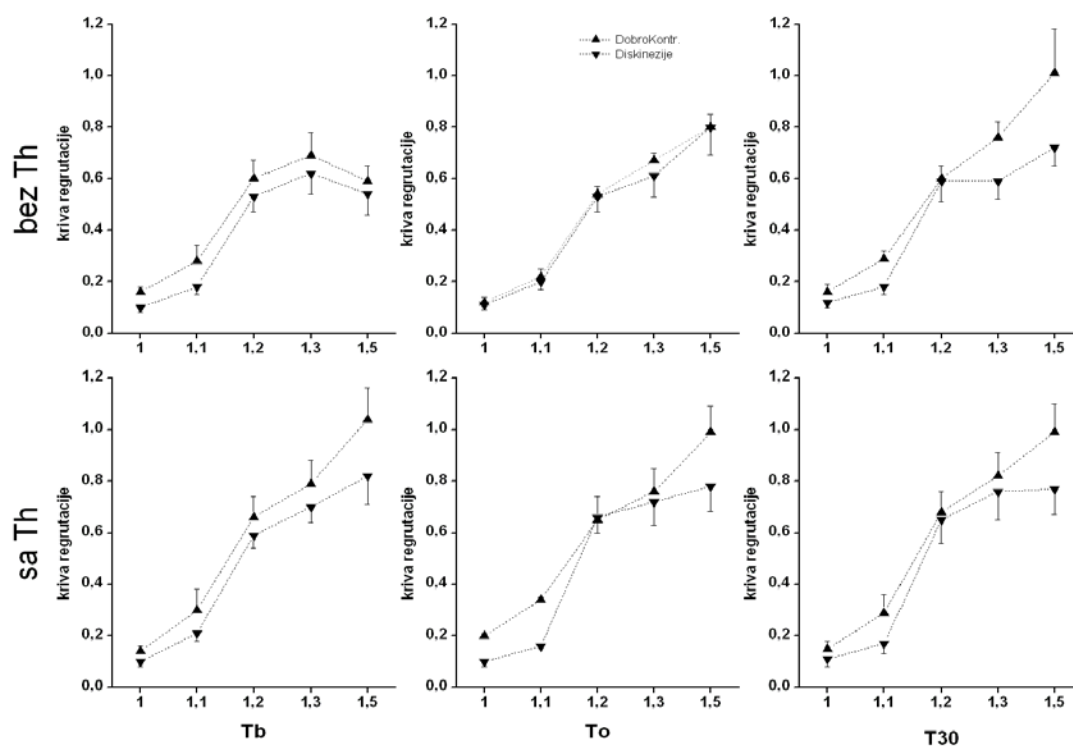


Grafikon 11. Efekat terapije i PASa na MEP u grupi ispitanika sa DKPB i grupi ispitanika sa diskinezijama

Kriva regrutacije

Povećanje stimulacije dovodi do porasta MEP u obe grupe pacijenata nezavisno od primenjene terapije ($p < 0,0001$), ali izostaje efekat PASa ($p = 0,487$), posebno na 130 % i 150% stimulacije, neposredno nakon PAS protokola ($p = 0,029$), izraženije u grupi sa DKPB. Pacijenti se slično ponašaju do nivoa od 120% ($p = 0,053$), Međutim, u T30 vremenu se dobija jasnija razlika u grupi sa diskinezijama koji su na terapiji [$F_{4, 6} =$

21,104, $p = 0,001$] u smislu odsustva postupnosti povećanja amplitude na 110% ($p = 0,063$), odnosno 130% i 150% ($p = 0,635$), što ukazuje stepen njihove ekscitabilnosti sveden na manji opseg. Poređenja ove dve grupe lečenih pacijenata sa grupama zdravih ispitanika i pacijenata sa novonastalom PB ne pokazuju bitnije razlike u obrascu ponašanja [F 3, 36 = 1,353, $p = 0,273$]. Svi ispitanici imaju porast amplitude sa porastom stimulacije,



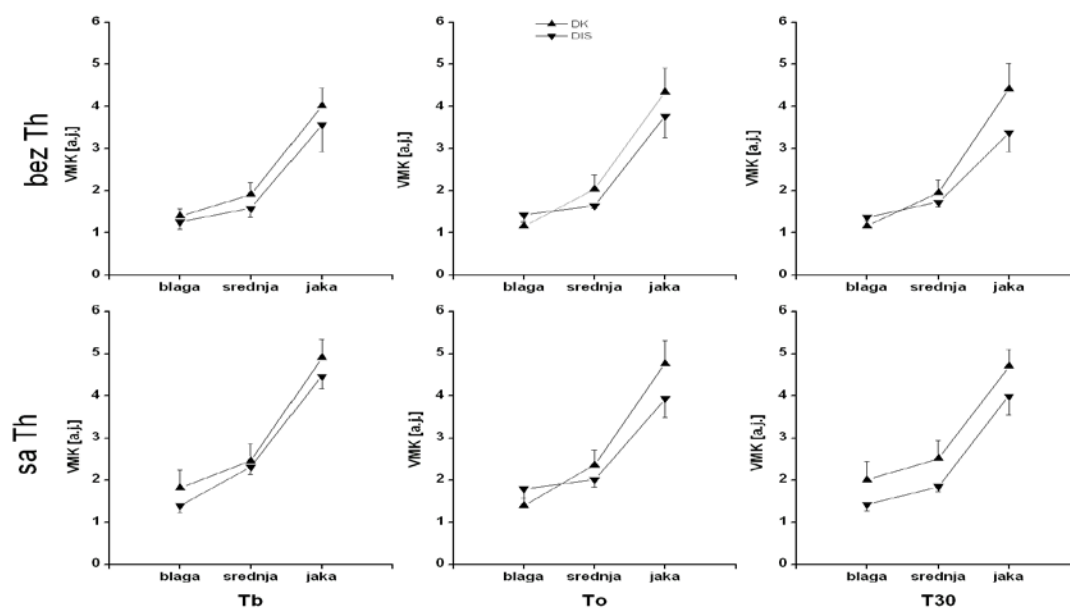
Grafikon 12. Efekat terapije i PASa na krivu regrutacije u grupi ispitanika sa DKPB i grupi ispitanika sa diskinezijama

Na baznom nivou postoji razlika na stimulaciji od 130% u smislu trenda između pacijenata sa diskinezijom koji su uzeli terapiju u odnosu na KG ($p = 0,062$), odnosno, pacijenata sa DKPB koji su na terapiji u odnosu na grupu pacijenata sa novonastalom PB ($p = 0,077$). Neposredni efekat PASa ne dovodi do razlike na 130% i 150% intenziteta stimulacije između posmatranih grupa. Nakon 30 minuta, dolazi do pada MEPa u grupi

pacijenata sa diskinezijama sa terapijom prema KG ($p = 0,052$), bez postojanja drugih razlika.

Nivo VMK, MEPa i PT

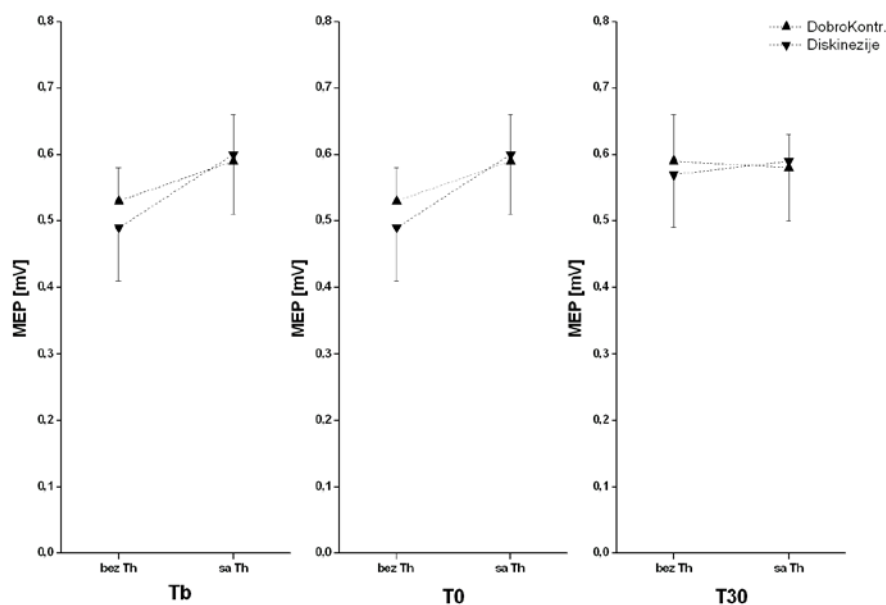
Pacijenti sa diskinezijama slično gradiraju VMK, kao pacijenti sa DKPB ($p = 0,053$), U obe grupe pacijenata, terapija popravlja jačine kontrakcije ($p = 0,087$), sa uspostavljanjem trenda na nivou jačina kontrakcije \times terapija \times grupa ($p = 0,067$). Nakon primenjenog PAS protokola, pacijenti sa diskinezijama koji su na terapiji bolje gradiraju slabije nivoe VMK, ali izostaje efekat PASa (Grafikon 13). Neposredni efekat PASa popravlja nivo VMK kod pacijenata sa DKPB ($p = 0,036$) ka srednjim ($p = 0,009$) i ka jakim nivoima ($p = 0,034$), bez jasne gradacije između srednjih i jakih prekontrakcija ($p = 0,167$). Pacijenti sa diskinezijama koji su sa terapijom dobro održavaju VMK na svim nivoima ($p = 0,029$).



Grafikon 13. Efekat terapije i PAS na VMK u grupi ispitanika sa DKPB i grupi ispitanika sa diskinezijama,

Trideset minuta kasnije održava se isti obrazac za grupu pacijenata sa DKPB ka srednjim ($p = 0,035$) i jakim prekontrakcijama ($p = 0,015$), ali bez postupnosti na većim kontrakcijama ($p = 0,383$), što je slično vrednostima u T0 vremenu. Pacijenti sa diskinezijama održavaju nivoe prekontrakcije ($p = 0,027$) ka srednjim ($p = 0,049$), na jakim ($p = 0,007$) i od srednjih ka jakim nivoima VMK, ali manjeg stepena nego u T0 vremenu ($p = 0,043$).

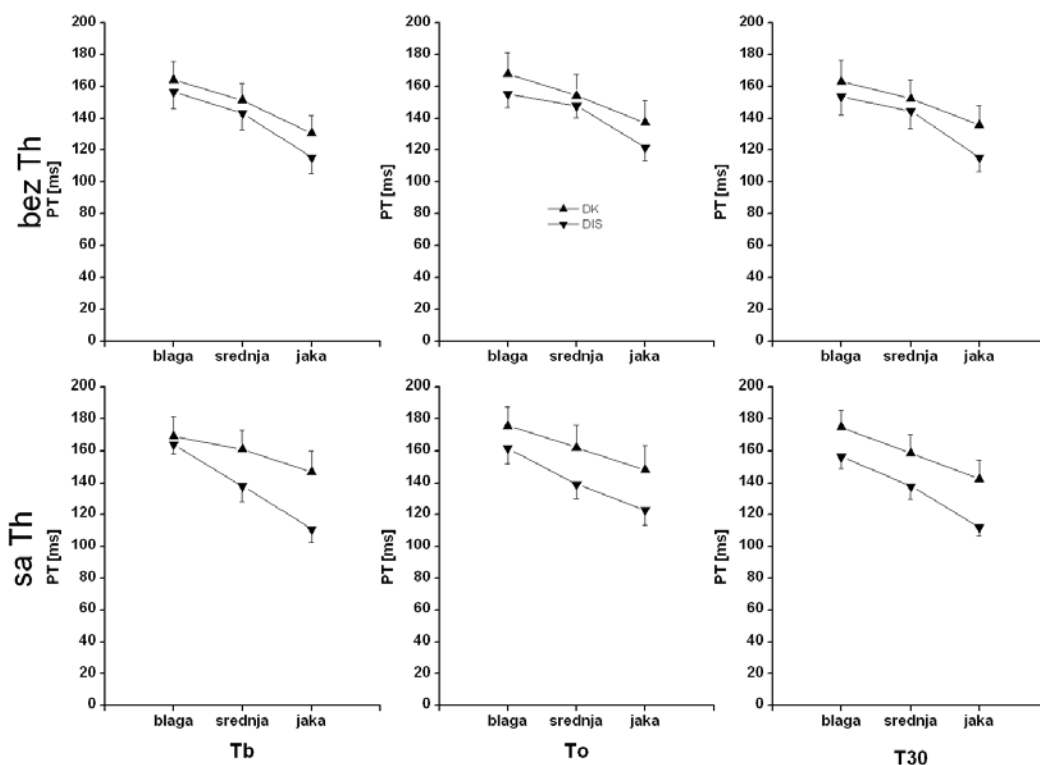
Jačina kontrakcije povećava ekscitabilnost u obe grupe ispitanika nezavisno od primenjene terapije [F 2, 17 = 34,864, $p = 0,001$]. Na baznom nivou i bez terapije, porast MEPa prati povećanje VMK više u grupi pacijenata sa diskinezijama u odnosu na grupu pacijenata sa DKPB (Grafikon 14).



Grafikon 14. Efekat terapije i PAS na MEPa tokom VMK u grupi ispitanika sa DKPB i grupi ispitanika sa diskinezijama,

Terapija smanjuje porast MEPa na jakim VMK u grupi pacijenata sa diskinezijama u odnosu na ispitivanje bez terapije [F 1, 18 = 1,353, p=0,937]. PAS protokol ima tendenciju promene vrednosti amplitude MEPa [F 2, 17 = 2,993, p = 0,077] između grupa [F 2, 17 = 4,630, p = 0,025].

Terapija stabilizuje i produžava PT kod ob e grupe pacijenata na blagim novima VMK za pacijente sa DKPB i na srednjim i jakim nivoima VMK u grupi pacijenata sa diskinezijama [F 2, 17 = 79,553, p < 0,0001]. Primenom ANOVE nije dokazano postojanje značajne interakcije na nivou GRUPAxTERAPIJAxPAS (p = 0,224) (Grafikon 15).



Grafikon 15. Efekat terapije i PAS na PT u grupi ispitanika sa DKPB i grupi ispitanika sa diskinezijama

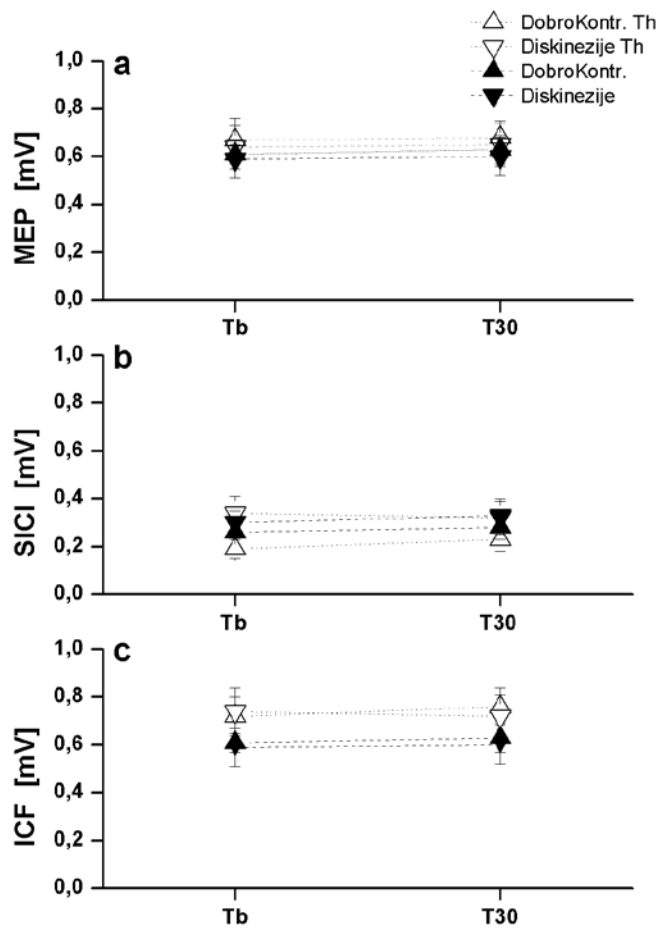
U grupi pacijenata sa DKPB u T b vremenu PT se sukcesivno skraćivao sa povećanjem VMK (blaga $p = 0,023$, srednja $p = 0,036$ i jaka $p = 0,005$), i to više u grupi pacijenata sa diskinezijama (blaga ka jakoj, $p < 0,0001$, blaga ka srednjoj, $p = 0,004$ i srednja ka jakoj VMK, $p = 0,002$). Neposredno nakon PAS protokola, PT se u grupi pacijenta sa DKPB značajno skraćuje ($p = 0,008$) i to ka srednjim ($p = 0,001$) i jakim nivoima VMK ($p = 0,017$), bez evidentnijeg skraćivanja na jakim VMK ($p = 0,120$). Pacijenti sa diskinezijama koji su na terapiji, u svojoj grupi, značajno skraćuju PT na svim nivoima VMK ($p < 0,0001$), ali bez razlike u odnosu na merenja kada su bez terapije ($p = 0,402$).

Kratka intrakortikalna inhibicija i intrakortikalna facilitacija

Terapija nije uticala na vrednosti kratke intrakortikalne inhibicije u grupama pacijenata sa DKPB i pacijenata sa diskinezijama [$F 1, 18 = 0,234$, $p = 0,634$]. Nije dokazana značajna razlika između grupa [$F 1, 18 = 1,952$, $p = 0,179$]. Takođe, zabeležen je izostanak efekata PASa [$F 1, 18 = 0,955$, $p = 0,341$] (Grafikon 16). U poređenju sa KG pacijenti sa DKPB i sa diskinezijama koji su na terapiji imaju manji stepen inhibicije [$F 1, 36 = 158,097$, $p < 0,0001$], sa postojanjem razlike od $p = 0,045$ za grupu sa diskinezijama i u Tb i T30 vremenu. Naime, značajne razlike se dobijaju između KG i pacijenata sa diskinezijama koji su na terapiji ($p = 0,023$), što je uslovljeno većom inhibicijom u KG. T test za nezavisno vezane uzorke pokazuje na pacijenti sa DKPB imaju veću inhibiciju u odnosu na pacijente sa novonastalom PB (df 18, $t 2,4$, $p = 0,027$) u Tb vremenu, što se održava i u T30 vremenu (df 18, $t 2,316$, $p = 0,033$).

Međutim, izostaje značajnost između grupe za faktor terapija i PAS protokol, između pacijenata sa diskinezijama koji su na terapiji i pacijenata sa novonastalom PB. Ispitane grupe imaju sličan nivo facilitacije ($p = 0,655$), bez efekta primenjene terapije ($p = 0,556$) i PAS procedure ($p = 0,625$). Stepen facilitacije je sličan u ove dve grupe u poređenju sa zdravim ispitanicima i pacijentima sa novonastalom PB, s tim da veći stepen nastaje kod zdravih ispitanika u T30 vremenu ($p < 0,0001$). Pre PAS protokola, kod obe

grupe pacijenata koji su na terapiji, postoji statistički značajna razlika [F 3, 36 = 3,281, p = 0, 032].



Grafikon 16. Efekat terapije i PAS na SICI i ICF u grupi ispitanika sa DKPB i grupi ispitanika sa diskinezijama,

KLINIČKE KARAKTERISTIKE I MOTORNA SPRETNOST

U ovom radu su analizirane kliničke karakteristike, stepen ekscitabilnosti i kortikalni plasticitet između grupa pacijenata sa novonastalom PB, pacijenata sa DKPB i pacijenata sa diskinezijama u zavisnosti od efekta ekscitabilnog PAS 25 pr otokola i primenjene terapije, a u poređenju sa odgovarajućom grupom zdravih ispitanika. Nije bilo razlike u starosnoj strukturi između ispitivanih grupa. Pacijenti sa diskinezijama su bili nešto stariji, ali bez razlike u vremenu početka bolesti. Primećuje se da su naši pacijenti bili grupisani ka donjoj granici starosti koja je dostupna u literaturi (Zhang i Roman, 1997, de Rijk MC i sar., 2000). U svim grupama ispitanika su dominirali pacijenti muškog pola, što je u skladu sa dosadašnjim ispitivanjima (Belderaschi M i sar., 2000, Tanner i Aston., 2000). Svi ispitanici su bili desnoruki. U grupi pacijenata sa novonastalom PB, njih troje je imalo više zahvaćenu desnu stranu. U grupi pacijenata sa DKPB i sa diskinezijama, po pet ispitanika je imalo više zahvaćenu desnu stranu tela. Evidentne razlike u proceni kliničkog stadijuma bolesti su dobijene korišćenjem UPDRS skale između pacijenata sa novonastalom PB i DKPB prema pacijentima sa diskinezijama, što ukazuje na veći stepen senzitivnosti ovog testa u odnosu na skalu Hoehnove i Yakra, kao i veći stepen bradikinezije i rigidnosti na odgovarajućim subskalama, što je bio i očekivan rezultat. U grupi pacijenata sa diskinezijama veći stepen onesposobljenosti je bio primećen na subskali bradikinezije u odnosu na subskalu rigidnosti, što je bilo dodatno narušeno superponiranim nevoljnim pokretima. Ovaj podatak indirektno ukazuje da su patofiziološki mehanizmi između grupa pacijenata različiti. Terapija popravlja stepen motorne onesposobljenosti, posebno u grupi pacijenata sa DKPB. Pacijenti sa novonastalom PB imaju veće oštećenje tonusa i bradikinezije u odnosu na pacijente sa DKPB, što implicira da lečenje delimično reparira oštećenje mehanizme. Moguće je da je bolest kod naših pacijenata počinjala ranije

i da oni nisu bili brzo dijagnostikovani, čime se odlagao adekvatni terapijski pristup, što je dovelo do diskrepance u odnosu na druge autore (Bagnato i sar., 2006, Suppa i sar., 2011).

U ispitivanim grupama nije pokazano postojanje depresije srednjeg i velikog stepena. Veći stepen depresivnosti je primećen u grupi pacijenata sa DKPB i diskinezijama, u odnosu na pacijente sa novonastalom PB i zdravim ispitanicima. Takav rezultat je verovatno posledica trajanja i težine bolesti uslovljene određenim stepenom motorne onesposobljenosti. Depresija je, kao jedan od nemotornih simptoma PB, najverovatnije posledica oštećenja serotoninergičkog sistema i može se javiti u ranim stadijumima bolesti što utiče na kvalitet života ovih bolesnika. Iz tog razloga, kvantifikacija depresivnosti je bitan faktor sveobuhvatne procene stepena PB (Chaudhuri i Naidu, 2008). Takođe, njena rana pojava može biti prediktor razvoja demencije, što je predmet drugih istraživanja (Ohanna i sar., 2011).

Hamiltonova skala anksioznosti je pokazala veći stepen anksioznosti odnosu na grupu zdravih ispitanika, posebno u grupi pacijenata sa diskinezijama. Etiologija anksioznosti je verovatno multifaktorijalna, a kao mogući susprat se navodi hipofunkcija nigrostrijatnog dopaminergičnog sistema koja se može objektivizirati u najranijim stadijumima bolesti, a posebno kod pacijenata sa ranim početkom PB (Weintraub i sar., 2005, Erro i sar., 2012). Stepem anksioznosti može biti mera predikcije za nastanak depresije.

Primenom skale za procenu nevoljnih pokreta (AIMS) pokazano je postojanje diskinezija srednjeg stepena u grupi pacijenata sa diskinezijama.

Zdravi ispitanici imaju veću spretnost prilikom izvođenja PPT dominantnom rukom, u odnosu na sve grupe pacijenata koji su bez terapije kada rade test više zahvaćenom rukom. Ovakav rezultat se dobija i poređenjem sa nezahvaćenom ili manje zahvaćenom stranom, posebno u grupi pacijenata sa diskinezijama. Manja postignuća na PPT sa zahvaćenom i nezahvaćenom ili manje zahvaćenom rukom ukazuju, posebno u grupi sa diskinezijama, na postojanje bikortikalne disfunkcije. Prilikom izvođenja testa sa

obe ruke u svim grupama pacijenata se dobijaju slabiji rezultati. Ovo ukazuje, da i kod unilateralno lokalizovane bolesti, postoji narušena bimanuelna kontrola. Primena terapije donekle stabilizuje pacijente, ali ne poništava razlike u odnosu na zdrave ispitanike, posebno kada se analiziraju postignuća za nezahvaćenu ili manje zahvaćenu ruku. Izvođenje testa sa obe ruke, u grupi pacijenata sa diskinezijama koji su na terapiji, popravlja spretnost, što znači da ih terapija i/ili bimanuelna kontrola, ubrzava u odnosu na jednostrano izvođenje testa, čime se potencira inhibitorno - facilitatorna disfunkcija.

PTT testira motornu spretnost i dominantnost ruku, posebno u slučajevima procene moždanog oštećenja. Smatra se da je ovaj test bolji za procenu spretnosti od "finger-tapping" testa (Fregni i sar., 2006). Skorovi dobijeni primenom PPT služe za procenu brzih, kompetentnih i kontrolisanih pokreta u cilju prenošenja malih objekata korišćenjem prstiju/šake. Ovaj test reflektuje stepen kapaciteta pojedinca da koordiniše ruku i šaku prilikom manipulacije objekta. Ukoliko je skor postignuća dominantnom rukom manji od rezultata dobijenog nedominantnom rukom, onda je jasno da je postoji jasan deficit dominantne ruke. Oscilacije dobijenih rezultata u našem ispitivanju mogu ukazati na subkortikalne promene i/ili motovacione probleme (depresija), što je predmet detaljnijeg ispitivanja (Golden i sar., 2000), a u zavisnosti od primenjene neuromodulatorne procedure.

OSNOVNE VREDNOSTI PARAMETARA EKSCITABILNOSTI

Motorni prag i aktivni motorni prag

U našem ispitivanju, vrednosti MP i aktivnog MP se nisu razlikovale u odnosu na rezultate drugih autora (Ellaway i sar., 1995, Barcsu i sar., 2003, Cantello i sar., 2007, Vacherot i sar., 2010a, 2010b, Perretti i sar., 2011). Jedina razlika se odnosila na veći nivo aktivnog praga u grupi sa novonastalom PB, što može biti rani znak bolesti u smislu povećanih inhibitornih kapaciteta. U grupi pacijenata sa DKPB koji su bez terapije, postoji veća varijabilnost i oscilacije dobijanih vrednosti aMP, što se poklapa sa rezultatima Cantella i saradnika iz 2007 godine. Međutim, drugi autori nisu pokazali razliku u vrednostima aMP

u odnosu na zdrave ispitanike (Dick i sar., 1984, Priori i sar., 1994a, Valls-Sole i sar., 1994, Ridding i sar., 1995a, Berardelli i sar., 1996, Lefaucheur, 2005).

MEP

Veličina amplitude MEPa, kao jedan od parametara ekscitabilnosti sistema, se nije mnogo razlikovala u grupama ispitanika. Najmanje vrednosti su dobijene kod pacijenata sa diskinezijama, sa tendencijom smanjenja amplitude u odnosu na KG, što je u skladu sa ranijim istraživanjima (Bagnato i sar., 2006). Postoje istraživanja kod kojih je MEP bio blago povećan ili nepromenjena u grupi pacijenata sa novonastalom PB koji nisu lečeni, što može biti odraz dizinhibicije celokupnog KS sistema, sve do spinalnog nivoa (Shimamoto i sar., 1996). U manjem broju slučajeva zabeležen je pad amplitude MEPa kod pacijenata kod kojih je bolest duže trajala (Bagnato i sar., 2006, Cantello i sar., 2007). Iz tog razloga neki autori su pokušali da naprave algoritam odnosa MP i MEP u zavisnosti od stepena VMK. Tako je pokazana korelacija između nivoa MP (niži prag) i povećanja amplitude u miru, odnosno, između većih vrednosti MP i mogućeg smanjenja i/ili veličine MEPa tokom VMK (Kandler i sar., 1990, Valls-Sole i sar., 1994, Lou i sar., 2003, Tremblay i Tremblay, 2002). Na tom primeru se može zaključiti da postoji dinamičan proces stalne regulacije stepena ekscitabilnosti motornih krugova.

Kriva regrutacije

Kriva regrutacije nije mnogo ispitivana kod obolelih od PD. Prema definiciji, ona predstavlja dinamičnu ravnotežu inhibitornih i ekscitatornih mehanizama i odnosa njihovih veza (Devanne i sar., 1997, Hallett i sar., 1999). Sve grupe naših ispitanika su pokazale sličan način generisanja krive koji je bio direktno zavistan od intenziteta stimulacije. Veći nagib krive, veća regrutacija, odnosno, veći stepen ekscitabilnosti, je registrovan na nižim intenzitetima stimulacije. Kod zdravih ispitanika manji porast stimulacije dovodi do većeg stepena regrutacije motornih jedinica što ukazuje na veću ekscitabilnost. Sličan trend pokazuju pacijenti sa novonastalom PB i DKPB. Na većim stimulacijama porast MEP je postepeniji, tako da nivoi od 130% mogu predstavljati „prelomnu tačku“ za poremećaj

regulatornih mehanizama facilitacije. Maksimalna stimulacija od 150%, dovodi do blagog porasta ili formiranja „platoa“ u KG čime se indirektno pokazuje stepen prevage inhibitornih sistema. Ovakav trend se dobija i u grupi DKPB i pacijenata sa diskinezijama, što može biti posledica reparatornih mehanizama primenjene antiparkinsone terapije. Ovako formirana sigmoidna kriva, najverovatnije objektivizira zaštitu sistema od preterane reakcije. Dobijena statistička značajnost između KG i nelečenih pacijenata sa novonastalom PB na 130% i 150% intenziteta stimulacije pre PAS protokola, može predstavljati ranu elektrofiziološki disfunkciju u smislu veće inhibicije kod ovih pacijenata, koja je nezavisna od antiparkinsone terapije i zahteva dalja istraživanja. Na nivou MP, razlika se registruje između DKPB i pacijenata sa diskinezijama, što implicira manji stepen nadražljivosti, ali mogući i uticaj lečenja. Na 120% stimulacije-test stimulus, dobija se razlika između KG i grupe sa diskinezijama, koja je još izraženija na 130%, što implicira prevagu inhibitornih mehanizma u grupi pacijenata sa diskinezijama. Na intenzitetima stimulacije od 150%, smanjuje se ekscitabilnost u grupi pacijenata sa diskinezijama u odnosu na ostale ispitanike, čime ova razlika postaje još evidentija. Definitivno, sve grupe ispitanika imaju niže vrednosti amplitude MEPA na većoj stimulaciji, čime dodatno podupire pretpostavka održanja stabilnog sistema. Interesantno je da je postupniji porast nagiba krive u grupi sa diskinezijama, što opet ukazuje na protektivne mehanizme koji mogu biti posledica ne samo lečenja, već i l-dopa indukovanih diskinezija.

Ranija istraživanja (Valls-Sole i sar., 1994) su u grupi pacijenata sa DKPB koji su bili na terapiji, dobili veći stepen ekscitabilnosti u odnosu na zdrave ispitanike, što delimično odstupa od našeg ispitivanja i što se poklapa sa jednokratnim i parenteralnim davanjem dektroamfetamin u grupi zdravih ispitanika (Boroojerdija i sar., 2001). Nedavno je Kojovic sa saradnicima (2012) pronašla nepromenjen nagib krive u grupi pacijenata sa novonastalom PB, što je u suprotnosti sa našim rezultatima, gde je pokazana smanjena ekscitabilnost na većim stimulacijama (preko 120%). Ova razlika se može objasniti time da su pacijenti u njihovoj studiji testirani u ranijoj fazi bolesti.

Takođe, u našem ispitivanju nije pokazano postojanje korelacije između krive regrutacije i stadijuma bolesti, što je različito u odnosu na nedavne radove (Kojović i sar., 2012).

Voljna mišićna kontrakcija, MEP i PT

Grupa zdravih ispitanika dobro gradira stepene VMK, što se odnosi i na grupu pacijenata sa novonastalom PB, posebno na blagim i srednjim nivoima. Obzirom da gradacija kontrakcije podrazumeva aktivnu procenu snage na sva tri nivoa, moguće je da postoji efekat kratkotrajnog motornog učenja. Manji stepen VMK imaju pacijenti sa diskinezijama i DKPB, što je razlog postojanja razlike na nivou grupa. Iako pacijenti sa diskinezijama imaju slabija postignuća na svim nivoima VMK, oni preciznije nivelišu kontrakcije, što se možda može objasniti boljom motivacijom i željom da suprimiraju nevoljne pokrete. Interesantno je da MEP, kao mera ekscitabilnosti, ne raste sukcesivno sa stepenom VMK. Sve grupe ispitanika, posebno KG, a manje grupa sa novonastalom PB, pokazuju veći porast na blagim i srednjim nivoima kontrakcije, bez signifikantnosti na jakim VMK. U grupi pacijenata sa DKPB postoji manji porast MEPa na većim jačinama kontrakcije, verovatno usled zasićenja antiparkinsonim tretmanom. Pacijenti sa diskinezijama pokazuju porast ekscitabilnosti slično grupi zdravih ispitanika, posebno na većim VMK, što može biti efekat dizinhibicije, odnosno L - dopa indukovanih diskinezija.

Predhodne studije rađene kod zdravih ispitanika (Devanne i sar., 1997) su pokazale značajno povećanje MEP uslovljeno predhodnom VMK, što se delimično poklapa sa rezultatima ovog istraživanja. Prethodne studije, rađene kod lečenih pacijenata sa PB, su utvrdile manji porast ekscitabilnosti za mišiće ruku (Valls-Sole i sar., 1994), odnosno, mišiće nogu (Tremblay i Tremblay, 2002). Ova razlika se može objasniti postojanjem metodoloških razlika, merenjem mišićnih potencijala na različitim efektorima (Tremblay i Tremblay 2002), odnosno, primenom različitih načina objektivizacije veličine amplitude MEPa (Valls-Sole i sar., 1994).

Period tišine se sa jačinom kontrakcije smanjuje u svim grupama. U KG PT se nesignifikantno smanjuje sa povećanjem VMK, što se slično dešava kod pacijenata sa DKPB kao stabilizatorski efekat lečenja. Na svim nivoima VMK dolazi do većeg, ali statistički neznačajnog smanjenja PT u grupi pacijenata sa novonastalom PB, što indirektno ukazuje na narušene inhibitorne mehanizme. Slično se ponašaju i pacijenti sa diskinezijama kod kojih je veće skraćanje PT. To je verovatna posledica narušenih inhibitornih kapaciteta, postojanja diskinezija i dužeg lečenja. Jačina kontrakcije skraćuje PT, što se poklapa sa rezultatima studija koji koriste niže intenzitete stimulacije (manje od 120%MP), odnosno, na grupu pacijenata sa DKPB koji su bez terapije (Cantello i sar., 1992, Wilson i sar., 1993, Mathis i sar., 1998, Filipović i sar., 2008). Slični rezultati u grupi pacijenata sa DKPB koji su bez terapije su dobijeni i kod drugih autora (Filipović i sar., 2008). Period tišine odražava aktivaciju kortikalnih GABA-ergičkih inhibitornih interneurona grupe B (Fuhr i sar., 1991, Siebner i sar., 1998, Tergau i sar., 1999, Werhahn i sar., 1999). PT se skraćuje kod lečenih pacijenata sa PB (Cantello i sar., 1991, Nakashima i sar., 1995, Wu i sar., 2007), kod lečenih pacijenata koji su bez terapije (Priori i sar., 1994, Wu i sar., 2007), odnosno kod pacijenata sa novonastalom PB (Cantello i sar., 2007, Kojović i sar., 2012), što se u stepenu značajnosti, razlikuje od rezultata našeg ispitivanja. Naime, u pomenutim ispitivanjima autori su se koristili veće intenzitete TMS stimulacije (preko 130% MP). Istraživači koji su koristili niže intenzitete stimulacije (ispod 130%MP), su dobili rezultate slične našim, kod zdravih ispitanika i lečenih pacijenata sa PB (Valls-Sole i sar., 1994), odnosno, lečenih pacijenata sa DKPB koji su bez terapije (Ridding i sar., 1995, Siebner i sar., 1999, Perretti i sar., 2011). Takođe, Kojović (2012) nalazi na intenzitetima od 120% značajno produženje PT u grupi nelečenih pacijenata sa novonastalom PB na aficiranoj strani, što se razlikuje od ovog ispitivanja, dok za manje zahvaćenu stranu dobijaju normalne rezultate. U svakom slučaju, tu pretpostavku treba dalje istražiti.

Kratka intrakortikalna inhibicija i intrakortikalna facilitacija

Evidentno je da zdravi ispitanici i lečeni pacijenti u grupi sa DKPB, imaju veću inhibiciju u odnosu na ostale dve grupe ispitanika. Pacijenti sa novonastalom PB i pacijenti sa diskinezijama imaju narušen kortikalni plasticitet, uslovljen većim stepenom kratke

intrakortikalne inhibicije. Moguće hipotetičko objašnjenje bi bilo, da lečenje stabilizuje inhibiciju kod DKPB u odnosu na pacijente sa novonastalom PB, dok se grupa pacijenata sa diskinezijama uključuje druge patofiziološke mehanizme koji se superponiraju na terapijsku modulaciju plasticiteta. Kratka intrakortikalna inhibicija je, na kortikalnom nivou, za razliku od PT, posredovana GABA-ergičkim interneuronima tipa A (Fisher i sar., 2002, Ziemann i sar., 1996a). Smanjena intrakortikalna inhibicija je pronađena kod lečenih pacijenata koji su bez terapije (Ridding i sar., 1995), kao i kod pacijenata sa novonastalom PB (Pierantozzi i sar., 2001, Strafella i sar., 2000, Kojović i sar., 2012), što je u skladu sa našim ispitivanjem. Još uvek nije jasno dovoljno jasno, da li je u pitanju gubitak kratke intrakortikalne inhibicije, *per se*, ili se radi o drugačijem nivou obrade ulazno-izlaznih informacija i narušenom sensorimotornom procesuiranju (MacKinnon i sar., 2005). Suprotno od naših saznanja, grupa Kojović (2012), dokazuje da je na više zahvaćenoj strani (UPDRS III), manji stepen kratke intrakortikalne inhibicije, što povezuje klinički stadijum i stepen fiziološke disfunkcije. Time se taj parametar može koristiti kao prediktor u ranim fazama bolesti, što je predmet daljeg istraživanja.

Stepen intrakortikalne facilitacije se značajno ne razlikuje između ispitivanih grupa. IKF nije mnogo istraživana u PB, posebno ne kod pacijenata sa novonastalom PB. Pacijenti sa diskinezijama pokazuju manji stepen facilitacije (Ziemann i sar., 1996). Nekoliko studija ukazuju na smanjenje IKF kod PB (Bares i sar., 2003, Dauper i sar., 2002, Vacherot i sar., 2010a, b). Međutim, ispitivani pacijenti su bili snimani u periodu bez antiparkinsone terapije (Bares i sar., 2003), odnosno ispitivani efektor su bili mišići nogu (Vacherot i sar., 2010a, b). Lefaucheur je sa saradnicima (2004) našao manje vrednosti IKF u grupi pacijenata sa novonastalom PB, ali se validnost ovog istraživanja umanjuje zbog odsustva komparacije sa kontrolnom grupom zdravih ispitanika. Kojović je sa saradnicima (2012) pokazala nepostojanje razlike u ovom parametru između zdravih ispitanika i pacijenata sa novonastalom PB. Moguće je da kortikalne veze koji su generatori IKF, nisu aficirani niti u grupi novonastalih pacijenata, odnosno lečenih pacijenata sa PB, Nedostatak indukovane facilitacije i kliničkih karakteristika bolesti, dodatno podupiru ovu pretpostavku.

UTICAJ PAS PROTOKOLA NA KORTIKALNU EKSCITABILNOST

MEP

Protokol uparene asocijativne stimulacije (PAS) predstavlja kombinaciju periferne električne i TMS stimulacije, Prvi put je definisan od strane Markrama i saradnika (1997) u cilju ispitivanja asocijativne plastičnosti kod životinja. Postoje jasni dokazi da su PAS - indukovane promene ekscitabilnosti humanog korteksa, na ćelijskom nivou, zasnovane na principima Hebb -ovog mehanizama dugoročne potencijacije (LTP) i dugotrajne depresije (LTD) (Stefan i sar., 2000, 2002, Wolters i sar., 2003). Ključna uloga u ovom procesu pripada aktivaciji NMDA receptora i glutamatergičkoj neurotransmisiji (Stefan i sar., 2002, Wolters i sar., 2003).

U ovoj studiji, rezultati dobijeni u grupi zdravih ispitanika su bili u skladu sa rezultatima prethodnih studija koje su pokazale da facilitatorni PAS 25 protokol dovodi do povećanja kortikalne ekscitabilnosti u trajanju od najmanje 1 sata (Stefan i sar., 2000). Nasuprot tome, sve tri grupe pacijenata su pokazale jasan nedostatak porasta LTP-„like“ plastičnosti indukovane PAS protokolom. Naime, efekat PASa nije u potpunosti izostao, već je bio minimalno prisutan u grupama pacijenata. Takođe, nije uočena razlika između grupe pacijenata sa novonastalom PB i lečenih pacijenata u grupi sa DKPB i pacijenata sa diskinezijama. Pacijenti sa diskinezijama imaju manje vrednosti MEPa u odnosu na ostale grupe ispitanika. Prolazno smanjenje vrednosti MEPa, neposredno nakon protokola, možda predstavlja odraz zaštite od preterane aktivnosti i prevage fizioloških mehanizama koji ubrzo dovode do povećana ekscitabilnosti, naročito u grupi zdravih ispitanika. Smanjenje LTP - plasticiteta kod pacijenata sa PB predhodno je prikazano u studiji koja je slična ovoj (Morgante i sar., 2006, Ueki i sar., 2006), kod predhodno lečenih pacijenata koji su bez terapije, kod pacijenata sa novonastalom PB (Kojović i sar., 2012), kao i u studiji baziranoj na primeni „theta burst“ stimulacije kod pacijenata sa PB koji imaju diskinezije (Kishore i sar., 2011, Suppa i sar., 2011). Postoje autori (Bagnato i sar., 2006, Zamir i sar., 2012) koji su pokazali povećanje PAS indukovane ekscitabilnosti kod pacijenata sa PB koji su bez terapije odnosu na grupu zdravih kontrola. Moguće je da različitost u stepenu

ekscitabilnosti može biti posledica različito regrutovanih pacijenata (Bologna i sar., 2012). Treba napomenuti da su ovi autori koristili takozvani „dugi“ PAS protokol za razliku od druge dve objavljene studije, gde su autori koristili takozvani „kratki“ PAS protokol. U „dugom“ PAS protokolu 90 uparenih stimulusa se šalje na svakih 20 sekundi, dok se u „kratkom“ protokolu upareni stimulusi šalju na svakih 5 sekundi (Ueki i sar., 2006, ova studija) ili svakih 10 sekundi (Morgante i sar., 2006). Ukupan broj parova je bio 180 (Morgante i sar., 2006, ova studija), odnosno, 240 uparenih stimulusa (Ueki i sar., 2006). Kod zdravih osoba je pokazano da kratki PAS protokol indukuje znatno veću facilitaciju od primene dugog protokola (Sale i sar., 2007). To se može objasniti mogućim većim stepenom osetljivosti mehanizama na kojima se zasniva PAS efekat u odnosu na frekvenciju primenjenih stimulusa. Veća frekvencija uparene stimulacije, najverovatnije dovodi do većeg odgovora u grupi zdravih ispitanika. Na osnovu toga, moguće je da kod PB motorni sistem nije dovoljno izbalansiran da korelira sa zahtevima „kratkog“ PAS protokola što uslovljava izostanak, odnosno, postojanje slabog efekta. Paradoksalno, iako kontrolni mehanizmi kod PB funkcionišu na nižim nivoima, primena „dugog“ PAS protokola dovodi do veće facilitacije nego u grupi zdravih ispitanika (Bagnato i sar., 2006). Možda se ovo može objasniti kompenzatornom hiperaktivacijom motornih kortikalnih regiona koji su odgovorni za obavljanje jednostavnih motornih radnji (Grafton, 2004). Ovakvo relativno povećanje aktivnosti može usloviti prevremeno iscrpljivanje centara kontrole, u čijoj osnovi, verovatno, leži poremećaj viših nivoa kontrole, čime ova hipoteza, svakako, zaslužuje dalje istraživanje.

Objašnjenje poremećaja plasticiteta kod pacijenata sa PB se dodatno komplikuje upotrebom različitih LTP protokola. Primena intermitentne TMS stimulacije (iTBS) dovodi do smanjenja nivoa ekscitabilnosti kod pacijenata sa PB koji su bez terapije (Suppa i sar., 2011), odnosno kod pacijanata sa novonastalom PB (Kishore i sar., 2012a). Međutim, drugi autori nisu dobili razliku u MEP kod bolesnika sa PB bez terapije u odnosu na zdrave ispitanike (Zamir i sar., 2012, Kishore i sar., 2012b). PAS i TBS izazivaju različite oblike LTP plasticiteta. PAS se zasniva na kombinaciji stimulacije senzitivnih aferentnih vlakana i kortikalne stimulacije definisane vremenskom komponentom, što predstavlja vid

heterosinaptičke plastičnosti. Nasuprot tome, TBS indukovani plasticitet se zasniva na visokofrekventnoj stimulaciji motornog korteksa i kao takav predstavlja vid homosinaptičke forme plasticiteta. Moguće je da su opisani tipovi plasticiteta različito modifikovani kod pacijenata sa PB koji su na dugotrajnijoj dopaminergičkoj stimulaciji. Takođe, pretpostavlja se da je TBS indukovani plasticitet smanjen na početku bolesti (Kishore i sar., 2012a), sa tendencijom oporavka nakon dugotrajnog dopaminečkog lečenja (Zamir i sar., 2012).

Deficit LTP – sličnog plasticiteta uslovljene PAS protokolom u grupama pacijenata može predstavljati rani znak bolesti, tako da nedostatak porasta MEPA u korelaciji sa kliničkim karakteristikama bolesti, samo potvrđuje pretpostavku da postojeći deficit može biti parametar subkliničke faze bolesti.

Kriva regrutacije

Rezultati ove studije pokazuju povećanje ekscitabilnosti koji koreliraju sa porastom intenziteta stimulacije u ispitivanim grupama. Ukoliko kao *zajednički imenitelj koristimo intenzitet stimulacije*, onda se, pojedinačno u svakoj grupi ispitanika, uočava postupno povećanje ekscitabilnosti koje je naročito pravilno u grupama zdravih ispitanika i pacijenata sa DKPB. Ostale dve grupe, pacijenti sa novonastalom PB i grupa sa diskinezijama, pokazuju veće oscilacije, posebno na većim nivoima stimulacije (150%).

Ukoliko kao *zajednički imenitelj analiziramo uticaj PAS protokola*, u grupama DKPB i pacijenata sa diskinezijama, dobija se nesiguran porast ekscitabilnosti. Moguće je da PAS ima efekat stabilizacije, posebno ukoliko se posmatraju vrednosti neposredno nakon procedure. Ekscitatorni efekat u T0 vremenu pokazuje postepenu normalizaciju vrednosti za niže intenzitete stimulacije, dok se porast vrednosti parametra posebno izdvaja na 150% i to u grupama zdravih ispitanika i pacijenata sa DKPB. Druge dve grupe, zbog faktora terapije kao stabilizatora i oscilirajućeg efekta diskinezija, pokazuju niža postignuća, čime se, sistem, verovatno štiti od kolapsa.

Sumirano, može se zaključiti da na baznom nivou u svim grupama postoji razlika na vrednostima bazične ekscitabilnosti i test stimulusa koja se održava na istom nivou neposredno nakon PASa i na 130% stimulacije, 30 minuta nakon protokola. Time se koriguje stepen ekscitabilnosti na višem nivou, čime definitivno, vrednosti stimulacije između test stimulusa – 120% i 130% stimulacije, predstavljaju „prostor“ koji diferencira grupe ispitanika i mogući elektrofiziološki supstrat dizinhibicije.

Kriva regrutacije motornih jedinica u zavisnosti od intenziteta stimulacije ili ulazno/izlazna krivulja, odražava dinamičku ravnotežu facilitatornih i inhibitornih komponenti KS motornog sistema (Devanne i sar., 1997, Hallett i sar., 1999). Kao što je već pomenuto, ona nije mnogo ispitivana u PB, Valls – Sole je sa saradnicima (1994) registrovao povećanje nagiba krive i veće ekscitabilnosti kod lečenih pacijenata sa PB koji su sa terapijom u odnosu na zdrave kontrole. Isti istraživači su u grupama pacijenata sa novonastalom PB i pacijenata sa DKPB koji su bez terapije, dokazali smanjenje nagiba krive na intenzitetima stimulacije iznad nivoa test stimulusa. Ovakav nalaz sugerise smanjenje facilitatornih kapaciteta kortikospinalnog motornog izlaza u PB koji je, verovatno, uslovljen smanjenim kapacitetom regrutacije većih motornih jedinica (Devanne i sar., 1997). Obzirom na nepostojanje razlike između dve grupe pacijenata, nalaz se može tumačiti kao rana karakteristika bolesti na koju bitno ne utiče dužina dopaminergičnog tretmana. Možda su ovakvi rezultati posledica drugačijeg metodološkog pristupa, jer je procenjivana površina potencijala, a ne veličina amplitude merena od vrha do vrha. Različiti rezultati koji su dobijeni se mogu objasniti time, da su obe grupe pacijenata ispitivane sa terapijom, za razliku od ove studije, gde su ispitivani i nelečeni pacijenti sa novonastalom PB. U pomenutim stadijumima se smanjuje facilitatorni kapacitet i balansira kortikospinalni izlazni signal akutnom primenom dopaminergika.

U našem ispitivanju nije pokazana korelacija između kliničkih parametara i amplitude MEP na različitim nivoima TMS stimulacije u zavisnosti od primenjenog PAS protokola (bazni nivo, neposredno i 30 minuta nakon protokola). Bilo bi zanimljivo ispitati da li dopaminergički tretman indukuje promene nagiba krive regrutacije kod pacijenata sa

PB koji mogu da koreliraju sa kliničkom simptomatologijom koja se popravlja primenom lekova.

Voljna mišićna kontrakcija, MEP i PT

Ukoliko se jačina prekontrakcije definiše kao prosta motorna radnja, onda se na simplifikovanom primeru može analizirati efekat kratkoročnog učenja i efekat primenjene neuromodulatorne procedure. U T_b i T₀ vremenu zdravi ispitanici, bolje gradiraju snagu, dok 30 minuta nakon procedure pokazuju manja postignuća na jakim nivoima prekontrakcije. To se možda može objasniti efektom vežbanja ili stabilizacije uslovljene PASom. Ostale grupe pacijenata, bolje gradiraju nivoe kontrakcije neposredno i 30 minuta nakon PAS protokola, što može biti odraz potencijalnog tretmana pomenute metode. To se posebno odnosi za niže nivoe prekontrakcije, te je moguće da PAS stabilizuje dizinhibiciju i utiče na bolje izvršenje zadatka. Grupa pacijenata sa novonastalom PB ima niži nivo ekscitabilnosti i selektivnosti zadatka, ali slično se odnosi i na grupu sa diskinezijama, dok je efekat PAS manji u grupi sa DKPB koji imaju slična postignuća na baznom nivou.

U ovoj studiji, prosečno povećanje MEPa u odnosu na referentne vrednosti u kontrolnoj grupi je bilo u korelaciji sa već objavljenim rezultatima na grupi zdravih ispitanika (Devanne i sar., 1997). Međutim, efekat facilitatornog PAS protokola na porast ekscitabilnosti u pr edhodno voljno kontrahovanom mišiću, nisu puno ispitivani ni kod zdravih ispitanika niti u PD. Iako je u ovom istraživanju pokazano postojanje smanjenja amplitude MEP u grupama ispitanika u odnosu na KG, nije dokazana statistički značajna razlika što je u skladu sa dosadašnjim rezultatima. U grupi zdravih ispitanika zapaženo je smanjenje MEPa na većim nivoima VMK neposredno i 30 minuta nakon protokola. Možda je ovo zaštitni mehanizam sistema i na neki način podleže hipotezi o odnosu veličine MP i veličine MEPa uslovljenje VMK koja je opisana od strane drugih autora (Kandler i sar., 1990, Valls-Sole i sar., 1994, Lou i sar., 2003, Tremblay i Tremblay, 2002). U grupama sa novonastalom PB i DKPB, na srednjim nivoima kontrakcije, primećen je porast ekscitabilnosti u oba vremena, što pokazuje drugačije modulisan plasticitet koji se razlikuje od ponašanja zdravih ispitanika. Grupa sa diskinezijama ima manji MEP na nižim nivoima

kontrakcije sa globalnim poboljšanjem 30 minuta nakon PAS protokola. Možda je kratkoročno učenje uticalo na poboljšanje rezultata, ili je jednostavno, PAS protokol, *per se*, neki vid stabilizacije sistema. Rezultati ove studije ukazuju na postepeno i linearno povećanje amplitude, kao i odsustvo značajne razlike između ispitivanih grupa, čime je facilitatorni efekat PASa-a na kortikalne veze motornih regiona povezanih sa stepenom VMK, nepotpun i delimično umanjen.

Prema definiciji, PT predstavlja period inhibicije i prestanak EMG aktivnosti u predhodno voljno kontrahovanom mišiću nakon primenjene TMS stimulacije (Fuhr i sar., 1991). Generator ove inhibicije dominantno pripada kortikalno lokalizovanim interneuronima, dok je u početnim intervalima (60 ms) mesto njegove geneze lokalizovano na spinalni nivo (Cracco i sar., 1989, Fuhr i sar., 1991, Tergau i sar., 1999). U ovoj studiji vrednosti PT se ne razlikuje značajno između KG i pacijenata. Stepem korelacije jačine kontrakcije i dužine PT je bio isti, ali na baznom nivou PT je bio kraćeg trajanja u grupi pacijenata sa diskinezijama. Treba napomenuti da je PT blago produžen u grupi pacijenata sa novonastalom PB i to na blagim nivoima prekontrakcije. Na baznom nivou, promena ovog parametra je slična u svim grupama, dok se se prilikom jake VMK registruje značajno smanjenje PT i manja inhibicija, u grupi pacijenata sa diskinezijama. Neposredno nakon PASa, na slabijim VMK, grupe pokazuju sličan obrazac ponašanja: jaka VMK dovodi do skraćanja u grupama sa novonastalom PB i pacijenata sa diskinezijama, odnosno, produženja PT u grupi DKPB, što se može objasniti povoljnim uticajem terapije. U grupama zdravih ispitanika i pacijenata sa novonastalom PB, 30 minuta nakon PASa, PT se vraća se na slične vrednosti kao na baznom nivou, što je slično grupi pacijenata sa diskinezijama u T0 vremenu. Zdravi ispitanici ne pokazuju pozitivan stepen korelacije sa jačinom VMK. Takođe, rezultati ovog istraživanja ukazuju na postojanje normalnih vrednosti PT kod pacijenata sa novonastalom PB. PT se uglavnom produžava nakon facilitatornog PAS protokola (Quartarone i sar., 2003, Bagnato i sar., 2006, Morgante i sar., 2006, Prodaja i sar., 2007, Cirillo i sar., 2009, Di Lazzaro i sar., 2011, 2008). Međutim, u ovoj studiji trajanje PT je nepromenjeno nakon PAS čak i u grupi zdravih ispitanika. Sličan nedostatak PAS efekta na trajanje PT je nedavno objavljeno u grupi zdravih ispitanika (Di

Lazzaro i sar., 2011, Kojovic i sar., 2012). Ova odstupanja mogu biti posledica različitog nivoa VMK, posebno na slabim nivoima (od 10 do 15 % VMK). Ali, u našoj, kao i u studiji Di Lazzara (2011), korišćeni su veći nivoi VMK (od 30 do 80 % u našoj studiji), odnosno 50%VMK u studiji Di Lazzara. Moguće je da veći nivoi VMK poništavaju efekat PASa i time dodatno štite sistem od preterane reakcije. PAS je takođe uticao na PT u grupama bolesnika, što je slično podacima kod lečenih pacijenata sa PB koji su trenutno bez terapije (Bagnato i sar., 2006, Morgante i sar., 2006). Postojanje takvog odnosa kod lečenih bolesnika koji su bez terapije, je već prikazan od strane Filipovića i saradnika (2010). U našem istraživanju, po prvi put do sada da pacijenti sa novonastalom PB koji još uvek nisu lečeni antiparkinsonom terapijom, imaju sličan obrazac skraćenja PT u zavisnosti od VMK, koji je nezavisan od PAS procedure, čime se zaključuje da izostaje njegov efekat na modulaciju plasticiteta.

Kratka intrakortikalna inhibicija i intrakortikalna facilitacija

Kratka intrakortikalna inhibicija označava stepen inhibicije koji se generiše uparenom TMS stimulacijom kada je ISI interval između subpragovnog i suprapragovnog stimulusa u intervalu od 1 do 6 ms (Kujirai i sar., 1993). Za razliku od PT, u osnovi ovog fenomena se nalaze GABA - ergični kortikalni mehanizmi koji su posredovani GABA - A receptorskom subpopulacijom (Ziemann i sar., 1996a, Fisher i sar., 2002).

Zdravi ispitanici imaju dobar stepen intrakortikalne inhibicije, što je i dokazano ovim ispitivanjem u odnosu na ostale grupe pacijenata sa PB. Interesantno je da je manji stepen inhibicije prisutan u grupama sa novonastalom PB i pacijenata sa diskinezijama u odnosu na pacijente sa DKPB. Moguće objašnjenje se zasniva na pretpostavci, da dugotrajna terapija reguliše dizinhibiciju i smanjenje inhibicije kod pacijenata sa PB. Takođe je moguće da pacijenti sa diskinezijama imaju već drugačije modulisan kortikalni plasticitet, što dodatno umanjuje stepen inhibicije.

Oštećenje inhibitornih mehanizama je registrovana kod pacijenata sa PB u poređenju sa zdravim ispitanicima (Lefaucheur, 2005, Berardelli i sar., 2008). Različiti

autori (Ridding i sar., 1995, Strafella i sar., 2000, Pierantozzi i sar., 2001) su pokazali da je kratka intrakortikalna inhibicija redukovana kod lečenih pacijenata sa PB pacijenata koji su ispitivani bez terapije i koji nisu imali nevoljne pokrete kao rezultat neželjenog dejstva L – dope. To znači da su inhibitorne kortikalne mreže GABA-ergičkog sistema A podtipa, rano oštećene u PB. Time se dodatno podržava pretpostavka nepostojanja bilo kakve povezanosti intrakortikalne inhibicije i kliničkih karakteristika bolesti koji su objektivizirani dužinom trajanja i težinom bolesti (UPDRS skor i skala Hoehn-a i Yahr-a). Rezultati našeg ispitivanja su pokazali da rana dijagnostika smanjenja kratke intrakortikalne inhibicije može biti mera predikcije za ranu dijagnozu PB.

Intrakortikalna facilitacija označava povećanje amplitude MEPA primenom uparene TMS stimulacije, kada je ISI između subpragovnog, uslovnog i suprapragovnog, test stimulusa od 8 do 30 ms (Kujirai i sar., 1993). Smatra se da je osnova ovog fenomena zasnovana na aktivaciji interneuronskih populacija koji su odgovorni i za generisanje kratke intrakortikalne inhibicije. IKF nije mnogo ispitivana u PB, a naročito ne u grupama pacijenata sa novonastalom PB. Efekat PASa na IKF izostaje u grupama ispitanika. Naime, registruje se porast MEPA blagog stepena u svim grupama, izuzev u grupi sa novonastalom PB, što indirektno, može biti znak veće inhibicije na početku bolesti. Međutim, postojanje značajnosti samo determiniše razliku između KG i pacijenata sa diskinezijama u T30 vremenu, što još jednom izdvaja ovu grupu pacijenata u posebnu grupu, najverovatnije zbog postojanja nevoljnih pokreta. Nedostatak bilo kakve povezanosti između nivoa IKF indukovnog porasta MEPA i kliničkih karakteristika merenih trajanjem bolesti i težinom simptomatologije (UPDRS i skala Hoehn-a i Yahr-a) dodatno podupire ovaj zaključak. Druga studija koja koristi sličnu paradigmu (Di Lazzaro sar., 2011) je pokazala jasan, ali statistički nedovoljno značajan pad IKF u grupi zdravih ispitanika (manji porast MEPA u odnosu na bazne vrednosti). Ti rezultati se bitno ne razlikuju od rezultata KG u ovom istraživanju.

PLASTIČNOST – INTERAKCIJE KORTIKALNE RAZDRAŽLJIVOSTI

U ovoj studiji nije pokazano postojanje povećanja stepena ekscitabilnosti kao posledice primenjenog PAS 25 pr otokola. Nedostatak PAS efekta na vrednosti MP i aktivnog MP je već opisana u nekoliko studija na zdravim ispitanicima (Bagnato i sar., Morgante i sar., 2006, Sale i sar., 2007, Quartarone i sar., 2008, Cirillo i sar., 2009, Russmann i sar., 2009, Di Lazzaro i sar., 2011) i pacijenata sa PB (Bagnato i sar., 2006, Morgante i sar., 2006).

Stepen osnovnog nivoa podražljivosti motornog korteksa i PAS protokola nije bitno uticala na mehanizme LTP plasticiteta. Potrebno je napomenuti obrnutu proporcionalnost efekta PAS protokola na vrednosti baznog nivoa MEP – veća vrednost, niža ekscitabilnost nakon procedure, što je homeostatski odgovor zasnovan na zakonima početnih vrednosti efekta (Wilder, 1957). On je bio najizraženiji u grupi pacijenata sa novonastalom PB, verovatno zbog smanjenog, ako ne i odsutnog kapaciteta motorne kore za povećanje aktivacije, kao što je pokazano na studijama funkcionalnog neuroimidžinga (Buhmann i sar., 2003).

Efekat PAS na nagib krive regrutacije kod pacijente sa PB nije mnogo ispitan. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da, slično kao i kod zdravih ispitanika, izostaje PAS facilitatorni efekat kod pacijenata sa PB koji su bez terapije, nezavisno da li su ili ne predhodno lečeni. Međutim, postojeće studije pokazuju kontroverzne rezultate. Naime, neki autori (Russmann i sar., 2009) su utvrdili povećanje nagiba krive nakon PAS procedure. Iste godine, Cirillo sa saradnicima, nije potvrdio ovu pretpostavku. Tačka prekida u nivoima stimulacije za različite grupe ispitanika je 120 do 130% , što znači da pacijenti imaju manji porast MEPa, što je odraz dizinhibicije.

U našoj studiji se PT nije značajno menjao nakon PAS protokola. Produženje trajanja PT nakon facilitatornog PAS protokola je opisano u nekoliko studija (Quartarone i sar., 2003, 2008, Bagnato i sar., 2006, Morgante i sar., 2006, Sale i sar., 2007, Cirillo i sar., 2009). Skorije studije (Di Lazzaro i sar., 2011), takođe uočavaju nedostatak PAS uticaja na

trajanje PT kod zdravih ispitanika. Ova razlika može biti posledica različitog nivoa VMK. Naime, u svim studijama gde je utvrđen PAS značajan efekat na PT, ispitanici su vršili slabe kontrakcije, 10-15% MVK (Quartarone i sar., 2003, 2008, Bagnato i sar., 2006, Morgante i sar., 2006, Sale i sar., 2007, Cirillo i sar., 2009). Moguće je da veći stepen kontrakcije uslovljava smanjenje PAS indukovane ekscitacije, čime se potenciraju inhibicioni efekti koji se registrovani na nižim jačinama kontrakcije. Najverovatnije je da su ove interakcije rano oštećene u PB.

Kod zdravih ispitanika stepen voljne mišićne kontrakcije je bolje gradiran i utiče na vrednosti PT i zavisi od PAS. Takođe, treba pomenuti i efekat kratkoročnog motornog učenja kako dodatni stepen facilitacije i povećanja ekscitabilnosti. Kod ispitanika sa PB koji su bez terapije, izostaje efekat PAS bez obzira na stepen VMK (slaba kontrakcija u Bagnato i sar., 2006 i Morgante i sar., 2006, jaka kontrakcija u ovoj studiji). Prethodne studije ukazuju na nedostatak PAS efekta na trajanje PT kod lečenih pacijenata sa PB (Bagnato i sar., 2006, Morgante i sar., 2006), dok su rezultati ove studije prvi put ukazali na postojanje sličnih korelacija kod pacijenata sa novonastalom PB.

Studije različitih istraživača (Stefan i sar., 2002, Quartarone i sar., 2003, Rosenkranz i Rothwell, 2006; Russmann i sar., 2009, Di Lazzaro i sar., 2011) koje su procenjivale efekat PAS protokola na SICI kod zdravih ispitanika, nisu pokazale konzistentan uticaj. Rezultati ove studije, prvi put pokazuju, da postoje slični efekti kod PD pacijenata, bez obzira da li su nelečeni ili lečeni. Nedavno su Ziemann i Siebner (2008) i Siebner (2010) razvili takozvanu „antigating“ teoriju koja objašnjava da stepen odgovora na PAS proceduru zavisi od nivoa osnovnog stepena intrakortikalne inhibicije ili facilitacije. Ovi autori su zasnovali svoju teoriju na podacima vezanim za eksperimente na zdravim ispitanicima gde su primenjivali akutne promene intrakortikalne inhibicije ili facilitacije izazvane spoljašnjim faktorima. Međutim, naši rezultati se ponašaju suprotno od očekivane teorije. Naime, smanjenje intrakortikalne inhibicije uz skoro nepromenjenje vrednosti IKF, što se dobilo u grupama pacijenata, trebalo bi usloviti veći efekat PAS facilitatornog protokola. Međutim, pacijenti su pokazali nizak ili odsutan PAS učinak bez jasne korelacije promene vrednosti kratke intrakortikalne facilitacije na početku studije i nakon PAS procedure. Međutim, kod PB je definitivno smanjena intrakortikalna

inhibicija što je trajno stanje uslovljeno progresivnim degenerativnim promenama, Moguće je da se „antigaiting“ mehanizmi ne mogu, bez nekakve modulirajuće paradigme, koristiti za analizu hroničnih patoloških stanja. S druge strane, ova studija je pokazala vezu između delovanja PAS i IKF. Ukoliko se posmatraju svi ispitanici zajedno, IKF je, kao oblik kratkoročnog povećanja ekscitabilnosti, bio slabiji pre PAS protokola, u odnosu na kasniji period (trideset minuta kasnije, T30 vreme). Ova vrsta odgovora sugerise aktivaciju homeostatskih mehanizama koji sprečavaju preteranu ekscitaciju kortikalnih neurona, čime se aktiviraju protektivni mehanizmi, što je posebno bilo izraženo u grupi pacijenata sa novonastalom PB. Nažalost, IKF nije meren neposredno nakon PAS protokola, čime bi se postigla bolja objektivizacija dinamike opisanog odnosa, Di Lazzaro sa saradnicima (2011) je koristio sličan PAS protokol i nije pronašao značajni uticaj PAS na IKF kod zdravih ispitanika. Ti rezultati se bitnije ne razlikuju od rezultata dobijenih u našem ispitivanju kod zdravih ispitanika. Ukoliko analiziramo zajedno ove rezultate, nameće se zaključak da se vrednosti IKF kod zdravih ispitanika bitnije ne razlikuju od lečenih pacijenata sa PB, dok je zabeleženo nesigifikantno smanjenje IKF posle PASa u grupi pacijenata sa novonastalom PB, što opet ukazuje na narušene mehanizme ekscitabilnosti. Moguće objašnjenje za ovaj nalaz može biti povezano sa relativno smanjenim kapacitetom za aktivaciju motorne kore kod ovih pacijenata. Klasičan model patofiziologije PB na nivou BG, smanjenje koncentracije DA u nigrostrijatnom sistemu dovodi do hipokativacije kortikalnih motornih regiona, uključujući i primarni motorni korteks (Alexander i sar., 1990). Oslanjajući se na ovaj klasični model, kod pacijenata sa novonastalom PB se može naći smanjenje aktivacije motornih kortikalnih regiona tokom izvođenja zadataka (Buhmann i sar., 2003). Ovo smanjenje kapaciteta odgovora na facilitatorne efekte, ujedno, smanjuje i prag nadražaja, čime se redukuje odgovor na spoljašnje uticaje aktivirajući homeostatske mehanizme i prevagu inhibitornih procesa. Rezultati koji su slični rezultatima zdravih ispitanika, možda se mogu objasniti dugotrajnom dopaminergičnom terapijom, indukcijom i pereteranom aktivacijom motornog sistema i narušenom sensorimotornom integracijom, što sve zajedno, dovodi do pojave kompenzatornih mehanizama i tendencije vraćanja na bazične nivoe. I zaista je, kod predhodno lečenih pacijenata sa PB koji su bez terapije, registrovana hiperaktivacija kortikalnih motornih područja tokom obavljanja motornih zadataka (Sabatini i sar., 2000, Haslinger i sar., 2001). Također je zanimljivo da je

PAS protokol imao uticaj na IKF kod svih pacijenata sa PB. Efekat je bio isti ili veći u odnosu na kontrole, čak i ukoliko se komparacija vrši sa vrednostima MEPA u miru. Ovakvi nalazi sugerišu da PAS protokol kod pacijenata sa PB različito utiče na različite populacije neuronskih grupa motornog sistema. Potrebno je napomenuti da nedostatak odgovora na facilitatorni PAS protokol u P B može biti uslovljen narušenim senzomotorim povezivanjem, a ne samo narušenim kortikalnim plasticitetom, *per se*. Naime, kratka aferentna inhibicija (SAI), koja je i u osnovi ovog LTP procesa, nije narušena kod pacijenata sa PB koji su bez terapije u odnosu na zdrave kontrole (Sailer i sar., 2003, Zamir i sar., 2012). Duga aferentna inhibicija (LAI) je oštećena kod pacijenata sa PB nezavisno od primenjene terapije (Sailer i sar., 2003, Zamir i sar., 2012). U celini je potrebno uskladiti kliničke karakteristike i stadijum bolesti i primeniti pravilno dizajniranu studiju.

Kod lečenih pacijenata sa PB koji imaju dobro kontrolisanu bolest, opisano je postojanje pravilnosti promena neurofizioloških parametara od strane Lefaucheur-a sa saradnicima 2004 godine:

- prag u miru se ne menja ili je blago redukovano što je u direktnoj korelaciji sa stepenom rigidnosti, dok ga terapija normalizuje, što je u skladu sa ovim ispitivanjem,
- aktivni prag se ne menja ili je blago povećan što je u direktnoj korelaciji sa stepenom rigidnosti, dok ga terapija ne menja,
- veličina MEP u miru se ne menja ili je blago povećanja, dok ga terapija ne menja ili blago redukuje, što je u skladu sa ovim ispitivanjem,
- PT je skraćen ili nepromenjen, dok ga terapija normalizuje, što delimično poklapa sa rezultatima ovog ispitivanja,
- kratka intrakortikalna inhibicija je skraćena ili nepromenjena, terapija je ne menja ili normalizuje, što je pokazano ovom ispitivanjem
- IKF je nepromenjena ili blago redukovana, dok ga terapija ne menja ili normalizuje,
- LICI je redukovana ili produžena, terapija je normalizuje, i
- SAI je nepromenjena ili blago redukovana, terapija je normalizuje.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju postojanje dve jasne neurofiziološke karakteristike kod pacijenata sa PB: smanjenje ekscitacije senzorimotornog plasticiteta i oštećenje kratke intrakortikalne inhibicije, koji su prisutni su od rane faze u P B. Ovi parametri ostaju, manje-više nepromenjeni i nezavisni od dužine trajanja bolesti i izloženosti dopaminergičkom tretmanu. Osim toga, smanjeni ekscitatorni kapaciteti sa povećanjem TMS stimulacije su registrovani i kod lečenih bolesnika koji su bez terapije i takođe se ne menjaju sa dužinom trajanja bolesti i terapijom. Bilo bi zanimljivo definisati da li pomenuti elektrofiziološke parametri mogu biti presimptomatski marker za dijagnozu ove bolesti. Odnosno, da li ove karakteristike postoje i u prekliničkoj fazi bolesti, što je predmet budućih istraživanja.

UTICAJ TERAPIJE NA NEUROFIZIOLOŠKE PARAMETRE I STEPEN EKSCITABILNOSTI U GRUPI PACIJENATA SA DKPB I SA DISKINEZIJAMA

Terapija popravlja Hoenh – Yahrov stadijum bolesti u obe grupe pacijenata bez postojanja razlike između grupa. Međutim, UPDRS skor je značajno manji kod lečenih pacijenata sa DKPB u odnosu period bez terapije i odnosu na pacijente sa diskinezijama. Takođe, terapija umanjuje procenjivanje razlike između grupa što se tiče procenjivanja stadijuma bolesti prema Hoehnu-Yahru i ukupnom UPDRS zbiru. To se posebno odnosi na Hoehn i Yahr stadijum bolesti, posebno kada se porede pacijenti sa DKPB i pacijenti sa diskinezijama u odnosu na grupu nelečenih pacijenata sa novonastalom PB. Izgleda da je stepen popravljanja motorne onesposobljenosti izraženiji primenom UPDRS testa, što mu daje epitet veće senzitivnosti.

Pacijenti sa DKPB su spretniji kada obavljaju PTT više zahvaćenom rukom u odnosu na pacijente sa diskinezijama. Obe grupe pacijenata imaju isti obrazac ponašanja, pri čemu primena terapije bitnije ne menja finalni rezultat. Međutim, analiza nezahvaćene ili manje zahvaćene strane, posebno kada su pacijenti na terapiji, potencira razliku između ove dve grupe, i to na štetu pacijenata sa diskinezijama. To indirektno ukazuje da pacijenti sa diskinezijama imaju manji kapacitet obavljanja motornih radnji, odnosno da je „tačka“ prekida na nižem

nivou. Kao i prilikom posmatranja celokupnog uzorka ispitanika, posebnu pažnju treba posvetiti bimanuelnom obaljanju zadatka, čime se predhodne razlike poništavaju, što se možda može objasniti sličnim patofiziološkim mehanizmima koji leže u osnovi „mirror“ pokreta i sindroma preterane aktivnosti („overflow“). U suštini, nije mnogo ispitivana motorna spretnost ovih pacijenata upotrebom PTT. Postoje radovi koji objašnjavaju smanjenje osnovne snage kod pacijenata koji imaju L - dopa idukovane diskinezije (Wenzelburger i sar., 2002), što možda može biti preduslov za smanjenju spretnost, Međutim, drugi autori (Fellows i Noth, 2004) nisu dokazali postojanje smanjenje snage kod pacijenata sa novonastalom PB koji nisu lečeni i DKPB koji su lečeni. Oni smatraju da je slabija preciznost kod pacijenata sa PB posledica bolesti, *per se*, nego upotrebe dopaminergičke terapije.

MEP

Bazični stepen ekscitabilnosti meren veličinom MEPA, nije bio različit kod ove dve grupe pacijenata, nezavisno od primenjene terapije. Vrednosti su bile skoro ujednačene, naročito u odnosu na KG, što se poklapa sa rezultatima drugih autora (Ridding i sar., 1995, Chen i sar., 2001a). Prolazno smanjenje amplitude kod pacijenata sa diskinezijama koji su na terapiji, neposredno nakon PAS protokola ukazuje na prolaznu inhibiciju koja je u diskrepanci sa porastom amplitude istih pacijenata kada su bez terapije i to u istom periodu nakon procedure (T0 vreme) – „inverzni efekat“. Primećene su oscilacije vrednosti MEPA neposredno nakon procedure, što može biti patofiziološki korelat dizinhibicije i mogući znak nastanka diskinezija kod lečenih bolesnika. U periodu od 30 minuta nakon procedure, vrednosti se u obe grupe vraćaju na bazni nivo. Sa daljim razvojem bolesti dolazi do razvoja diskinezija, kao posledice dugotrajnje upotrebe L-dope, PAS indukovani LTP plasticitet koji je smanjen na početku bolesti, ostaje oslabljen uprkos primenjenoj terapiji i nezavisno od stadijuma bolesti (Morgante i sar., 2006, Ueki i sar., 2006, Kojovic i sar., 2012, ova studija). Gubitak LTP plasticiteta je objašnjen kod lečenih pacijenata primenom TBS protokola (Suppa i sar., 2011, Kishore i sar., 2012b). Za razliku od pacijenata sa PB, pacijenti sa fokalnom distonijom ruke imaju veću ekscitabilnost objektiviziranu primenom PAS25 protokola (Quartarone i sar., 2008).

Kriva regrutacije

Niži intenziteti stimulacije od 110%, dovode do većeg porasta MEPa u grupi sa DKPB i sa i bez terapije. Ovaj, skoro dupli skok vrednosti potencijala, ukazuje na postojanje veće ekscitabilnosti, posebno u baznim uslovima i periodu kada je koncentracija leka u krvi najveća. Pacijenti sa diskinezijama imaju *postepeni* porast do nivoa od 120% MP, što se može objasniti ili većom inhibicijom ili postojanjem drugih mehanizama. Kao da niži intenziteti stimulacije održavaju stalnost i sukcesivnost odgovora. Moguće je da veći intenziteti stimulacije angažuju druge neuronske krugove koji dovode do supresije i zaštite od pr eterane aktivnosti. Amplituda MEPa je veća na 150% stimulacije u grupi DKPB u odnosu na one sa diskinezijama, sa prolaznim smanjenjem na baznom nivou, DKPB sukcesivno povećavaju veličinu MEPa tokom povećanja stimulacije, dok se u grupi ispitanika sa diskinezijama registruje plato u opsegu 130% do 150% stimulacije. Period od 30 minuta nakon procedure dodatno stvara razliku u obrascu u grupi sa diskinezijama. Naime, još manji je stepen postupnosti u porastu postoji na nižim intenzitetima – (MP *versus* 110%) i višim nivoima stimulacije (130% *versus* 150%). To indirektno ukazuje da mozak pacijenata sa levodopa indukovanim diskinezijama funkcioniše u manjem opsegu. Kao da se u periodu od 30 minuta nakon procedure, potenciraju inhibicioni mehanizmi, što u ovoj grupi predstavlja zaštitni mehanizam, pa je moguće da primenjeni PAS protokol nije dobar izbor za studije ekscitabilnosti kod pacijenata sa diskinezijama.

Nije dokazana razlika između ispitivanih grupa u zavisnosti od primenjene terapije, što znači da ispitane grupe imaju patofiziološke mehanizme koji funkcionišu nezavisno od farmakološkog uticaja.

Voljna mišićna kontrakcija, MEP i PT

Zapaženo je da ispitanici sa diskinezijama slabije gradiraju blage i srednje jačine VMK, što može biti uslovljeno postojanjem LID, odnosno, većim stepenom rigora u periodu bez terapije. Međutim, to ne korelira sa stepenom kliničke težine bolesti, Takođe, u grupi DKPB se zapaža motorno učenje na nižim nivoima jačine VMK, neposredno i 30

minuta nakon protokola, što možda može biti stabilizirajući efekat PASa na kliničke znake bolesti. U obe grupe ispitanika, terapija donekle popravlja posebno, jaču VMK. Analizom nivoa prekontrakcije u svakoj grupi ispitanika u zavisnosti od primenjenog PAS protokola i terapije, zapaža se da u grupi DKPB nema razlike u jačini kontrakcije, ali u grupi sa diskinezijama koji su na terapiji i na baznom nivou postoji jasna statistička razlika. Stabilizirajući efekat PASa se uočava neposredno nakon procedure na malim i srednjim jačinama kontrakcije, ali ne i na jakim; pacijenti sa diskinezijama bolje gradiraju jačinu VMK u oba stadujuma bolesti. Međutim, nakon pauze od 30 minuta, ponavlja se scenario iz baznog nivoa u grupi pacijenata sa DKPB u smislu bolje gradacije blage i srednje ka jakoj kontrakciji, dok pacijenti sa diskinezijama već pokazuju uži opseg funkcionisanja i teže gradiranje finijih nivoa (blaga ka srednjim i srednje ka jakim), bez efekta na jakim nivoma, što je pokazatelj sloma mehanizama i manjeg opsega motornog funkcionisanja kod ovih pacijenata. Dopaminergička terapija popravlja motorno funkcionisanje kod pacijenata sa PB. Takođe, neki autori su dokazali uticaj dopaimina na motorno učenje nakon šloga, što je zasnovano na hipotezi da dopaminergička neurotransmisija u M1 regionu ubrzava učenje, verovatno modulirajući njen plasticitet (Molina-Luna i sar., 2009).

Porast amplitude MEP je u obe grupe ispitanika i sa i bez terapije sličan i zavistan od nivoa jačine kontrakcije. Primećuje se da su vrednosti amplitude veće u grupi sa diskinezijama koji su bez terapije (dizinhicija), dok i h terapija i PAS procedura normalizuju (neposredno i 30 m inuta kasnije). Međutim, MEP se ne povećava nakon primenjene terapije i primenom jake VMK. Plasticitet podrazumeva sposobnost nervnog sistema da poboljša aktivnost neurona kako na nivou ćelije, tako i na nivou sistema u celini, a u zavisnosti od zahteva okoline. Neuroplasticitet na nivou sensorimotornog korteksa je neophodan za potencijaciju starih i bolje usvajanje novih veština. To je adaptivni plasticitet, koji je posebno naglašen kod profesionalnih muzičara. Kada nisu narušeni sensorimotorni procesi, adaptivni plasticitet može i popraviti predhodno, pogrešno naučene veštine. Međutim, kada su adaptivni mehanizmi oštećeni dolazi do neadekvatne sensorimotorne reorganizacije koja, kao krajni efekat, formira neprokladne i nedovoljno artikulisane

motorne pokrete i radnje. Ovo se posebno odnosi na pojavu distoničnih pokreta (Quartarone i sar., 2009).

Nije pokazano postojanje razlike unutar i između grupa za PT u zavisnosti od terapije i PAS protokola. Međutim, zapaža se korelacija jačine VMK i stepena skraćenja PT u grupi sa diskinezijama, što je posledica slabije inhibicije. Neposredno nakon PAS protokola dolazi do blagog produženja PT pri jakim kontrakcijama, što ukazuje da PAS ima ulogu stabilizatora. U grupi pacijenata sa DKPB koji su na terapiji, dolazi do produženja PT posebno na većim nivoima VMK, što indirektno može ukazati da su terapija i jača kontrakcija potencijalni stabilizatori sistema. Znači, patofiziološki mehanizmi se kod ovih grupa pacijenata delimično razlikuju. Morgante je sa saradnicima (2006), takođe dobila tendenciju produženje PT kod pacijenata sa DKPB koji su sa terapijom, bez značajnijeg efekta na grupu pacijenata sa diskinezijama. Takođe, primena repetitivne TMS niskih frekvencija, kao modulator i generator inhibitornih procesa, na region suplementarne motorne aree, dovodi do produženje PT i smanjenja stepena bolnih diskinezija. Međutim, u ovoj studiji (Kodama i sar., 2011) je registracija vršena sa mišića nogu, gde su i bili lokalizovani bolni, distonični pokreti. Ovaj tip TMS stimulacije je značajan za smanjenje stepena nevoljnih pokreta kod pacijenata sa levodopa indukovanim diskinezijama.

Kratka intrakortikalna inhibicija i intrakortikalna facilitacija

Primenjena terapija u ove dve grupe ispitanika nije dovela do bitnije promene na nivou intrakortikalnih inhibitornih i facilitatornih parametara. Takođe je izostao efekat PASa. Ukoliko se upoređuju vrednosti amplitude MEP amplitude u zavisnosti od primenjenog ISI, u ove dve grupe ispitanika, dobija se visokostatistička značajnost za postojeći stepen inhibicije koji je nezavistan od primenjenih uslova i to u odnosu na grupu zdravih ispitanika. Još jednom se nameće zaključak da su patofiziološki mehanizmi kod ove dve grupe pacijenata nezavisni od modulacije uslovljene primenjenom terapijom. Do sada nije bilo rezultata u literaturi koji su se odnosili na posebnu analizu ovih elektrofizioloških parametara u grupama pacijenata sa PB.

Činjenica je da su diskinezije, kod pacijenata obolelih od PB, posledica dugotrajnog korišćenja dopamina i poremećenih regulatornih receptorskih mehanizama, ali mehanizam, koji je u osnovi L-dopa indukovanih diskinezija (LID) nije još uvek dovoljno razjašnjen. Međutim, u PB su oštećeni i drugi neurotransmiterski sistemi, kao što su: serotoninergički, holinergični, noradrenergički i peptidergičk. Na ćelijskom nivou, zna se da je aktivacija cAMP sistema transkripcije odgovorna za porast neurotrofnog faktora rasta mozga (brain – derived neurotrophic factor – BDNF) koji je bitan deo aktivnost-zavisnih procesa kortikalnog plasticiteta (Shieh i sar., 1998, Tao i sar., 1998). Eksperimenti koji su rađeni sa miševima korišćenjem 6-hidroksidopaminom (6-HODA) koji indukuje povećanu ekspresiju BDNF i aktiviranje D1 receptora u frontalnim režnjevima, ali povećanje koncentracije na nivou D3 receptora u strijatumu, su dokazali postojanje sinergističkog uticaja D3 na D1 receptore, direktnom intermembranskom reakcijom, što može poslužiti kao model za genezu LID (Marcellino i s ar, 2008). Takođe se, više od četiri decenije unazad, od strane nekih autora (Bezard i sar., 2001) pokušava da objasni uticaj noradrenergičkog na dopaminergički sistem kao mogućeg kontrolora lokomotorne aktivnosti. Na osnovu predhodno rečenog, elektrofiziološko ispitivanje kod pacijenata koji su na dopaminergičkoj terapiji i koji imaju LID, zahteva sukcesivno i odvojeno analiziranje.

BAZNI NIVO:

1. Smanjenje nagiba krive regrutacije je znak rane disfunkcije i povećane inhibicije kod pacijenata sa novonastalom PB.

2. Oštećenje kratke aferentne inhibicije („SAI“) kao odraz oštećenje senzorimotorne ingercije kod pacijenata sa novonastalom PB.

3. Pacijenti sa diskinezijama na intenzitetima od 150% stimulacije u odnosu na ostale grupe ispitanika, imaju smanjenu ekscitabilnost, što ukazuje na prevagu inhibitornih sistema tokom regrutacije motornih jedinica.

4. Period tišine, kao mera inhibicije, je nesignifikantno skraćen u grupi pacijenata sa diskinezijama.

5. Pacijenti sa novonastalom PB i pacijenti sa diskinezijama koji su bez terapije imaju smanjen stepen intrakortikalne inhibicije, Moguća hipoteza bi se zasnivala na objašnjenju da lečenje stabilizuje dizinhibiciju kod pacijenata sa DKPB u odnosu na pacijente sa novonastalom PB, dok se, verovatno, drugi patofiziološki mehanizmi superponiraju na terapijsku modulaciju plasticiteta u grupi pacijenata sa diskinezijama.

6. Step en intrakortikalne facilitacije se značajno ne razlikuje između ispitivanih grupa, što se može tumačiti postavkom da generatori IKF nisu afficirani u grupama pacijenata. Tome doprinosi i nedostatak korelacije između kliničkih karakteristika bolesti i odsutnosti indukovane facilitacije.

EFEKAT PASA

1. Deficit LTP – sličnog plasticiteta uslovljene PAS protokolom u grupama pacijenata može predstavljati rani znak bolesti, tako da nedostatak porasta MEPa u korelaciji sa kliničkim karakteristikama bolesti, samo potvrđuje pretpostavku da postojeći deficit može biti parametar subkliničke faze bolesti.

2. Step gradiranja VMK tokom tri dela eksperimenta je predstavljao vid kratkotrajnog motornog učenja, Facilitatorni PAS protokol je pokazao uticaj na bolje stepenovanje i održavanje VMK, posebno u grupama pacijenata sa novonastalom PB i sa diskinezijama, posebno na nižim nivoima kontrakcija (sophisticiranija procena).

3. Prvi put do sada je pokazano da pacijenti sa novonastalom PB, koji još uvek nisu lečeni antiparkinsonom terapijom, imaju sličan obrazac skraćanja PT u zavisnosti od VMK, koji je nezavisan od PAS procedure, čime se zaključuje da izostaje njegov efekat na modulaciju plasticiteta.

4. Manji stepen kratke intrakortikalne inhibicije je prisutan u grupama sa novonastalom PB i pacijenata sa diskinezijama u odnosu na pacijente sa DKPB i KG i nezavistan je od primenjene neuromodulacije.

5. Efekat PASa na IKF izostaje u grupama ispitanika, Registruje se povećanje ekscitabilnosti blagog stepena u svim grupama, izuzev u grupi sa novonastalom PB, što indirektno, može biti znak veće inhibicije na početku bolesti.

EFEKAT TERAPIJE

PAS indukovani LTP plasticitet koji je smanjen na početku bolesti, ostaje oslabljen uprkos primenjenoj terapiji i nezavisno od stadijuma bolesti.

1. Prolazni porast MEPa neposredno nakon procedure kod pacijenata sa diskinezijama koji su na terapiji, predstavlja inverzni oblik sopstvene grupe koja je bez terapije, dok ih period u T30 vremenu vraća na isti nivou ekscitabilnosti.

2. Veći nagib krive regrutacije na manjim intenzitetima stimulacije u grupi pacijenata sa DKPB koji su sa terapijom.

3. Postupniji porast nagiba krive regrutacije na manjim i većim intenzitetima stimulacije u grupi pacijenata sa diskinezijama koji su na terapiji, ukazuje da njihovi mehanizmi plasticiteta funkcionišu u suženom obimu procesuiranja.

4. Stabilizirajući efekat PASa se uočava neposredno nakon procedure na malim i srednjim jačinama kontrakcije, ali ne i na jakim; pacijenti sa diskinezijama bolje gradiraju jačinu VMK u oba stadijuma bolesti. Međutim, nakon pauze od 30 minuta, pacijenti sa DKPB se ponašaju kao i na baznom nivou, dok pacijenti sa diskinezijama pokazuju uži opseg funkcionisanja i teže gradiranje finijih nivoa kontrakcije, što je pokazatelj sloma mehanizama i manjeg opsega motornog funkcionisanja kod ovih pacijenata.

5. Neposredno nakon PAS protokola dolazi do blagog produženja PT pri jakim kontrakcijama, što ukazuje da PAS ima ulogu stabilizatora. U grupi pacijenata sa DKPB koji su na terapiji, dolazi do produženja PT posebno na većim nivoima VMK, što indirektno može ukazati da su terapija i jača kontrakcija potencijalni stabilizatori sistema.

6. Primenjena terapija u ove dve grupe ispitanika nije dovela do bitnije promene na nivou intrakortikalnih inhibitornih i facilitatornih parametara, bez značajnog efekta primenjene procedure.

BUDUĆI NAUČNI DOPRINOS

Kortikalni neuroni imaju širok spektar morfološke prezentacije i sinaptičke dinamike, što je veoma bitno za održavanje facilitacije inhibitornih sinapsi. Suština kanonskog obrasca moždane hijerahije je velika mogućnost adaptacije koja omogućava da se zadatak obavi, ali i aktivacije na nivou pojedinačne ćelije i njihovog mrežne konekcije, što ima sličnosti sa kompjuterom. Šta se dešava kada se kompjuter pokvari? Pregrevanje sistema i gubitak njegove funkcije. Iz tih razloga je veoma osetljivo analiziranje dinamičnih procesa neuronskih konekcija, kako kod zdravih ispitanika, tako i kod različitih bolesti, kao što je PB. Iz tih razloga, mogućnosti istraživača za donošenje konačnih zaključaka su i dalje ograničene i uglavnom zasnovane na principima mehanizma „crne kutije“ i ulazno-izlaznih signala. Poremećaji kortikalnog plasticiteta PB, kao osnovnog modela ispitivanja motornog sistema, u korelaciji sa spekulativnim hipotezama, može biti osnova za buduća naučna istraživanja, ne samo bazičnih elektrofizioloških obrazaca i promena, nego i uticaja TMS na modulaciju kortikalnog plasticiteta i njegovu primenu u procesima neurorehabilitacije i predikcije stadijuma i razvoja bolesti.

LITERATURA

1. Abraham WC, Bear MF. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 1996; 19: 126-130.
2. Abbruzzese G, Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord.* 2003;18(3):231-40.
3. Aron AR, Durston S, Eagle DM, Logan GD, Stinear CM, Stuphorn V. Converging Evidence for a Fronto-Basal-Ganglia Network for Inhibitory Control of Action and Cognition. *The Journal of Neuroscience*, 2007; 27(44):11860-11864.
4. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res*, 1990;85:119-146.
5. Bagnato S, Agostino R, Modugno N, Quartarone A, Berardelli A. Plasticity of the motor cortex in Parkinson's disease patients on and off therapy. *Mov Disord* 2006;21:639-645.
6. Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perissinotto E, Grigoletto F, Amaducci L, Inzitari D. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. *Italian Longitudinal Study on Aging. Neurology* 2000;55(9):1358-63.
7. Bares M, Kanovsky P, Klajblova H, Rektor I. Intracortical inhibition and facilitation are impaired in patients with early Parkinson's disease: a paired TMS study. *Eur J Neurol* 2003;10:385-389.
8. Barker AT, Jalinos R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985 May 11;1(8437):1106-7.

9. Baumer T, Bock F, Koch G, Lange R, Rothwell JC, Siebner RH, Munchau A. Magnetic stimulation of human premotor or motor cortex produces interhemispheric facilitation through distinct pathways. *J Physiol* 2006; 572.3: 857–868.
10. Barbeau A. The pathogenesis of Parkinson's disease: a new hypothesis. *Can Med Assoc J* 1962; 87:802–807.
11. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson P. D, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* (2001) 124 (11): 2131-2146.
12. Berardelli, A, Sabra SF, Hallett M. Physiological mechanisms of rigidity in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:45-53.
13. Berk, L, Winsler, A. "Vygotsky: His life and works" and "Vygotsky's approach to development". In *Scaffolding children's learning: Vygotsky and early childhood learning*. Natl. Assoc for Educ. Of Young Children. 1995; 25–34.
14. Bezard E, Brotchie JM, Gross CE. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: Potential for new therapies. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2:577–588.
15. Bickford RG, Keith HM, Siekert RG, Uihlein A, Sternberg U. Cortical and subcortical electrographic studies of a seizure pattern in a patient with massive spasm. *Trans Am Neurol Assoc*. 1959;84:163-5.
16. Birkmayer W, Hornikewicz O. Der L-dioxyphenylalanin (L-DOPA) Effekt bei der Parkinson - akinase. *Wien Klin Wschr* 1961; 73 : 787 - 8.
17. Bliss TVP, Gardner-Medwin. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973; 232:357–374.
18. Bliss T, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate gyrus area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology* 1973; 232: 331-356.
19. Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Review of Two Interconnected, Episodic Phenomena. *Movement Disorders* 2004; 19(8): 871–884.

20. Boroojerdi B, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG. Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clin Neurophysiol* 2001;112:931-937.
21. Bologna M, Conte A, Suppa A, Berardelli A. Motor cortex plasticity in Parkinson's disease: Advances and controversies. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 640-641.
22. Bové J, Prou D, Perier C, Przedborski S. Toxin-Induced Models of Parkinson's Disease. *NeuroRx*. 2005; 2(3): 484–494.
23. Buhmann C, Glauche V, Sturenburg HJ, Oechsner M, Weiller C, Buchel C. Pharmacologically modulated fMRI--cortical responsiveness to levodopa in drug-naive hemiparkinsonian patients. *Brain* 2003;126:451-461.
24. Buhmann C, Gorsler A, Bäumer T, Hidding U, Demiralay C, Hinkelmann K, Weiller C, Siebner H.R, Münchau A. Abnormal excitability of premotor–motor connections in de novo Parkinson's disease. *Brain* 2004; 127: 2732–2746.
25. Butz M, Worgotter F, van O.A. Activity-dependent structural plasticity. *Brain Res. Rev.* 2009; 60: 287-305.
26. Cantello R, Gianelli M, Bettucci D, Civardi C, De Angelis MS, Mutani R. Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. *Neurology* 1991;41:1449-1456.
27. Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R. Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology* 1992;42:1951-1959.
28. Cantello R, Tarletti R, Varrasi C, Cecchin M, Monaco F. Cortical inhibition in Parkinson's new insights from early, untreated patients. *Neuroscience* 2007;150:64-71.
29. Campanac E, Debanne D. Plasticity of neuronal excitability: Hebbian rules beyond the synapse. *Arch Ital Biol.* 2007;145(3-4):277-87. Review.
30. Carlsson, A. et al. 3,4-dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 1957; 180: 1200.
31. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T, Waldeck B. On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science* 1958;127:471.

32. Carroll TJ, Riek S, Carson RG. Reliability of the input-output properties of the cortico-spinal pathway obtained from transcranial magnetic and electrical stimulation. *J Neurosci Methods* 112: 193–202, 2001.
33. Charcot JM, Lecture V. On paralysis agitans. In : Sigerson G (editor). *Lectures on Diseases of the nervous system*. 1879; Philadelphia: H C Lea.
34. Chaudhuri KR, Naidu Y. Early Parkinson's disease and non-motor issues. *J Neurol*. 2008; 255 (5):33-8.
35. Chen R, Kumar S, Garg R.R, Lang A.E. Impairment of motor cortex activation and deactivation in Parkinson's disease. *Top of Form Bottom of Form. Clinical Neurophysiology* 2001; 112(4): 600-607.
36. Chen R, Tam A, Bütefisch B, Ziemann U, Rothwell JC, Cohen LG. Intracortical Inhibition and Facilitation in Different Representations of the Human Motor Cortex. *Journal of Neurophysiology* 1998; 80 (6): 2870-2881.
37. Chiueh C, Wu R, Mohanakumar K, Sternberger L, Krishna G, Obata T, Murphy D. In vivo generation of hydroxyl radicals and MPTP-induced dopaminergic toxicity in the basal ganglia. *Ann N Y Acad Sci* 1994;738: 25-36.
38. Cilia R et al. Long-term Efficacy of Entacapone in Patients with Parkinson's Disease and Motor Fluctuations - A Six-Year Clinical Follow-Up Study. 2006.
39. Cincotta M, Borgheresi A, Balestrieri F, Giovannelli F, Ragazzoni A, Vanni P, Benvenuti F, Zaccara G, Ziemann U. Mechanisms Underlying Mirror Movements in Parkinson's Disease: A Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Mov Disor* 2006; 21 (7): 1019–1039.
40. Cirillo J, Lavender AP, Ridding MC, Semmler JG. Motor cortex plasticity induced by paired associative stimulation is enhanced in physically active individuals. *J Physiol* 2009;587:5831- 5842.
41. Civardi C, Cantello R, Asselman P, Rothwell JC. Transcranial magnetic stimulation can be used to test connections to primary motor areas from frontal and medial cortex in humans. *Neuroimage* 2001; 14: 1444–1453.

42. Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, and Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 1998;79:1117–1123.
43. Cotzias, G.C, Woert M.H.V, Schiffer L.M. Aromatic amino acids and modification of Parkinsonism. *N. Engl. J. Med.* 1967; 276: 374-379.
44. Crammond DJ and Kalaska JF. Prior information in motor and premotor cortex: activity during the delay period and effect on pre-movement activity. *J Neurophysiol* 2000; 84: 986 –1005.
45. Crossman AR. A hypothesis on the pathophysiological mechanisms that underlie levodopa or dopamine agonist-induced dyskinesia in Parkinson's disease: implications for future strategies in treatment. *Mov Disord* 1990; 5:100-108.
46. d'Arsonval JA (1896): Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 2: 450-1.
47. Dauper J, Peschel T, Schrader C, Kohlmetz C, Joppich G, Nager W, et al. Effects of subthalamic nucleus (STN) stimulation on motor cortex excitability. *Neurology* 2002;59:700-706.
48. del Olmo MF, Bello O, Cudeiro J. Transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.* 2007;118:131–139.
49. Delwaide PJ, Gonce M. Pathophysiology of Parkinson's signs. U: Jankovic J, Tolosa E (eds) *Parkinson's disease and movement disorders.* Williams&Wilkins, Baltimore, 1993; 77-93.
50. Delwaide PJ, Pepin JL, De Pasqua V, de Noordhout AM. Projections from basal ganglia to tegmentum: a subcortical route for explaining the pathophysiology of Parkinson's disease signs? *J Neurol.* 2000;247 (2):1175-81.
51. Devanne H, Lavoie BA, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res* 1997;114:329-338.
52. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts.

- Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11, 5):S21-3.
53. Dick JPR, Rothwell JC, Day BL, Cantello R, Buruma O, Gioux M, Benecke R, Berardelli A, Thompson PD, Marsden CD. The Bereitschaftspotential is abnormal in Parkinson's Disease. *Brain* (1989) 112 (1): 233-244.
 54. Dimyan MA and Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke., *Nature Reviews Neurology* 2011; 7:76-85.
 55. Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, Capone F, Musumeci G, Ranieri F, et al. Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *J Neurophysiol* 2011;105:2150-2156.
 56. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Ranieri F, Meglio M, Tonali PA, and Rothwell JC. The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *The Journal of physiology* 2008; 586(16): 3871–3879.
 57. Donoghue JP. Commentary Limits of Reorganization in Cortical Circuits. *Cerebral Cortex* 1997;7:97–99.
 58. Dudek, S.M., and Bear, M.F. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D aspartate receptor blockade. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1992; USA 89, 4363– 4367.
 59. Duyckaerts C, Szdovitch V, Seilhean D. Update on the pathophysiology of Parkinson' disease. *Bull Acad Natl Med.* 2010;194(7):1287-303; discussion 1303-4.
 60. Gerrow K, Romorini S, Nabi SM, Colicos MA, Sala C, El-Husseini A. A preformed complex of postsynaptic proteins is involved in excitatory synapse development. *Neuron* 2006; 49:547–562.
 61. *Neuropsychological Interpretations of Objective Psychological Tests*. Golden CJ, Espe-Pfeifer P and Wachslar-Felder J. 2000. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers. 133-137.
 62. Greenfield JG, Bosanquet FD. The brain-stem lesions in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1953;16(4):213–226.

63. Ellaway PH, Davey NJ, Maskill DW, Dick JP. The relation between bradykinesia and excitability of the motor cortex assessed using transcranial magnetic stimulation in normal and parkinsonian subjects. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1995;97:169-178.
64. Erro R, Pappatà S, Amboni M, Vicidomini C, Longo K, Santangelo G, Picillo M, Vitale C, Moccia M, Giordano F, Brunetti A, Pellecchia MT, Salvatore M, Barone P. Anxiety is associated with striatal dopamine transporter availability in newly diagnosed untreated Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jul 11. [Epub ahead of print].
65. Fahn S, Elton RI, Members of the UPDRS development committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinson's disease.* Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information, 1987: 153-163.
66. FitzGerald MJT and Folan-Curan J. *Clinical neuroanatomy and related neuroscience.* Edinburgh; W.B. Saunders, 2002: 265-272.
67. Filipovic SR, Papathanasiou I, Whurr R, Rothwell JC, Jahanshahi M. Differential effect of linguistic and non-linguistic pen-holding tasks on motor cortex excitability. *Exp Brain Res*, 2008;191:237-246.
68. Filipović SR, Rothwell JC, Bhatia K. Slow (1 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) induces a sustained change in cortical excitability in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.* 2010;121(7):1129-37.
69. Fischer-Williams M, Bickford RG. A new multipurpose brain depth probe: long-term implantation and electroencephalographic recording in man, monkey, and cat. *Mayo Clin Proc.* 1965 Oct;40(10):791-804.
70. Fisher RJ, Nakamura Y, Bestmann S, Rothwell JC, Bostock H. Two phases of intracortical inhibition revealed by transcranial magnetic threshold tracking. *Exp Brain Res* 2002;143:240-248.
71. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.

72. Frank MJ. Dynamic Dopamine Modulation in the Basal Ganglia: A Neurocomputational Account of Cognitive Deficits in Medicated and Non-medicated Parkinsonism. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2005;17: 51–73.
73. Frégnac, Y. Homeostasis or synaptic plasticity? *Nature* 1998 (News and Views); 391: 845-846.
74. Fregni F, Boggio PS, Berman F, Maia F, Rigonatti SP, Barbosa ER, Pascual-Leone A. Immediate placebo effect in Parkinson's disease--is the subjective relief accompanied by objective improvement? *Eur Neurol* 2006;56(4):222-9.
75. Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira Merari JL, Wagner T, Fecteau S, Rigonatti SP, Riberto M, Freedman SD, Pascual-Leone A. A Sham-Controlled Trial of a 5-Day Course of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Unaffected Hemisphere in Stroke Patients. *Stroke*. 2006;37:2115-2122.
76. Froc DJ, Chapman CA, Trepel C, Racine RJ. Long-term depression and depotentiation in the sensorimotor cortex of the freely moving rat. *J Neurosci* 2000; 20:438–445.
77. Fuhr P, Agostino R, Hallett M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1991;81:257-262.
78. Galvan A, Wichmann T. Pathophysiology of parkinsonism. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1459-1474.
79. Gamboa OL, Antal A, Moliadze V, Paulus W. Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Exp Brain Res* 2010;204:181-187.
80. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1999;56(1):33-9.
81. Giladi N, McMahon D, Przedborski S, et al. Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology* 1992; 42:333-338.
82. Golberg G. Supplementary motor area structure and function: review and hypothesis. *Behav Brain Sci* 1985; 8:189-198.
83. Grafton ST. Contributions of functional imaging to understanding parkinsonian symptoms. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:715-719.

84. Grosset K, Needleman F, Macphee G, Grosset D. Switching from ergot to nonergot dopamine agonists in Parkinson's disease: a clinical series and five-drug dose conversion table. *Mov Disord* 2004;19:1370-1374.
85. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. DHEW publication number ADM 76-338, ed, Washington DC: U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1976: 534-7.
86. Hager AM, Dringenberg HC. Training-induced plasticity in the visual cortex of adult rats following visual discrimination learning. *Learn. Mem.* 2010; 17: 394-401.
87. Hamilton, M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960; 23:56-62.
88. Hamilton, M. Diagnosis and rating of anxiety. *British Journal of Psychiatry* 1969; Special Publication (3): 76–79.
89. Hallett M. EMG analysis of stereotyped voluntary movements in man *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:122-123.
90. Hallett M, Chen R, Ziemann U, Cohen LG. Reorganization in motor cortex in amputees and in normal volunteers after ischemic limb deafferentation. *Electroenceph clin Neurophysiol Suppl* 1999;51:183-187.
91. Hallet M and Khosbin S. A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain* 1980; 103:301-304.
92. Haris A, Richardson RM. Biochemical effects of high dialysate calcium in hemodialysis patients with hyperparathyroidism: a 10 month study. *ASAIO J.* 2003; 49: 70-73.
93. Haslinger B, Erhard P, Kampfe N, Boecker H, Rummeny E, Schwaiger M, et al. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain* 2001;124:558-570.
94. Hebb, D. O . (1949). "The Organization of Behavior." Wiley, New York.
95. Hess, G, Aizenman, D, Donoghue J. P. Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *Journal of Neurophysiology* 1996; 75:1765–1778.

96. Hess G, Donoghue JP. Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *J Neurophysiol* 1994; 71:2543–2557.
97. Hess A, Kunesch E, Classen J, Hoepfner J, Stefan K, Benecke R. (). Task-specific afferent modulation of intracortical inhibition. *Experimental Brain Research* 1999;124: 321–330.
98. Heynen AJ, Bear MF. Long-term potentiation of thalamocortical transmission in the adult visual cortex in vivo. *J Neurosci.* 2001; 21(24):9801-13.
99. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.
100. Honore T, Davies SN, Drejer J, Fletcher EJ, Jacobsen P, Lodge D, Neilsen FE. Quinoxalinediones: potent competitive non - NMDA glutamate receptor antagonists. *Science* 1988; 241:701-703.
101. Hornykiewicz O, Kish S. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 1987; 19-34.
102. Hornykiewicz O. The primary site of dopamine neuron damage in Parkinson's disease: substantia nigra or striatum. *Mov Disord* 1992; 7:288.
103. Huang Y.Z, Edwards M. J, Rounis E, Bhatia K. P, Rothwell JC. Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron* 2005;45(2): 201-206.
104. Huemmeke M, Eysel U, Mittmann T. Metabotropic glutamate receptors mediate expression of LTP in slices of rat visual cortex. *Eur J Neurosci* 2002;15:1641–1645.
105. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57:1497-9.
106. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Slomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002;125 (4): 861-870.
107. Iriki A, Pavlides C, Keller A, Asanuma H. Long-term potentiation of thalamic input to the motor cortex induced by coactivation of thalamocortical and corticocortical afferents. *J Neurophysiol* 1991; 65: 1435–2441.
108. Ishihara L, Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006;113 (4): 211-20.

109. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2008; 79: 368-376.
110. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L et al. Variable expression of Parkinson's Disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. *Neurology* 1990; 40:1529-34.
111. Jankovic J and Tolosa E. *Parkinson's disease and movement disorders*. Lippincott Williams & Wilkins 2007. USA.
112. Jarvilehto, T. The theory of the organism-environment system: III. Role of efferent influences on receptors in the formation of knowledge. *Integrative Physiological and Behavioral Science*, 1999;34: 99-100.
113. Jung P. and Ziemann U. Homeostatic and Nonhomeostatic Modulation of Learning in Human Motor Cortex. *The Journal of Neuroscience* 2009; 29(17):5597–5604.
114. Karni, A, Meyer, G, Jezzard, P, Adams, M.M, Turner, R, Ungerleider, L.G.. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 1995; 377:155 –158.
115. Khedr EM, Fetoh NA. Short- and long-term effect of rTMS on motor function recovery after ischemic stroke. *Restor Neurol Neurosci*. 2010;28(4):545-59.
116. Kimbrell TA, George MS, Parekh PI, Ketter TA, Podell DM, Danielson AL, et al. Regional brain activity during transient self-induced anxiety and anger in healthy adults. *Biol Psychiatry* 1999; 46:454–465.
117. Kishore A, Joseph T, Velayudhan B, Popa T, Meunier S. Early, severe and bilateral loss of LTP and LTD-like plasticity in motor cortex (M1) in de novo Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2012a;123:822-828.
118. Kishore A, Popa T, Velayudhan B, Joseph T, Balachandran A, Meunier S. Acute dopamine boost has a negative effect on plasticity of the primary motor cortex in advanced Parkinson's disease. *Brain* 2012b; 135: 2074-2088.
119. Kleim JA, Hogd TM, Vanderberg PM, Cooper NR, Bruneau R, Remple M. Cortical synaptogenesis and motor map reorganization occur during late, but not early, phase of motor skill learning. *Jornal of Neuroscience* 2004; 24(3):628-633.

120. Kodama M, Kasahara T, Hyodo M, Aono K, Sugaya M, Koyama Y, Hanayama K, Masakado Y. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with physical therapy on L-dopa-induced painful off-period dystonia in Parkinson's disease. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011;90(2):150-5.
121. Kojovic M, Bologna M, Kassavetis P, Murase N, Palomar FJ, Berardelli A, et al. Functional reorganization of sensorimotor cortex in early Parkinson disease. *Neurology* 2012; 78: 1441-1448.
122. Kolin A. Electromagnetic Blood Flow Meters: Implantable flow transducers facilitate circulatory studies in conscious and free-moving animals. *Science* 1959; 130: 1088-1097.
123. Kostić VS. Parkinsonova bolest i parkinsonizam. 1998; Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu-CIBF.
124. Kostić VS, Šternić N. Terapija Nevoljnih pokreta. Savremena administracija, Beograd, 1991.
125. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501-519.
126. Lang AE and Lozano AM. Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 1998; 339:1044-1053.
127. Langston JW, Forno LS, Rebert CS, Irwin I. Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl 1-1,2,3,6, tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel monkey. *Brain Res* 1984; 292: 390–394.
128. Larkin M. Sleep violence seen and felt in Parkinson's disease. *Science* 1997;349-1150.
129. Larson, J, Lynch, G. Induction of synaptic potentiation in hippocampus by patterned stimulation involves two events. *Science* 1986;232:985–988.
130. Lefaucheur JP, Drouot X, von RF, Menard-Lefaucheur I, Cesaro P, Nguyen JP. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2530-2541.

131. Lefaucheur JP. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. *Clin Neurophysiol* 2005;116:244-253.
132. Lee AC, Harris JP, Calvert JE. Impairments of mental rotation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1998; 36:109–114.
133. Lepage JF, Morin-Moncet O, Beaulé V, de Beaumont L, Champoux F, Théoret H. Occlusion of LTP-Like Plasticity in Human Primary Motor Cortex by Action Observation. *Journal List PLoS One* 2012; 7(6).
134. Levine IM, Estes JW, Looney IM. Hereditary neurological disease with acanthocytosis. *Arch Neurol* 1968; 19:403-409.
135. Lewis SJ, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW, Owen AM, Barker RA. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:343–48.
136. Lieberman A. Depression in Parkinson's disease -- a review. *Acta Neurol Scand* 2006;113 (1): 1-8.
137. Lindgren HS, Cenci MA, Lane EL. Dyskinesia – Advances in the Understanding of Pathophysiology and Possible Treatment Options. *European Neurological Review*, 2010;5(2):34–40.
138. Litvan I, Mangone CA, McKee A, Verny M, Parsa A, Jellinger K, et al. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele–Richardson–Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996a;60: 615–20.
139. Lovsund P, Oberg PA, Nilsson SE, Reuter T. Magnetophosphenes: a quantitative analysis of thresholds. *Med Biol Eng Comput.* 1980 May;18(3):326-34.
140. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, et al. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000; 123:665-676.
141. MacKinnon CD, Gilley EA, Weis-McNulty A, Simuni T. Pathways mediating abnormal intracortical inhibition in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005;58:516-524.

142. Marcellino D, Ferre S, Casado V, Cortes A, Le Foll B, Mazzola C, Drago F, Saur O, Stark H, Soriano A, Barnes C, Goldberg S. R, Lluís C, Fuxe K, Franco R. Identification of dopamine D1-D3 receptor heteromers: indications for a role of synergistic D1-D3 receptor interactions in the striatum. *J. Biol. Chem.* 2008; 283: 26016–26025.
143. Marsden CD. The mysterious motor function of the basal ganglia. *Neurology* 1982; 32:514-539.
144. Marsden CD. The pathophysiology of movement disorders. U: Jankovic J (ed) *Neurology Clinics*, vol2. WB Saunders, Philadelphia, 1984;435-459.
145. Maruyama A, Matsunaga K, Tanaka N, Rothwell JC. Muscle fatigue decreases short-interval intracortical inhibition after exhaustive intermittent tasks 2006; *Clinical Neurophysiology* 117:864–870.
146. Mathis J, de QD, Hess CW. Dependence of the transcranially induced silent period on the 'instruction set' and the individual reaction time. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1998;109:426-435.
147. Matsuzaki M, Huang Y.Z and Rothwell JC. Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. *J Physiol* 2004; 561(1): 331-338.
148. Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies GC, Kasai H (2004). Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 429: 761–766.
149. McDonnell MN, Orekhov Y & Ziemann U (2007). Suppression of LTP-like plasticity in human motor cortex by the GABAB receptor agonist baclofen. *Exp Brain Res* 180: 181–186.
150. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*. 1980 May 22;285(5762):227.
151. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews*2000;31 (2–3):236-250.
152. Molina-Luna K, Pekanovic A, Röhrich S, Hertler B, Schubring-Giese M, Rioult-Pedotti MS, Luft AR. Dopamine in motor cortex is necessary for skill learning and synaptic plasticity. *PLoS One* 2009; 4: e7082.

153. Morgante F, Espay AJ, Gunraj C, Lang AE, Chen R. Motor cortex plasticity in Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias. *Brain* 2006;129:1059-1069.
154. Muellbacher W, Ziemann U, Wissel J, Dang N, Kofler M, Facchini S, Boroojerdi B, Poewe W, Hallett M. Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature* 2002; 415:640 –644.
155. Müller-Dahlhaus JFM, Orekhov Y, Liu Y, Ziemann U. Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. *Experimental Brain Research* 2008;187(3):467-475.
156. Nakashima K, Wang Y, Shimoda M, Sakuma K, Takahashi K. Shortened silent period produced by magnetic cortical stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1995;130:209-214.
157. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico–subthalamo–pallidal ‘hyperdirect’ pathway. *Neuroscience research* 2002; 43(2):111-117.
158. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial DC stimulation. *J Physiol* 2003b; 553: 293–301.
159. Nitsche MA, Jaussi W, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Consolidation of externally induced human motor cortical neuroplasticity by d-cycloserine. *Neuropsychopharmacology* 2004a; 29: 1573–1578.
160. Nitsche MA, Grundey J, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cereb Cortex* 2004b;14:1240–5.
161. Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2003a;114: 600–604.
162. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; 527: 633–639.
163. Nitsche MA & Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001; 57: 1899–1901.

164. Olanow CW, Tatton WG. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci.* 1999;22:123-44.
165. Ohanna I, Golander H, Barak Y. Does late onset depression predispose to dementia? A retrospective, case-controlled study. *Compr Psychiatry.* 2011;52(6):659-61.
166. Parkinson J: *An Essay on the Shaking Palsy.* London, Sherwood, Neely and Jones, 1817.
167. Pascual-Leone A, Davey N.J, Rothwell J, Wassermann E.M, Puri B.K. *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation.* Arnold 2002, UK.
168. Pascual-Leone A, Nguyet D, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J. Neurophysiol.* 1995; 74:1037–45.
169. Pérez-Otaño I, Ehlers MD. Homeostatic plasticity and NMDA receptor trafficking. *Trends Neurosci.* 2005; 28(5):229-38.
170. Perretti A, De RA, Marcantonio L, Iodice V, Estraneo A, Manganelli F, et al. Neurophysiological evaluation of motor corticospinal pathways by TMS in idiopathic early-onset Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2011;122:546-549.
171. Pierantozzi M, Palmieri MG, Marciani MG, Bernardi G, Giacomini P, Stanzione P. Effect of apomorphine on cortical inhibition in Parkinson's disease patients: a transcranial magnetic stimulation study. *Exp Brain Res* 2001;141:52-62.
172. Priori A, Berardelli A, Inghilleri M, Accornero N, Manfredi M. Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain* 1994;117 (Pt 2):317-323.
173. Poorkaj P et al. Parkin mutation analysis in clinic patients with early-onset Parkinson's disease. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2004;129A (1): 44–50.
174. Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Siebner HR, Dattola V, Scalfari A, et al. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain* 2003;126:2586-2596.

175. Quartarone A, Morgante F, Sant'angelo A, Rizzo V, Bagnato S, Terranova C, et al. Abnormal plasticity of sensorimotor circuits extends beyond the affected body part in focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:985-990.
176. Quartarone A, Classen J, Morgante F, Rosenkranz K, Hallett M. Consensus paper: use of transcranial magnetic stimulation to probe motor cortex plasticity in dystonia and levodopa-induced dyskinesia. *Brain Stimul.* 2009;2(2):108-17.
177. Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1987; 2: 73–91.
178. Rich MM and Wenner P. Sensing and expressing homeostatic synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2007; 30:119–125.
179. Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;37:181-188.
180. Ridding M, Rothwell JC. Afferent input and cortical organisation: a study with magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 1999; 126: 536–544.
181. Ridding MC, Taylor JL & Rothwell JC (1995). The effect of volun
182. Ridding MC, Taylor JL, Rothwell JC. The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol (London)* 1995;487:541–8.
183. Ridding MC, Rothwell JC. Stimulus/response curves as a method of measuring motor cortical excitability in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;105:340–4.
184. Rioult-Pedotti M-S, Friedman D, Hess G, Donoghue JP. Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nat Neurosci* 1998;1:230–234.
185. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol* 2009;8:1128-1139.
186. Roemmich RT, Nocera JR, Vallabhajosula S, Amano S, Naugle KM, Stegemöller EL, Hass CJ. Spatiotemporal variability during gait initiation in Parkinson's disease. *Gait & Posture* 2012; 36 (3):340–343.
187. Rosenkranz K, Kacar A, Rothwell JC. Differential modulation of motor cortical plasticity and excitability in early and late phases of human motor learning. *The Journal of Neuroscience* 2007; 27(44):12058 –12066.

188. Rosenkranz K, Rothwell JC. Differences between the effects of three plasticity inducing protocols on the organization of the human motor cortex. *Eur J Neurosci* 2006;23:822-829.
189. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1994;91:79-92.
190. Rossini PM and Rossi S. Transcranial magnetic stimulation. Diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* 2007; 68 (7): 484-488.
191. Rusmann H, Lamy JC, Shamim EA, Meunier S, Hallett M. Associative plasticity in intracortical inhibitory circuits in human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2009;120:1204-1212.
192. Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, Martin F, Carel C, Colonnese C, et al. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain* 2000;123 (Pt 2):394-403.
193. Schneider SA, Pleger B, Draganski B, Cordivari C, Rothwell JC, Bhatia KP, Dolan RJ. Modulatory effects of 5Hz rTMS over the primary somatosensory cortex in focal dystonia--an fMRI-TMS study. *Mov Disord.* 2010;25(1):76-83.
194. Sailer A, Molnar GF, Paradiso G, Gunraj CA, Lang AE, Chen R. Short and long latency afferent inhibition in Parkinson's disease. *Brain* 2003; 126(8):1883-94.
195. Sanes JN, Donoghue JP. Plasticity and primary motor cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 2000; 23:393-415
196. Sanger TD, Garg RR, Chen R. Interactions between two different inhibitory systems in human motor cortex. *J Physiol.* 2001 Jan 15;530 (Pt 2):307-17.
197. Sale MV, Ridding MC, Nordstrom MA. Factors influencing the magnitude and reproducibility of corticomotor excitability changes induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res* 2007;181:615-626.
198. Sethi KD. Clinical aspects of Parkinson disease. *Curr. Opin. Neurol.* 2002; 15: 457-460.

199. Schapira AH. Etiology of Parkinson's disease. *Neurology*. 2006;66(10 Suppl 4):S10-23.
200. ShojiKasai Y, Ageta H, Hasegawa Y, Tsuchida K, Sugino H, Inokuchi K. Activin increases the number of synaptic contacts and the length of dendritic spine necks by modulating spinal actin dynamics. *J Cell Sci* 2007; 120:3830–3837.
201. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007 Mar;13(2):67-76.
202. Shine JM, Naismith SL, Lewis SJ. The pathophysiological mechanisms underlying freezing of gait in Parkinson's Disease. *J Clin Neurosci*. 2011;18(9):1154-7.
203. Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, Conrad B. Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 1998;21:1209-1212.
204. Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Conrad B. Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *Neuroreport* 1999;10:589-594.
205. Siebner HR, Rossmeier C, Mentschel C, Peinemann A, Conrad B. Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2000;178:91–94.
206. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IEC. Should We Expand the Toolbox of Psychiatric Treatment Methods to Include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? *The Journal of Clinical Psychiatry* 2010; 71 (7): 873–884.
207. Soderling TR, Derkach VA. Postsynaptic protein phosphorylation and LTP. *Trends Neurosci*. 2000; 23(2):75-80.
208. Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 2002;543:699-708.
209. Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000;123 Pt 3:572-584.
210. Strafella AP, Valzania F, Nasseti SA, Tropeani A, Bisulli A, Santangelo M, et al. Effects of chronic levodopa and pergolide treatment on cortical excitability in patients

- with Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1198-1202.
211. Suppa A, Marsili L, Belvisi D, Conte A, Iezzi E, Modugno N, et al. Lack of LTP-like plasticity in primary motor cortex in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2011;227:296-301.
 212. Svensson P, Romaniello A, Wang K, Arendt-Nielsen L, Sessle BJ. Plasticity in corticomotor control of the human tongue musculature induced by tongue-task training. *Exp Brain Res* 2003; 152:42–51.
 213. Tanner CM, Aston DA. Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Curr Opin Neurol.* 2000; (4):427-30.
 214. Tamburin S, Fiaschi A, Idone D, Lochner P, Manganotti, Zanette G. Abnormal Sensorimotor Integration Is Related to Disease Severity in Parkinson's Disease: A TMS Study. *Movement Disorders* 2003; 18 (11): 1316-1324.
 215. Taylor A., Gladden MH, Durbaba R. Alpha and gamma motor systems. Plenum Press. New York. 1995; 486-491.
 216. Tergau F, Wanschura V, Canelo M, Wischer S, Wassermann EM, Ziemann U, et al. Complete suppression of voluntary motor drive during the silent period after transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 1999;124:447-454.
 217. Thompson SP (1910): A physiological effect of an alternating magnetic field. *Proc. R. Soc. (Biol.)* 82: 396-8.
 218. Timotijević, V.R. Paunović, *Instrumenti kliničke procene u psihijatriji*, 2003, Institut za mentalno zdravlje.
 219. Trepel C, Racine RJ. Long-term potentiation in the neocortex of the adult, freely moving rat. *Cereb Cortex* 1998; 8:1047–3211.
 220. Tremblay F, Tremblay LE. Cortico-motor excitability of the lower limb motor representation: a comparative study in Parkinson's disease and healthy controls. *Clin Neurophysiol* 2002;113:2006-2012.
 221. Turrigiano GG. Homeostatic plasticity in neuronal networks: the more things change, the more they stay the same. *Trends Neurosci* 1999; 22:221–227.

222. Turrigiano GG, Leslie KR, Desai NS, Rutherford LC, Nelson SB. Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. *Nature*. 1998;391(6670):892-6.
223. Turrigiano GG, Nelson SB. Hebb and homeostasis in neuronal plasticity. *Curr Opin Neurobiol*. 2000;10(3):358-64.
224. Turrigiano GG and Nelson SB. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat. Rev. Neurosci*. 2004; 5: 97-107.
225. Tyvaert L, Houdayer E, Devanne H, Monaca C, Cassim F, Derambure P. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on dystonia: a clinical and pathophysiological approach. *Neurophysiol Clin*. 2006;36(3):135-43.
226. Ueki Y, Mima T, Kotb MA, Sawada H, Saiki H, Ikeda A, et al. Altered plasticity of the human motor cortex in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006;59:60-71.
227. Ueno E, Yanagisawa N, Takami M. Gait disorders in Parkinsonism a study with floor reaction forces and EMG. *Adv Neurol* 1993; 60:414–418.
228. Ungerleider LG, Doyon J, Karni A. Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiology of Learning and Memory* 2002; 78: 553–564.
229. Uryu K, Giasson B, Longhi L, Martinez D, Murray I, Conte V, Nakamura M, Saatman K, Talbot K, Horiguchi T, McIntosh T, Lee V, Trojanowski J. Age-dependent synuclein pathology following traumatic brain injury in mice. *Exp Neurol* 2003,184 (1): 214-24.
230. Vacherot F., Attarian S., Eusebio A., Azulay J. P. Excitability of the lower-limb area of the motor cortex in Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin* 2010a;40:201-208.
231. Vacherot F., Attarian S., Vaugoyeau M., Azulay J. P. A motor cortex excitability and gait analysis on Parkinsonian patients. *Mov Disord* 2010b;25:2747-2755.
232. Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Brasil-Neto JP, Cammarota A, McShane L, Hallett M. Abnormal facilitation of the response to transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1994;44:735-741.
233. Ward CD, Gibb WR. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1990;53:245-249.
234. Ward NS. Compensatory mechanisms in the aging motor system. *Ageing Research Reviews* 2006; 5(3):239-254.

235. Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 1999;517(2):591-597.
236. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1998;108:1-16.
237. Wickliffe A, Tate W P. Metaplasticity: A new vista across the field of synaptic plasticity. *Progress in Neurobiology* 1997; 52 (4): 303–323.
238. Vickery R, Morris S, Bindman L. Metabotropic glutamate receptors are involved in long-term potentiation in isolated slices of rat medial frontal cortex. *J Neurophysiol* 1997; 78: 3039–3046.
239. Ward CD, Gibb WR. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1990; 53: 245-249.
240. Weintraub D, Newberg AB, Cary MS, Siderowf AD, Moberg PJ, Kleiner-Fisman G, Duda JE, Stern MB, Mozley D, Katz IR. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J Nucl Med*. 2005;46(2):227-32.
241. Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Hughes A, Daniel SE, Lees AJ, Quinn NP. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 434–40.
242. Wenzelburger R, Zhang BR, Pohle S, Klebe S, Lorenz D, Herzog J, Wilms H, Deuschl G, Krack P. Force overflow and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain*. 2002;125(4):871-9.
243. Wilder J. The law of initial value in neurology and psychiatry; facts and problems. *J Nerv Ment Dis* 1957; 125: 73-86.
244. Wilson SA, Lockwood RJ, Thickbroom GW, Mastaglia FL. The muscle silent period following transcranial magnetic cortical stimulation. *J Neurol Sci* 1993;114:216-222.
245. Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews in Neuroscience* 2004; 5 (6): 483–494.

246. White NM. Mnemonic functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol.* 1997;7(2):164-9.
247. Wolters A, Sandbrink F, Schlottmann A, Kunesch E, Stefan K, Cohen LG, et al. A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology* 2003;89:2339-2345.
248. Wu AD, Petzinger GM, Lin CH, Kung M, Fisher B. Asymmetric corticomotor excitability correlations in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1587-1593.
249. Zamir O, Gunraj C, Ni Z, Mazzella F, Chen R. Effects of theta burst stimulation on motor cortex excitability in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 815-821.
250. Zhang ZX, Roman GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology.* 1993;12:195-208.
251. Ziemann U, TMS in cognitive neuroscience: virtual lesion and beyond. *Cortex* 2009; 46: 124-127.
252. Ziemann U, Hallett M. Hemispheric asymmetry of ipsilateral motor cortex activation during unimanual motor tasks: further evidence for motor dominance. *Clin Neu* 2001; 112(1): 107-113.
253. Ziemann U., Lonnecker S., Steinhoff B. J., Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996a;40:367-378.
254. Ziemann U, Ilic TV, Pauli C, Meintzschel F, Ruge D. Learning modifies subsequent induction of LTP-like and LTD-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 2004; 24:1666 –1672.
255. Ziemann U, Rothwell J. C, Ridding M. C. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 1996b;496 (Pt 3):873-881.
256. Ziemann U, Siebner HR. Modifying motor learning through gating and homeostatic metaplasticity. *Brain Stimulat* 2008; 1: 60–66.

BIOGRAFIJA

Mr Sci Med Kačar dr Aleksandra je rođena 1968. godine u Čačku, gde je završila osnovnu i srednju sa odličnim uspehom. Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 1987. god., a završila 1993. god. sa prosečnom ocenom 9.71.

Od 1993. god. do 1998. god. bila je stipendista Ministarstva za nauku i tehnologiju Republike Srbije na projektu: “Integrativne funkcije CNS-a” (mentor: Prof dr V.S. Kostić).

Specijalizaciju iz neurologije (1994-1998) je završila na Institutu za neurologiju KCS sa odličnim uspehom. Kao lekar specijalista – neurolog, od 2000. godine je zaposlena na neodređeno vreme.

Magistarsku tezu pod naslovom “Kliničke i elektrofiziološke karakteristike fokalne distonije ruke“ odbranila je 2003. godine (mentor: Prof dr V.S. Kostić).

Edukaciju iz elektromioneurografije je završila na Institutu za neurologiju KCS kod Prim dr R. Trikića.

Dr Kačar je edukovana iz oblasti transkranijalne magnetne stimulacije i elektromiografije u referentnim ustanovama u inostranstvu i to u:

1. Klinični Centar Ljubljana, Odeljenje neurofiziologije, Slovenia (kratkotrajni boravci tokom 2004 i 2005 godine), pod rukovodstvom Prof Dr J. Zidar i Doc dr Z. Rodija;
2. Department of Clinical Neuroscience, King's College, London, UK (Department to Department Program, EFNS stipendija, 2005 godina, pod rukovostvom Prof Dr R.C. Hughes and Prof Dr K. Mills;

3. Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK, Istraživač u oblasti transkranijalne magnetne stimulacije (TMS), (2006/2007 godina, 6 meseci), mentor Prof J.C. Rothwell;
4. Clinical Neurophysiology of the Peripheral Nervous system, Kurs iz elektromiografije (EMG), Uppsala, Sweden, organizator i mentor Prof dr E. Stålberg.

Od 2009 godine, dr Kačar, rukovodi radom u kabinetu za EMNG i evocirane potencijale (EP) na Neurološkoj klinici u Beogradu, i član je tima za neurofiziološku laboratoriju.

Posebna oblast interesovanja se odnosi na primenu neurofizioloških metoda u dijagnostici i terapiji neuroloških bolesti (EMG, EP i TMS), eksperimentalni rad u oblasti kontrole motorike, kao i dijagnostika polineuropatije tankih vlakana.

Dr Kačar je član: Srpskog Lekarskog Društva, Evropskog udruženja neurologa (ENS), Udruženja za klinicku neurofiziologiju Srbije i Udruženja za periferni nervni sistem.

Trenutno je angažovana kao istraživač saradnik u Institutu za Medicinska Istraživanja u Beogradu za potrebe projekta *“Neinvazivna modulacija kortikalne ekscitabilnosti i p lasticiteta – Razvoj metoda neinvazivne neuromodulacije centralnog nervnog sistema u ispitivanja fizioloških mehanizama, dijagnostici i terapiji“*, Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoj Republike Srbije, (rukovodilac dr Saša Filipović), broj ON175012

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а _____

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

"Утицај транскранијалне магнетне стимулације на клиничке знаке и електрофизиолошке параметре код оболелих од Паркинсонове болести."

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

Потпис докторанда

У Београду, 17. 09. 2012.

Alexandre Kacur

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора _____

Aleksandra Kacar

Број уписа _____

Студијски програм _____

Наслов рада _____

Uticaj transkranijalne magnetske stimulacije na klinicke znake i elektrofizioloske parametre kod obolelih od Parkinsonove bolesti.

Ментор _____

Academic Prof. dr. V.S. Koshic

Потписани _____

A. Kacar

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

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

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

Потпис докторанда

У Београду, _____

17. 09. 2012.

Aleksandra Kacar

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

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

Утицај транскранијалне магнетне стимулације на клиничке знаке и електрофизиолошке параметре код оболелих од Паркинсонове болести.
која је моје ауторско дело.

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

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

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

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

Потпис докторанда

У Београду, 17. 09. 2012.

Aleksandra Kacar

1. Ауторство - Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. Ауторство – без прераде. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.

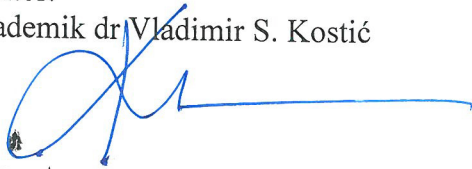
MIŠLJENJE I PREDLOG

Na osnovu svega navedenog, Komisija sa zadovoljstvom konstatuje, da je kandidat Dr Aleksandra Kačar, pratila predloženu metodologiju rada i kompleksan plan istraživanja na jasno definisanoj grupi ispitanika. Radi se o originalnom istraživanju, koje prevazilazi standardne okvire naših akademskih istraživanja, sa posebnim osvrtom na korišćenje transkranijalne magnetne stimulacije (TMS), kao neuromodulatorne metode, za ispitivanje patofizioloških mehanizama Parkinsonove bolesti i mogućnosti njene dalje primene za predikciju toka bolesti, razvoja diskinezija i terapijskog efekta.

U Beogradu, 11.12.2012.godine

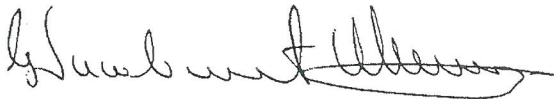
Mentor:

Akademik dr Vladimir S. Kostić

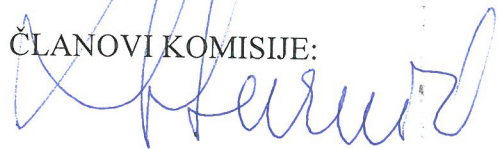


Komentor:

Prof dr Miloš Ljubisavljević

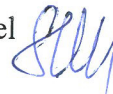


ČLANOVI KOMISIJE:



Prof dr Nadežda Čovičković-Šternić

Prof dr Marina Svetel



Prof Mirjana Popović

