

# Predviđanje stupnja oporavka nakon moždanog udara

---

Čavka, Marina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:662952>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-09**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marina Čavka**

**Predviđanje stupnja oporavka nakon  
moždanog udara**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc Branka Malojčića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

ADL – aktivnosti svakodnevnog života, (engl. *Activities of Daily Living*)

BDNF – moždani neurotrofni čimbenik, (engl. *brain derived neurotrophic factor*)

CBF – moždani protok krvi, (engl. *cerebral blood flow*)

CIMT – terapija ograničenjem pokreta zdrave strane, (engl. *constraint induced movement therapy*)

CT – kompjutorizirana tomografija, (engl. *computed tomography*)

fMR– funkcionalna magnetna rezonancija, (engl. *functional magnetic resonance*)

ICF – Međunarodna klasifikacija funkcioniranja, onesposobljenosti i zdravlja, (engl. *International Classification of Functioning, Disability and Health*)

ICH – intracerebralno krvarenje, (engl. *intracerebral hemorrhage*)

MR – magnetna rezonancija, (engl. *magnetic resonance*)

MU – moždani udar

NIHSS – (engl. *National Institutes of Health Stroke Scale*)

PET – pozitronska emisijska tomografija, (engl. *positron emission tomography*)

PSD – depresija nakon moždanog udara, (engl. *post-stroke depression*)

SAH – subarahnoidalno krvarenje, (engl. *subarachnoid hemorrhage*)

TMS – transkranijalna magnetna stimulacija, (engl. *transcranial magnetic stimulation*)

## SADRŽAJ

### SAŽETAK

### SUMMARY

1. Uvod .....	1
2. Neurorehabilitacija i oporavak bolesnika nakon moždanog udara .....	4
2.1. Domene oporavka .....	4
2.2. Mehanizmi u podlozi oporavka .....	6
2.3. Vremenski tijek oporavka .....	8
2.4. Koncept neurorehabilitacije .....	9
3. Predviđanje stupnja oporavka .....	11
3.1. Biomarkeri oporavka .....	12
3.2. Modeli predviđanja oporavka .....	12
3.2.1. Funkcionalna neovisnost i invaliditet .....	13
3.2.2. Gornji ud .....	16
3.2.3. Hodanje .....	18
3.2.4. Gutanje .....	21
3.2.5. Afazija .....	23
3.2.6. Depresija nakon moždanog udara .....	24
3.3. Uspješnost metoda rehabilitacije .....	26
4. Zaključak .....	28
5. Zahvale .....	29
6. Literatura .....	30
7. Životopis .....	38

## **SAŽETAK**

### **Predviđanje stupnja oporavka nakon moždanog udara**

Marina Čavka

MU je heterogena bolest čiji čimbenici rizika i liječenje ovise o specifičnim etiopatogenetskim mehanizmima. Vodeći je uzrok kratkotrajnog funkcionalnog oštećenja u odraslih koji može dovesti do značajnog dugotrajnog invaliditeta u nedostatku odgovarajućeg liječenja i rehabilitacije. Oporavak od MU je složen proces s obrascima koji se razlikuju među skupinama bolesnika. Ključni izazov u rehabilitaciji i istraživanju novih intervencija nakon MU upravo je varijabilnost stupnja oporavka među klinički sličnim bolesnicima koja otežava procjenu učinka određene rehabilitacijske metode na oporavak. U podlozi procesa oporavka je neuroplastičnost koja čini osnovu spontanog biološkog oporavka i mehanizama oporavka ovisnih o učenju. Bolje razumijevanje ovih mehanizama moglo bi pomoći u predviđanju potencijala oporavka i planiranju personalizirane rehabilitacije. Kako bi se što preciznije predvidio oporavak od MU, na individualnoj razini, razvijaju se modeli predviđanja za različite funkcionalne domene. Modeli uključuju kliničke mjere i biomarkere oštećenja odnosno potencijala oporavka živčanog sustava. U biomarkere spadaju biološke, fiziološke i radiološke mjere koje bi trebale poboljšati točnost predviđanja oporavka utemeljenog na kliničkim mjerama. Alati za predviđanje trebali bi kombinirati manji broj informacija na sustavan i lako pamtljiv način kako bi se lakše implementirali u kliničku praksu. Informiranje bolesnika i njihovih obitelji o očekivanom potencijalu oporavka, kao i mogućem lošem zdravstvenom ishodu, omogućuje bolju prilagodbu novoj životnoj situaciji i planiranje budućnosti.

**Ključne riječi:** moždani udar, neuroplastičnost, neurorehabilitacija, oporavak, predviđanje

## **SUMMARY**

### **Predicting the degree of recovery after stroke**

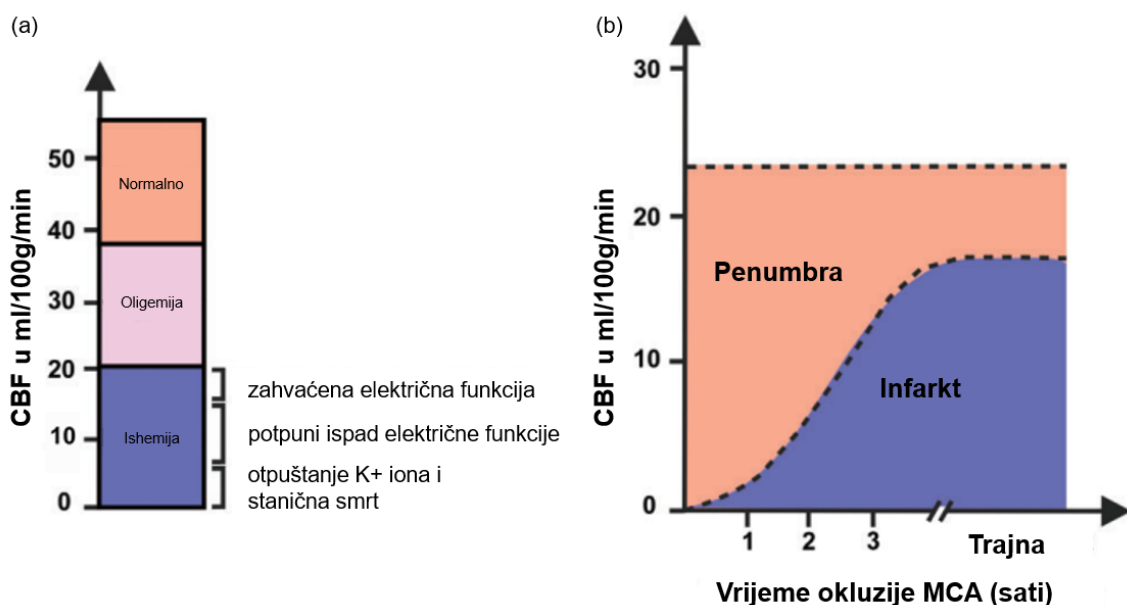
Marina Čavka

Stroke is a heterogeneous disease with risk factors and treatment that depend on the specific etiopathogenetic mechanisms. Stroke is the leading cause of short-term functional impairment in adults, which can lead to significant long-term disability in the absence of adequate treatment and rehabilitation. Recovery from stroke is a complex process with patterns that differ among patient groups. A key challenge in post-stroke rehabilitation and research of new interventions is precisely the variability of the degree of recovery among clinically similar patients, which makes it difficult to assess the effect of a particular rehabilitation method on recovery. Underlying the recovery process is neuroplasticity which forms the basis of spontaneous biological recovery and learning-dependent recovery mechanisms. A better understanding of these mechanisms could help predict recovery potential and plan personalized rehabilitation. To predict stroke recovery as accurately as possible, at the individual level, prediction models across different functional domains are being developed. The models include clinical measures and biomarkers of damage or recovery potential of the nervous system. Biomarkers, which include biological, physiological, and radiological measures, should improve the accuracy of recovery predictions based on clinical measures. Prediction tools should combine a small amount of information in a systematic and easy-to-remember way for easier implementation in clinical practice. Informing patients and their families about the expected recovery potential, as well as possible poor health outcomes, enables better adaptation to a new life situation and future planning.

**Keywords:** stroke, neuroplasticity, neurorehabilitation, recovery, prediction

## 1. Uvod

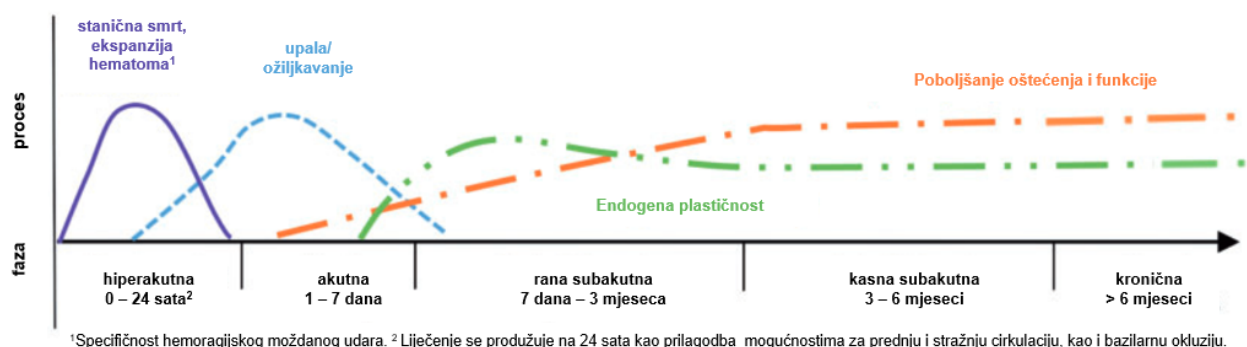
Na globalnoj razini, MU je drugi na ljestvici uzroka smrti i treći uzrok smrti i invaliditeta zajedno (1). MU je klinički sindrom definiran kao naglo nastali žarišni ili, rjeđe, globalni neurološki deficit koji traje dulje od 24 sata ili dovodi do smrti, a može se objasniti samo cerebrovaskularnim poremećajem (2). Ovisno o mehanizmu nastanka oštećenja mozga, MU dijelimo na ishemijski MU (infarkt mozga), hemoragijski MU ili intracerebralno krvarenje (ICH) i subarahnoidalno krvarenje (SAH) (3). Infarkt središnjeg živčanog sustava definiran je kao odumiranje stanica mozga, kralježnične moždine ili retine koje možemo pripisati ishemiji, na temelju patohistoloških, neuroradioloških i/ili kliničkih dokaza trajnog oštećenja (4). Prvi simptomi i znakovi ishemije zamjećuju se kada protok krvi (perfuzija), s normalnih 60 ml na 100 g, padne na manje od 22 ml na 100 g mozga u minuti. Ishemija dovodi do iscrpljivanja energetske zaliha neurona te posljedično poremećaja ionskih gradijenata i električnih potencijala. Neuron gubi funkciju, a daljnji pad perfuzije ili duže trajanje istog stupnja ishemije dovodi do ireverzibilnog oštećenja odnosno infarkta (3, Slika 1).



**Slika 1.** Prikaz ishemijskih pragova iz dvije studije: **(a)** Modificirani prikaz, prema Astrup i sur. (1977.), predstavlja ishemijske pragove poremećaja električne funkcije neurona i otpuštanja K<sup>+</sup> iona **(b)** Modificirani graf, prema Jones i sur. (1981.), prikazuje interakciju CBF i vremena. CBF – moždani protok krvi. MCA – srednja moždana arterija. Prilagođeno i preuzeto iz Ermine i sur., 2021.



Glavno znanstveno otkriće, koje podupire moderno liječenje ishemijskog MU, napravljeno je prije četiri desetljeća identifikacijom zone penumbre oko nepovratno ozlijeđene jezgre infarkta. Neuronu u ovoj zoni gube funkciju, ali mogu biti spašeni ako se perfuzija obnovi na vrijeme (5). Cilj reperfuzijske terapije ishemijskog MU je spasiti što više moždanog tkiva kako bi se osigurao bolji klinički ishod. Tromboliza, intravenska injekcija tkivnog aktivatora plazminogena (tPA), trenutno je zlatni standard liječenja ishemijskog MU. Druga reperfuzijska metoda, mehanička trombektomija, indicirana je u bolesnika s okluzijom velikih krvnih žila (5). Lokacija, profil i volumen penumbre važni su prediktori kliničkog odgovora na reperfuziju (6,7). Zona penumbre, osim hipoperfuzijom, ugrožena je valom štetnih metaboličkih procesa koji se šire od jezgre infarkta, uključujući ekscitotoksičnost, širenje depresije, oksidativni stres i upalni odgovor koji mogu dovesti do proširenja infarkta i pogoršanja kliničkog ishoda (8). Kada govorimo o oporavku od MU, konačno spašena penumbra postaje dio peri-infarktne tkiva (9). Pokusi na glodavcima pokazali su da tijekom prvih 4 tjedna nakon MU postoje jedinstvene molekularne, strukturne i fiziološke promjene u peri-infarktne korteksu koje vjerojatno služe kao supstrat za povećanu plastičnost mozga (10). Studije koje prate oporavak od MU kod ljudi također sugeriraju postojanje osjetljivog perioda postishemijske plastičnosti u kojem se događa većina oporavka (11,12). Pojam neuroplastičnosti veže se uz sposobnost mozga za funkcionalnu i/ili morfološku prilagodbu ili promjenu ovisno o novonastalim okolnostima (13).



**Slika 2.** Vremenski okvir koji sadrži kritične vremenske točke nakon moždanog udara povezane s trenutno poznatom biologijom u podlozi oporavka. Prilagođeno i preuzeto iz Bernhardt i sur., 2017.

MU možemo shvatiti kao kontinuum u kojem početni patološki događaji pokreću kasnije regenerativne događaje, a vremenski tijek podijeliti na hiperakutnu, akutnu, subakutnu i kroničnu fazu (9,14, Slika 2). Opća korist liječenja u akutnoj fazi ne proizlazi samo iz primjene trombolize – manji dio (10-15%) svih bolesnika s MU su kandidati – već i općenito iz optimizacije liječenja, minimiziranja komplikacija i elemenata rane neurorehabilitacije (15). Liječenje je usmjereno na poboljšanje perfuzije ugroženoga tkiva, smanjivanje metaboličkih potreba mozga i održavanje biokemijske ravnoteže organizma. Opće mjere uključuju korekciju krvnog tlaka, održavanje optimalne tjelesne temperature, euglikemije, adekvatne oksigenacije i hidratacije (3). Dodatno, bolesnici s ICH-om, zbog moguće ekspanzije hematoma, moraju biti pod stalnim nadzorom kako bi se na vrijeme prepoznali znakovi porasta intrakranijalnoga tlaka. Kod bolesnika sa SAH-om potrebno je prevenirati i liječiti komplikacije poput odgođene cerebralne ishemije, vazospazma i ponovnog krvarenje (rerupture) (3). Rehabilitacija bolesnika s MU u akutnoj fazi počinje fizikalnom terapijom (mobilizacijom) i logopedskim vježbama (vježbe gutanja i disanja) koje ujedno služe kao prevencija mogućih komplikacija, plućne embolije odnosno aspiracijske pneumonije (3,15). Dokazano je da se najbolji rezultati akutnog liječenja postižu u specijaliziranim ustanovama – jedinicama za liječenje moždanih udara (3,16). Unatoč znatnim poboljšanjima u akutnom liječenju, neurološki deficiti perzistiraju u više od polovice bolesnika te je mnogim preživjelima potrebna neurorehabilitacija. Bolesnici nakon otpusta iz bolnice oporavak nastavljaju u sklopu stacionarne ili ambulantne rehabilitacije (15,17).

## 2. Neurorehabilitacija i oporavak bolesnika nakon moždanog udara

Rehabilitacija je proces aktivne promjene u kojem osoba koja je postala onesposobljena stječe znanja i vještine potrebne za optimalnu tjelesnu, psihološku i društvenu funkciju (18). Rehabilitacija podrazumijeva proces skrbi, dok oporavak odražava opseg u kojem se tjelesne strukture i funkcije te aktivnosti, vraćaju u stanje prije MU. Pojam oporavak može biti predstavljen na dva načina: 1) promjena, uglavnom poboljšanje, ishoda u određenoj domeni koju pojedinac postiže između dvije (ili više) vremenskih točaka, ili 2) mehanizam koji je u podlozi tog poboljšanja u vidu pravog oporavka ili kompenzacije (14,19).

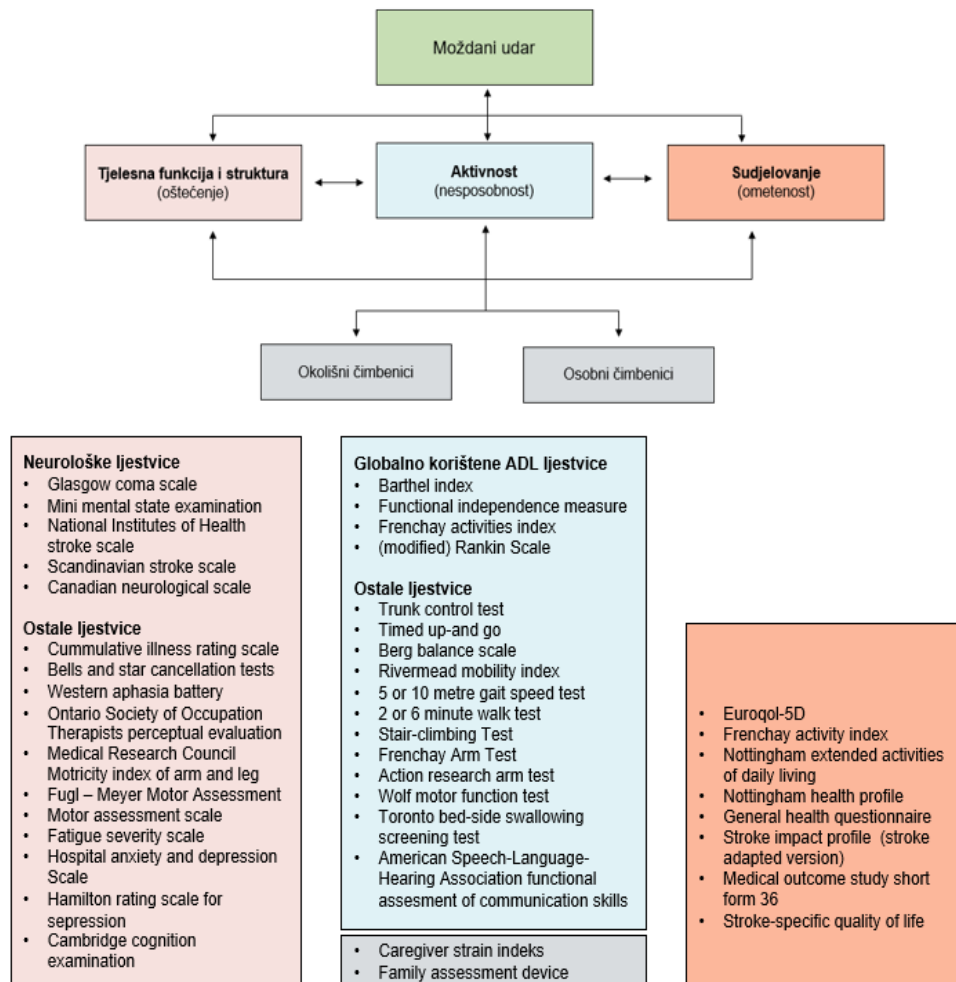
### 2.1. Domene oporavka

Klinička slika MU ovisi o veličini lezije i vaskularnom teritoriju koji je zahvaćen. Prisutnost jednostranog motoričkog ispada, ispada vidnog polja ili poremećaja viših moždanih funkcija kao što su afazija i zanemarivanje (engl. *neglect*) uglavnom smješta leziju u moždanu hemisferu. Ataksija, diplopija, vrtoglavica ili bilateralna slabost obično ukazuju na leziju u moždanom deblu ili malom mozgu. Različite kombinacije neuroloških deficita definiraju sindrome MU (20, Tablica 1).

**Tablica 1.** Sindromska klasifikacija moždanog udara. Preuzeto iz Brinar i sur., 2019.

Naziv sindroma	Kliničke karakteristike
lakunarni sindromi	<ul style="list-style-type: none"><li>• čisto motorički MU</li><li>• čisto senzorički MU</li><li>• ataktična hemipareza (najčešće disartrija uz nespretnost šake ili ipsilateralna ataksija s parezom noge)</li><li>• senzomotorički MU</li></ul>
sindromi prednje cirkulacije	<ul style="list-style-type: none"><li>• hemiplegija ili hemipareza kontralateralna cerebralnoj leziji</li><li>• hemianopsija kontralateralna cerebralnoj leziji</li><li>• poremećaj viših moždanih funkcija (afazija, vidno-prostorna dezorijentacija)</li></ul>
sindromi stražnje cirkulacije	<ul style="list-style-type: none"><li>• ipsilateralna ozljeda III. do XII. moždanoga živca (jednog ili više) i kontralateralni motorički i/ili senzorički ispad</li><li>• bilateralni motorički i/ili senzorički ispad</li><li>• poremećaj konjugiranih pokreta bulbusa</li><li>• ispadi cerebelarnih funkcija bez znakova oštećenja ipsilateralnih dugih puteva</li><li>• izolirana hemianopsija ili kortikalna sljepoća</li><li>• poremećaj svijesti (koma)</li></ul>

Rehabilitaciju od MU najčešće provodi multidisciplinarni tim čiji je cilj poboljšati funkcionalnu neovisnost i socijalnu integraciju bolesnika koristeći holistički biopsihosocijalni model, kako je definirano Međunarodnom klasifikacijom funkcioniranja, onesposobljenosti i zdravlja (14,21, Slika 3).



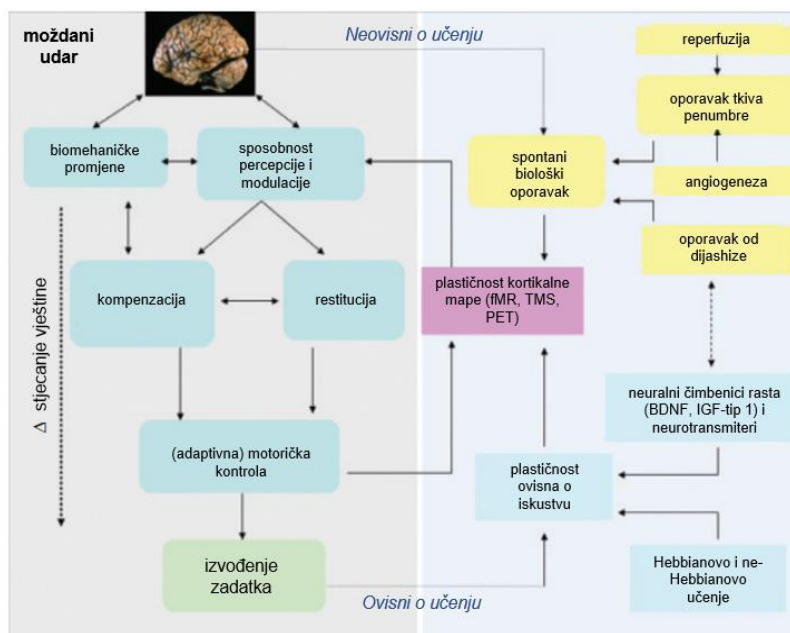
**Slika 3.** Prikaz ključnih značajki modela Međunarodne klasifikacije funkcioniranja, onesposobljenosti i zdravlja (ICF) i mjernih ljestvica koje se često koriste u evaluaciji ishoda nakon moždanog udara. ADL – aktivnosti svakodnevnog života. Prilagođeno i preuzeto iz Langhorne i sur., 2011.

Holistički biopsihosocijalni model pruža okvir za klasifikaciju posljedica MU, ali i procjenu učinka rehabilitacije na tjelesne funkcije (oštećenja), ograničenja u aktivnostima (nesposobnosti) i sudjelovanju (ometenosti) pojedinca u društvu (22,23). Ishodi MU mogu se mjeriti različitim ljestvicama (24). Tako primjerice, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) procjenjuje oštećenje funkcije (npr. hemipareza, afazija, disartrija) odnosno težinu MU (25).

Gubitak sposobnosti obavljanja aktivnosti svakodnevnog života (npr. odijevanje, hranjenje, pokretljivost) mjeri se ljestvicama poput Barthel Indeksa (BI). Stroke Impact Scale (SIS) uključuje procjenu kvalitete života i sposobnosti funkcioniranja u društvenim ulogama (npr. zaposlenje ili hobiji) (24). Iako niti jedna pojedinačna mjera ishoda ne može opisati ili predvidjeti sve dimenzije oporavka nakon MU, vrijednosti ovih kliničkih mjera u akutnoj fazi pokazuju značajnu važnost u predviđanju određenih ishoda u kasnijim fazama oporavka (24,26).

## 2.2. Mehanizmi u podlozi oporavka

Motorički ispadi, proučavani više nego bilo koje drugo oštećenje funkcije u istraživanju oporavka od MU, mogu se poboljšati putem dva procesa: pravog oporavka i kompenzacije (12,14). Pravi oporavak (restitucija) označava smanjenje oštećenja funkcije, odnosno stjecanje istih ili sličnih obrazaca motoričke kontrole kao prije MU (14). Motorička kontrola je proces kojim motoričke naredbe iz CNS-a aktiviraju i koordiniraju mišiće koji generiraju zglobne kretnje za pomicanje efektora u ciljno usmjerenim akcijama (27). Efektor je definiran kao dio tijela koji je u interakciji s predmetom ili okolinom, npr. ruka i noga (28). Kompenzacija označava korištenje alternativnih pokreta uključivanjem različitih mišićnih skupina, zglobova ili efektora za postizanje istog zadatka odnosno aktivnosti (12,14). Kompenzaciju možemo podijeliti na adaptaciju i supstituciju. Adaptacija označava pojavu novih motoričkih obrazaca koji proizlaze iz korištenja motornih elemenata koji su ostali netaknuti na razini tjelesne funkcije (28). Primjerice, većina bolesnika s blagom do umjerenom hemiparezom razvija kompenzatorne pokrete trupa kako bi nadoknadili slabost udova (22). Supstitutivna kompenzacija postiže se korištenjem različitih krajnjih efektora (28). Tako bolesnici mogu naučiti koristiti neparetički ekstremitet za izvođenje određenih aktivnosti (npr. higijena, hranjenje) (22). Bez promatranja kvalitete izvođenja zadatka, kada se koristi isti krajnji efektor, nemoguće je razlikovati oporavak kao rezultat restitucije od kompenzacije (28). Razvoj metoda kvantitativne procjene pokreta omogućuje bolju diferencijaciju između pravog oporavka i kompenzacije što omogućuje bolje razumijevanje neurofizioloških promjena u podlozi i točniju procjenu učinkovitosti rehabilitacijskih metoda (29,30).

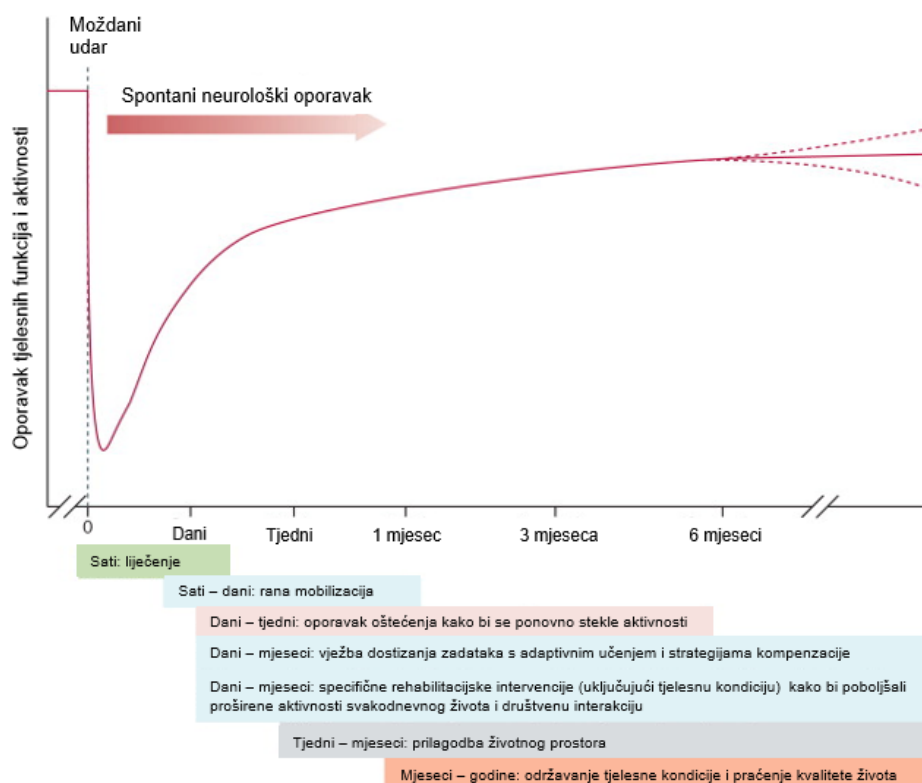


**Slika 4.** Funkcionalni procesi koji vode do adaptivne motoričke kontrole nakon moždanog udara (desno) i temeljni biološki mehanizmi ovisni i neovisni o učenju koji su u podlozi (lijevo). Prilagođeno i preuzeto iz Textbook of neural repair and rehabilitation, Selzer i sur., 2014.

Za procese oporavka važna je sposobnost modulacije pokreta koja zahtijeva očuvanu percepciju, motoričku snagu i selektivnost koje mogu biti oštećene moždanim udarom. Biomehaničke promjene koje također otežavaju oporavak su pojava spastičnosti i gubitak mišićnih vlakana ortogradnom degeneracijom (22, Slika 4). Unatoč jasnim razlikama između restitucije i kompenzacije, motoričko učenje potrebno je za oba procesa (12). Restitucija implicira postojanje redundancije motoričkog korteksa odnosno razotkrivanje latentnih kortikokortikalnih veza treningom (29). Motoričko učenje, definiramo kao bolji odabir radnji i poboljšano izvođenje tih radnji za određeni zadatak. U podlozi ovog procesa je neuroplastičnost inducirana motoričkim treningom odnosno iskustvom (12,29). Neuroplastičnost mozga može biti potaknuta ishemijom te neovisno o motoričkom učenju posredovati spontani biološki oporavak (12). Spontani biološki oporavak povezan je s razrješenjem učinaka edema, krvi i dijashize, obnove neuronske ekscitabilnosti i neuralnog odgovora ipsilateralno te mehanizmima popravka tkiva (31). U konačnici mehanizmi koji su ovisni o učenju, kao i oni neovisni, zajedno doprinose makroskopskim promjenama kortikalne reorganizacije (plastičnost kortikalne mape) koje sugeriraju fMR, PET, TMS (22). Iako se mnoga načela oporavka motorike vjerojatno mogu primijeniti na nemotoričke sustave, postojanje razlika u organizaciji ovih sustava zahtijeva daljnja istraživanja mehanizama oporavka (14).

### 2.3. Vremenski tijek oporavka

Pokusi na životinjskim modelima i studije koje prate oporavak u ljudi pokazuju da se većina restitucije događa u prvih 1 do 3 mjeseca nakon MU kao rezultat spontanog biološkog oporavka te povećane osjetljivosti na vježbanje i okruženje bogato osjetnim podražajima (12). Takav nalaz može se pripisati osjetljivom razdoblju postishemijske povećane plastičnosti mozga definirane jedinstvenim genetskim, molekularnim, fiziološkim i strukturnim događajima u peri-infarktnom tkivu (10,12). Ovaj vremenski period važan je terapijski cilj za početak neurorehabilitacije kako bi se iskoristili jedinstveni fiziološki uvjeti, oblikovao spontani proces oporavka te maksimizirao potencijal intervencija koje potiču restituciju (14,32). Oporavak kompenzacijom događa se u bilo koje vrijeme nakon MU (12). Nakon osjetljivog razdoblja u kojem se doseže većina oporavka slijedi stabilnija, ali još uvijek promijenjiva faza kroničnog MU (33, Slika 5). Naime, plastičnost mozga nakon MU, izvan osjetljivog razdoblja, nalikuje ili je možda identična plastičnosti u neozlijeđenom mozgu (12).



**Slika 5.** Hipotetski obrazac oporavka nakon moždanog udara s vremenskim rasporedom intervencijskih strategija. Boje intervencijskih strategija vezane su za domene ICF i odgovaraju onima na slici 3. Prilagođeno i preuzeto iz Langhorne i sur., 2011.

Možemo reći da se plastičnost nakon MU normalizira s vremenom te spriji oporavak kod kroničnog MU, kao i učenje vještina kod zdravih osoba, pripisati ograničenjima plastičnosti zrelog mozga (12,13). Iako su dugotrajne prospektivne kohortne studije rijetke, tradicionalno je prihvaćeno da u prosjeku bolesnici dosežu plato oporavka 3 do 6 mjeseci nakon MU (22). Studija koja je pratila bolesnike (n=101) nakon prvog MU i rehabilitacijskog programa od 20 tjedana identificirala je promjene u oporavku 10-30% bolesnika. Šest mjeseci nakon MU značajan broj bolesnika pokazao je poboljšanje ili pogoršanje funkcije gornjih udova (n=8 odnosno 5) i donjih udova (n=19 odnosno 9). Nadalje, procjena aktivnosti svakodnevnog života (ADL) pokazala je pogoršanje u pet, a poboljšanje u četiri bolesnika (34). Ova studija sugerira da izostanak značajne promjene u prosjeku ne odražava adekvatno moguće promjene kod pojedinaca (22). Na razvoj platoa oporavka također mogu utjecati učinak gornje granice (engl. *ceiling effects*) i osjetljivost mjernih ljestvica određenog ishoda na promjenu. Naime, na gornjem kraju ljestvica potrebna su veća poboljšanja funkcije ili aktivnosti da bi se vidjela promjena rezultata što potencijalno stvara privid prestanka oporavka (35). Ponovljena mjerenja, u određenim vremenskim točkama, koja počinju rano i nastavljaju se u kroničnu fazu, u većim kohortama bolesnika, iznimno su važna jer mogu pomoći u boljem razumijevanju prirodnog tijeka oporavka unutar specifičnih funkcionalnih domena (14). Važno je naglasiti da svako poboljšanje u bilo kojoj domeni ICF-a možemo smatrati znakom oporavka koji je u tijeku (14).

#### 2.4. Koncept neurorehabilitacije

Rehabilitacijske intervencije možemo podijeliti u dvije kategorije: 1) vježbanje koje se oslanja na plastičnost ovisnu o iskustvu i učenju (npr. motorička, senzorna, kognitivna te govorna i jezikovna terapija) i 2) intervencije koje povećavaju potencijal plastičnosti ovisne o iskustvu i učenju (npr. farmakoterapija ili neinvazivna stimulacija mozga) (36). Kada započeti, koliko dugo, kolikom intenzitetom (dozom), gdje i kojom metodom rehabilitacije važna su pitanja u području rehabilitacije bolesnika nakon MU (37).



Randomizirano multicentrično istraživanje AVERT (engl. *A Very Early Rehabilitation Trial after stroke*) pokazalo je da vrlo ranu mobilizaciju, u prosjeku oko 18 sati nakon MU, treba razmotriti s oprezom jer je bila povezana sa smanjenjem povoljnog ishoda 3 mjeseca nakon MU (38). Ipak, važno je napomenuti da je kontrola skupina u ovom ispitivanju također rano započela rehabilitaciju, u prosjeku oko 22 sata nakon MU (37). Većina oporavka događa se unutar prva 3 mjeseca nakon MU, a studije na životinjskim modelima sugeriraju da bi odgađanje treninga nakon MU moglo oslabiti njegovu učinkovitost tijekom vremena (10,37). Problematiku vremena početka rehabilitacije i doze naglašava australska studija „Inactive and alone“ iz 2004. godine. U studiju su uključeni bolesnici (n=64) unutar 14 dana od MU iz 5 jedinica za liječenje moždanih udara. Bolesnici su promatrani tijekom 2 uzastopna dana između 8 i 17 sati. Prilikom svakog promatranja utvrđivala se tjelesna aktivnost, lokacija i prisutnost drugih osoba (39). Rezultati pokazuju da su bolesnici bili sami u svojim sobama 60% vremena, u krevetu više od 50% vremena i aktivni samo 13% vremena (39,40). U studiji konvencionalnih stacionarnih i ambulantnih programa rehabilitacije, Lang i suradnici kvantificirali su količinu vježbi gornjeg uda usmjerenih na zadatak tijekom 312 sesija fizikalne i radne terapije u sedam gradova u SAD-u i Kanadi (41). Prosječan broj funkcionalnih ponavljanja po sesiji bio je 32, gdje je jedno ponavljanje definirano kao jedan dovršetak funkcionalnog zadatka (npr. obuti cipelu). Ukupan broj od 32 ponavljanja obično je bio podijeljen na 2-4 funkcionalna zadatka, što znači da je količina ponavljanja po zadatku bila vrlo niska (40,41). Studije motoričkog učenja kod zdravih životinjskih modela sugeriraju da je ponavljanje stotine ciljano usmjerenih kretnji potrebno kako bi se izazvale promjene u kortikalnoj sinaptičkoj gustoći. Ovaj nalaz upućuje da je vjerojatno mnogo veći broj ponavljanja potreban ako želimo koristiti rehabilitacijski trening za povećanje učinka spontanog biološkog oporavka (40). Različite metode neurorehabilitacije razvijene su i isprobane tijekom posljednja tri desetljeća. Oporavak funkcije vjerojatno će biti poboljšan metodama koje su u interakciji i olakšavaju mehanizme spontanog oporavka (32). U nove metode ubrajamo ponavljajući trening preko određivanja krajnjeg cilja (engl. *repetative task training*), biofeedback, terapiju ograničavanjem pokreta zdrave strane (engl. *constrained-induced movement therapy*), robotsku tehnologiju, virtualnu stvarnost, motoričku sliku (engl. *motor imagery*), neinvazivnu stimulaciju mozga i farmakoterapiju (32,42)

### 3. Predviđanje stupnja oporavka

Suočavanjem s funkcionalnim oštećenjem nakon MU, jedno od najčešćih pitanja bolesnika je: „Hoću li biti bolje?“ (37). Informiranje bolesnika i njihovih obitelji o očekivanom potencijalu oporavka, kao i mogućem lošem zdravstvenom ishodu, omogućuje bolju prilagodbu novoj životnoj situaciji i planiranje budućnosti (43). Predviđanje bi također moglo pomoći u ranom planiranju dugoročne skrbi za bolesnika, primjerice određivanju udjela restitucijskih i kompenzacijskih strategija u rehabilitaciji (43,44). Moglo bi pružiti rana upozorenja kod bolesnika koji se ne oporavljaju kako je predviđeno što otvara mogućnost istraživanja uzroka takvog odstupanja (43). Prema tome, predviđanje individualnog oporavka nakon MU od iznimne je važnosti, ali može biti teško zbog raznolikosti obrazaca oporavka među bolesnicima (37).

Studije oporavka nakon MU sugeriraju da spontani biološki oporavak slijedi pravilo proporcionalnog oporavka (45). Za motoriku gornjeg uda, maksimalni rezultat na Fugl-Meyer ljestvici (FM) iznosi 66. Pravilo proporcionalnog oporavka nalaže da bi nakon 3 mjeseca bolesnici trebali ostvariti približno 70% svog maksimalnog potencijalnog oporavka (46). Oporavak definiramo razlikom između oštećenja nekoliko dana nakon MU i oštećenja u određenoj vremenskoj točki (45). Tako bi bolesnik s umjerenom hemiparezom, FM = 46 nakon MU trebao oporaviti FM rezultat za  $(66 - 46) \times 0,7$  odnosno FM bi nakon 3 mjeseca trebao iznositi 60 (46). Iako je pravilo pokazalo značajnu korist u studijama oporavka, gornjeg uda (47), donjeg uda (48), afazije (49) i prostornog zanemarivanja (50), postoje bolesnici čiji oporavak odstupa od ovog pravila. Dok se dio bolesnika s teškom hemiparezom (FM < 20) oporavlja proporcionalno kao svi ostali, dio se ne oporavlja (46). Odgovor na pitanje razlike između te dvije subpopulacije bolesnika nudi studija koja je pratila oporavak gornjeg uda u bolesnika (n = 93) nakon prvog ishemijskog MU. Kod bolesnika s očuvanim integritetom kortikospinalnog puta, oštećenje gornjeg uda oporavilo se prema pravilu proporcionalnog oporavka bez obzira na rezultat početnog oštećenja mjerenog FM ljestvicom. Integritet kortikospinalnog puta u ovoj studiji određivan je uz pomoć transkranijalne magnetne stimulacije (51).

Transkranijalna magnetska stimulacija (TMS) je neurofiziološka metoda koja magnetskim poljem stimulira motorički korteks. Stimulacijom primarnog motoričkog korteksa (M1) izazivaju se motorički evocirani potencijali (MEP) u određenim mišićima kontralateralnog uda (52). Elektrofiziološki parametri kao što su latencija i amplituda ili odsutnost potencijala, mogu služiti kao pokazatelji funkcionalnog integriteta i ekscitabilnosti kortikospinalnog puta (52). Kako bi se što točnije predvidio oporavak od MU na individualnoj razini, oblikuju se modeli koji uz kliničke, sve više uključuju neurofiziološke i neuroradiološke mjere oštećenja odnosno biomarkere (37).

### 3.1. Biomarkeri oporavka

Biomarkere oporavka od MU definiramo kao pokazatelje stanja bolesti odnosno molekularnih/staničnih procesa koje je teško klinički izmjeriti, a mogu se koristiti za razumijevanje ishoda ili predviđanje oporavka, odnosno odgovora na liječenje (36). Biomarkeri mogu biti biološki (biokemijski, genetički), radiološki (strukturni, funkcionalni, biokemijski), neurofiziološki (obraci moždane ekscitabilnosti ili električne aktivnosti) ili njihove kombinacije (53). Prognostički biomarkeri koriste se za utvrđivanje vjerojatnosti različitih ishoda bolesti. Prediktivni biomarker definiran je nalazom da njegova prisutnost ili promjena razlikuje bolesnike koji će s većom vjerojatnošću povoljno odgovoriti na određenu terapiju od onih s manjom vjerojatnošću povoljnog odgovora (54).

### 3.2. Modeli predviđanja oporavka

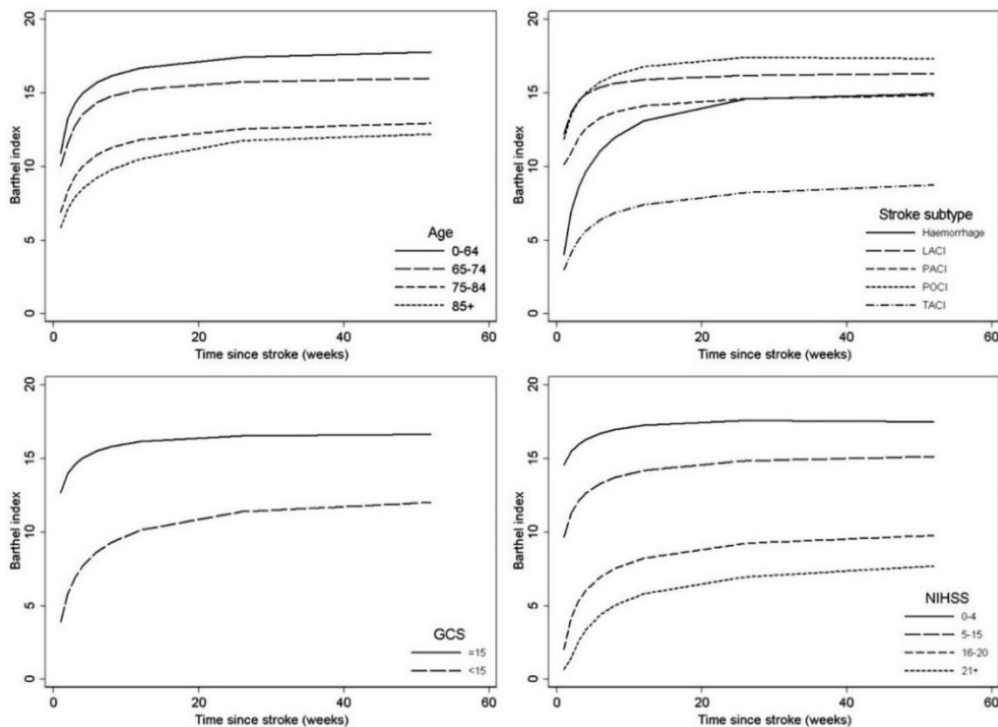
Stinear i suradnici predložili su nekoliko značajki koje bi model predviđanja trebao imati da bi njegova primjena u kliničkoj praksi bila korisna (26). Prvo, treba predvidjeti budućnost, a ne samo identificirati korelate trenutne funkcije. Drugo, modeli su potrebni na početku oporavka, primjerice u prvom tjednu nakon MU, kako bi poslužili u planiranju otpusta bolesnika iz bolnice i rehabilitacije. Treće, model treba predviđati za određenu kasniju vremensku točku, a ne za očekivani ishod pri otpustu. Četvrto, predviđanje bi trebalo biti značajno za pojedinog bolesnika.

Predviđanje dobrog ( $mRS \leq 2$ ) ili lošeg ( $mRS \geq 3$ ) ishoda na temelju rezultata mRS ljestvice (modified Rankin Scale) često nije dovoljno detaljno da bi bilo od pomoći bolesnicima, njihovim obiteljima i rehabilitacijskim timovima (26). Vrlo važna značajka u procjeni korisnosti modela je i procjena poopćivosti (vanjske validnosti) u zasebnoj skupini bolesnika od one u kojoj je model razvijen. Konačno, alati za predviđanje trebali bi kombinirati manji broj informacija na sustavan i lako pamtljiv način kako bi se lakše implementirali u kliničku praksu (26). Priopćavanje informacija o predviđanju bolesnicima i obiteljima treba biti pažljivo. Važno je da bolesnici i obitelji dobiju dosljedne informacije tijekom tjedana i mjeseci nakon MU. Također je važno da se predviđanja prenose na način koji održava motivaciju bolesnika da se uključe u rehabilitaciju, postavbe odgovarajuće ciljeve i sudjeluju u svojim životnim ulogama u najvećoj mogućoj mjeri (26).

### 3.2.1. Funkcionalna neovisnost i invaliditet

MU je vodeći uzrok kratkotrajnog funkcionalnog oštećenja u odraslih (55). Gotovo 70% bolesnika u akutnoj fazi ima hemiparezu, a 40% bolesnika s hemiparezom ne postiže samostalnost u izvršavanju aktivnosti svakodnevnog života (ADL) unutar 6 mjeseci nakon MU (55). Razina neovisnosti ili invaliditeta u bolesnika mjeri se ADL ljestvicama. Barthel Index (BI), Functional Independence Measure (FIM) i Frenchay Activities Index (FAI) granularnije su ljestvice od mRS ljestvice i pružaju detaljnije informacije o razini neovisnosti (26).

Douiri i suradnici dobili su BI rezultate od bolesnika ( $n = 495$ ) u devet vremenskih točaka tijekom prve godine nakon MU. Ovi podaci korišteni su za razvoj multivarijantnog linearnog regresijskog modela koji je izračunao očekivani BI rezultat za određeni tjedan nakon MU (43). Vanjska validnost je testirana u zasebnoj skupini bolesnika ( $n = 1049$ ). Funkcionalni oporavak procijenjen je BI rezultatom u rasponu od 0 do 20 tako da niži rezultati označavaju veću invalidnost. Model je predstavljen krivuljama koje prikazuju funkcionalni oporavak tijekom vremena nakon MU (Slika 6). Dob, podtip MU, NIHSS i binarizirani Glasgow coma scale (GCS) rezultat po prijemu identificirani su kao dobri i nezavisni prognostički čimbenici oporavka (43). Podtipovi MU definirani su prema klasifikaciji Oxfordshire Community Stroke Project (56).

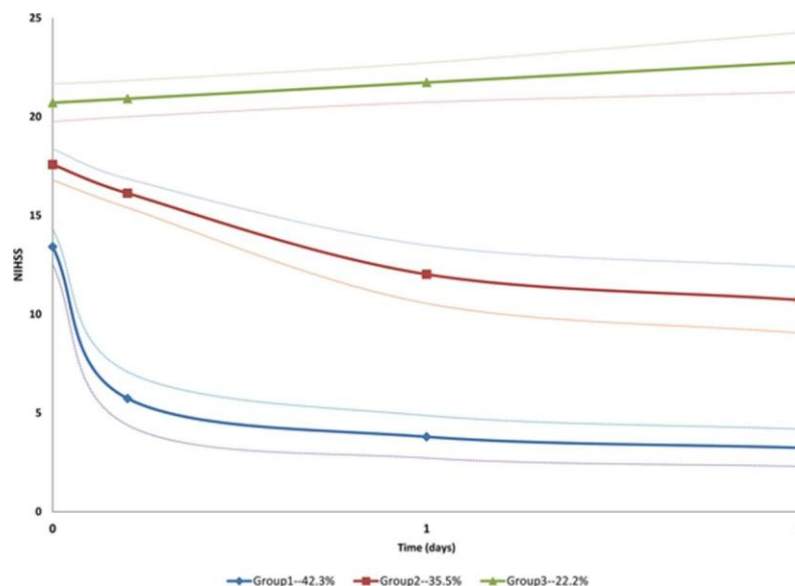


**Slika 6.** Prosječni predviđeni obrasci oporavka nakon moždanog udara stratificirani prema dobi, podtipu moždanog udara, GCS i NIHSS rezultatu. LACI – lakunarni infarkt, TACI – totalni infarkt prednje cirkulacije, PACI – parcijalni infarkt prednje cirkulacije, POCI – infarkt stražnje cirkulacije. GCS – Glasgow coma scale. Preuzeto iz Douiri i sur., 2017.

Model predviđa hoće li bolesnik biti ovisan o drugima ( $BI < 8$ ), zahtijevati pomoć ( $BI > 12$ ) ili biti neovisan ( $BI > 17$ ) u određenom trenutku nakon MU što bi moglo biti korisno u planiranju dugoročne skrbi bolesnika (43). Obrasci funkcionalnog oporavka pokazali su veća poboljšanja u prvim tjednima nakon MU, a zatim dostizanje platoa. Ovisno o težini i podtipovima MU tijekom oporavka razlikovao se dostizanjem platoa na različitim razinama BI ljestvice u različito vrijeme (43). Primjerice kada se razmatra funkcionalna neovisnost ubrzo nakon prijema, prognostičke krivulje hemoragijskog i TACI moždanog udara oporavka pokazuju sličnosti. Tri mjeseca kasnije u bolesnika s hemoragijskim MU uočava se značajno veće poboljšanje. S druge strane, unatoč razlikama između hemoragijskog i PACI moždanog udara na početku, oporavak nakon tri mjeseca bio je usporediv (43).

Unatoč sporijoj stopi oporavka uočenoj u starijih bolesnika, očekuje se tijekom poboljšanja sumjerljiv onom u mlađih bolesnika s nešto kasnijim dostizanjem platoa. Ovaj nalaz sugerira da starijim bolesnicima možda trebati dulja rehabilitacija i manja je vjerojatnost da će biti otpušteni ranije iz bolnice (43). Studija sugerira potencijal ovih krivulja za prikaz oporavka pojedinca i rano identificiranje mogućih odstupanja, slično korištenju krivulja rasta za praćenje razvoja djece (43).

Stratifikacija ispitanika temeljila se na jednoj karakterističnoj varijabli u određenoj vremenskoj točki, kao što je težina MU po prijemu, što može ograničiti kliničku korisnost (43). Iako početne mjere težine MU predstavljaju dobru mjeru za predviđanje ishoda prije liječenja, drugi pokazatelji težine MU koji uključuju informacije nakon liječenja mogli bi biti bolji za predviđanje funkcionalnih ishoda (57,58). Tako primjerice, rana putanja neurološkog poboljšanja definirana dvodnevnom longitudinalnim NIHSS podacima predviđa funkcionalne ishode 90 dana nakon MU s većom točnošću od NIHSS rezultata po prijemu, volumena infarkta,  $\Delta$ NIHSS (24-satna promjena u NIHSS-u), 24-satnog NIHSS. Pojedinci u skupini s velikim poboljšanjem NIHSS-a imaju veću vjerojatnost postizanja boljeg funkcionalnog ishoda (58, Slika 7).

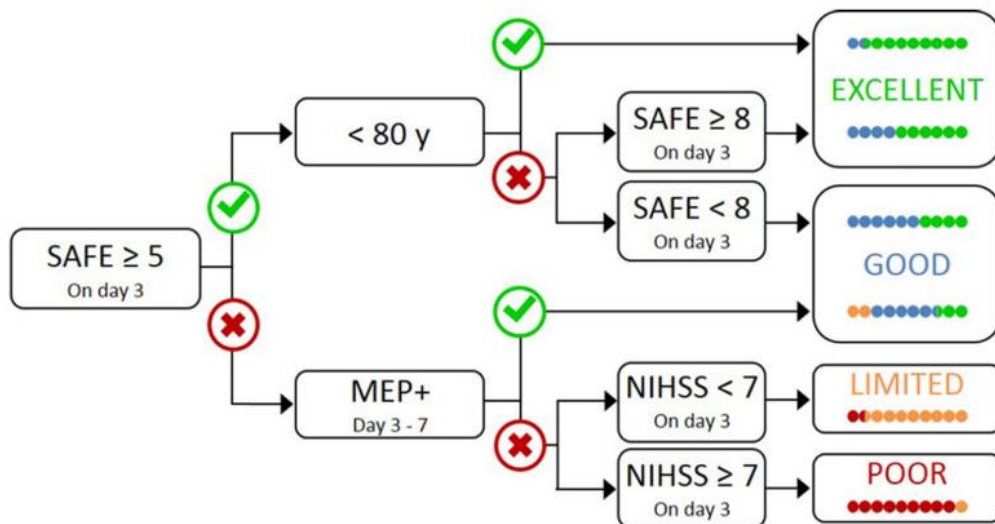


**Slika 7.** Grupna analiza putanje longitudinalnih NIHSS rezultata težine moždanog udara u razdoblju od 48 sati nakon prijema. Skupina 1 = veliko poboljšanje NIHSS-a. Skupina 2 = minimalno poboljšanje NIHSS-a. Skupina 3 = bez poboljšanja NIHSS-a. Preuzeto iz Sajobi i sur., 2017.

### 3.2.2. Gornji ud

Oporavak funkcije gornjeg uda uglavnom je teži od oporavka funkcije donjeg uda čiji potpuni oporavak pokazuje i do 65% bolesnika. Dio studija sugerira da samo 15% bolesnika potpuno oporavi funkciju ruke što značajno utječe na izvođenje aktivnosti svakodnevnog života te posljedično na ukupnu kvalitetu života (55). Ishodi oporavka gornjeg uda obično se procjenjuju ljestvicama kao što su Fugl-Meyer ljestvica (FM) za mjerenje oštećenja funkcije i Action Research Arm Test (ARAT) za mjerenje ograničenja aktivnosti (26).

Stinear i suradnici kombinirali su kliničke mjere oštećenja funkcije i biomarkere integriteta kortikospinalnog puta kako bi predvidjeli funkcionalnu kategoriju ishoda gornjeg uda 3 mjeseca nakon MU (59). Predict Recovery Potential (PREP) algoritam razvijen je u studiji od 40 sudionika dok je vanjska validnost testirana u naknadnoj studiji od 157 sudionika (44,59). PREP2 algoritam započinje ispitivanjem abdukcije ramena i ekstenzije prstiju (SAFE, engl. *Shoulder Abduction and Finger Extension*) koje se provodi treći dan nakon MU (59, Slika 8). Stupnjevanje motoričke slabosti tijekom izvođenja pokreta paretičnim gornjim udom ocjenjuje se Medical Research Council ljestvicom (60). Oba pokreta kvantificiraju se ocjenom od nula do pet, na način da nula predstavlja nemogućnost, a pet normalnu snagu izvođenja kretnje (3,60). Ocjene se zbrajaju kako bi se odredio SAFE rezultat. Ako je rezultat barem 5, dob bolesnika je sve što je potrebno da se predvidi izvrstan ili dobar ishod gornjeg uda (60). Ako je SAFE rezultat manji od 5, tada je potrebna transkranijalna magnetna stimulacija za testiranje integriteta kortikospinalnog sustava. Ako se motorički evocirani potencijal (MEP) mogu izazvati, u mišiću paretičnog gornjeg uda (m. extensor carpi radialis), u periodu od trećeg do sedmog dana, tada se predviđa dobar ishod. Ako se MEP ne može izazvati, NIHSS rezultat izmjeren trećeg dana koristi se za predviđanje ograničenog ili lošeg ishoda gornjeg uda. Prethodni, PREP algoritam koristio je neuroradiološki biomarker mjeren magnetnom rezonancijom koji je u PREP 2 algoritmu zamijenjen dostupnijim NIHSS rezultatom bez gubitka na točnosti modela (60).



**Slika 8.** PREP2 algoritam predviđa funkcionalni ishod gornjeg ud 3 mjeseca nakon moždanog udara. Četiri moguće funkcionalne kategorije ishoda gornjeg uda su: Excellent (izvrstan), Good (dobar), Limited (ograničen), Poor (loš). Određene su prema rezultatu kliničke ljestvice ARAT (Action Research Arm Test) Preuzeto iz Stinear i sur., 2017.

Sveukupno, predviđanje PREP2 algoritma točno je za 75% bolesnika, a optimističnije od stvarnog ishoda za 25% bolesnika. Upotreba algoritma u kliničkoj praksi povezana je sa skraćanjem duljine boravka na odjelu, većom sigurnošću terapeuta i prilagođavanjem strategija rehabilitacije gornjeg uda očekivanom ishodu za pojedinog bolesnika (44). Druga studija pokazala je da su predviđanja PREP2 ostala točna za većinu bolesnika i 2 godine nakon MU (61).

Glavno ograničenje PREP2 algoritma je što transkranijalna magnetna stimulacija nije dostupna u mnogim ustanovama. U studiji koja je testirala model, TMS je bio potreban za predviđanje u jedne trećine bolesnika (60). Također je potrebno istražiti i druge moguće čimbenike predviđanja ishoda gornjeg uda, kao što su somatosenzacija gornjeg uda, vid, vidnoprstorna pažnja i kognitivne funkcije. Moguće je da se PREP2 predviđanja, koja se temelje na mjerama motoričkog sustava, manje vjerojatno postižu kada na motoričku izvedbu bolesnika utječu ispadi u senzornim i kognitivnim domenama (60).



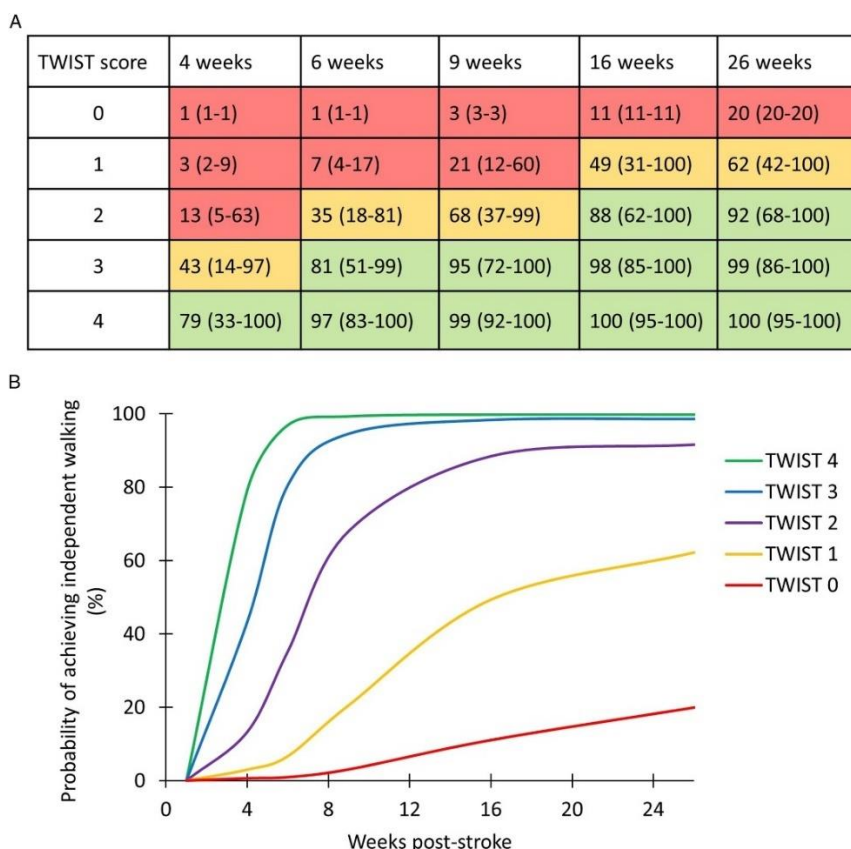
Važnost uključivanja nemotoričkih domena u predviđanje oporavka gornjeg uda pokazuje studija koja je bila ograničena na homogenu skupinu bolesnika (n=102) s prvim teškim MU u području srednje moždane arterije koji je rezultirao potpunom hemiplegijom, 76% slučajeva uključivalo je paralizu gornjeg ekstremiteta. Od ovih bolesnika 62% nije uspjelo postići određenu spretnost ruke (ARAT  $\geq 10$  bodova) nakon 6 mjeseci. Otprilike 38% bolesnika pokazalo je oporavak spretnosti hemiplegične ruke. Od ovih bolesnika, 11,6% je postiglo potpuni funkcionalni oporavak spretnosti paretične ruke (tj. 57 bodova na ARAT-u) nakon 6 mjeseci. Prema ovoj studiji infarkt cijele prednje cirkulacije, MU desne hemisfere, homonimna hemianopsija, poremećaj bulbomotorike, zanemarivanje (engl. *neglect*) i stupanj pareze procijenjen u prva četiri tjedna bili su statistički značajno povezani s lošijim ishodom funkcije gornjeg uda (62).

### 3.2.3. Hodanje

Gotovo dvije trećine bolesnika s MU po prijemu ima poteškoće s hodaњem (63). Aktivnost hodaњa nakon MU procjenjuje se ljestvicama kao što su Functional Ambulation Categories (FAC) i Functional independence measure (FIM). Ove ljestvice tipično su binarizirane na samostalno i nesamostalno hodaњe (26). Važno je naglasiti da se hodaњe dodatno može definirati kvalitetom i brzinom. Zbog toga definicija samostalnog hodaњa varira od hodaњa na kratke udaljenosti u kućanstvu s pomagalom do hodaњa u zajednici bez pomagala (26). Hodaњe u zajednici definira se kao samostalna pokretljivost izvan kuće, što uključuje sposobnost samouvjerenog kretaњa na neravnom terenu, privatnim prostorima, trgovačkim centrima i drugim javnim mjestima (64).

Smith i suradnici istraživali su kliničke mjere oštećenja funkcije i biomarker integriteta kortikospinalnog puta mjeren transkranijalnom magnetnom stimulacijom (TMS) kako bi predvidjeli hoće li i kada bolesnik hodati samostalno (65). Samostalnost je definirana kao FAC rezultat od najmanje 4 boda (66). Ljestvica FAC procjenjuje status kretaњa određujući koliko potpore druge osobe bolesniku treba pri hodu, bez obzira na to koristi li pomagalo ili ne. Samostalnost hodaњa boduje se od nula do pet, na način da nula označava nesposobnost hodaњa, a pet samostalni hod posvuda, uključujući i stepenice (67).

Unatoč razmatranju neurofiziološkog biomarkera, nakon analize svih čimbenika, samo su klinički pokazatelji uključeni u konačni Time to Walking Independently after Stroke (TWIST) model koji je namijenjen za primjenu kod bolesnika koji još ne hodaju samostalno (FAC<4) tjedan dana nakon MU (65). U TWIST modelu, razvijenom u studiji od 93 sudionika, dob, snaga pri ekstenziji koljena mjerena Medical Research Council ljestvicom i rezultat Berg balance testa predviđali su samostalno hodanje (68). Jedan bod dodjeljuje se za dob < 80 godina, dodatni bod za MRC ekstenziju koljena  $\geq 3/5$ . U procjeni ravnoteže Berg balance testom dva boda dodjeljuju se za rezultat  $\geq 16/56$ , jedan bod za 6-15 i nula bodova za rezultat < 6. Mjerenja se provode u prvom tjednu nakon MU te se prema ukupnom TWIST rezultatu predviđa vjerojatnost samostalnog hodanja u 4., 6., 9., 16. odnosno 26. tjednu nakon MU (68, Slika 9).



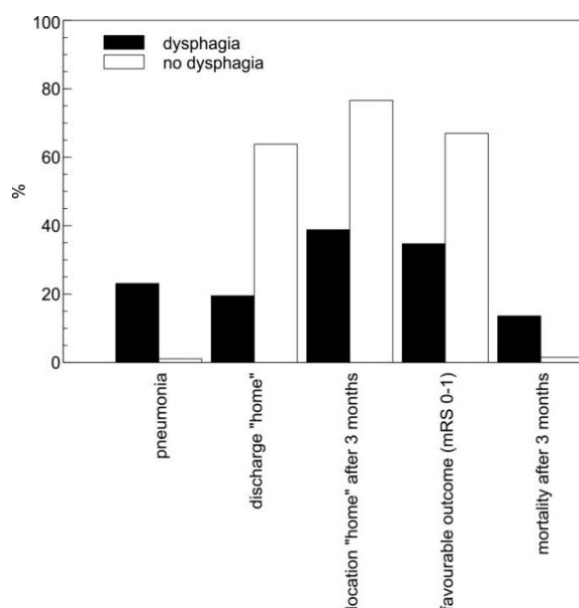
**Slika 9.** Tumačenje rezultata TWIST. **A.** Vjerojatnost postizanja samostalnog hodanja u % (95% CI) za određeni tjedan prema postignutom TWIST rezultatu. Crvena boja znači da osoba vjerojatno neće samostalno hodati (vjerojatnost 0-10%); Narančasta boja znači da osoba ima neke šanse za samostalno hodanje (vjerojatnost 35–68%); Zelena boja znači da osoba vjerojatno hoda samostalno (vjerojatnost 79-100%). **B.** Vrijeme predviđeno za postizanje neovisnog hodanja nakon moždanog udara za pojedini TWIST rezultat. Preuzeto iz Smith i sur., 2022.

U studiji koja je pratila 41 bolesnika s kroničnim MU, više od 50% sudionika s odsutnim motoričkim evociranim potencijalima u mišićima donjeg uda izazvanih TMS metodom i ozljedom kortikospinalnog puta na magnetnoj rezonanciji hodali su samostalno ili uz nadzor. Ovaj nalaz sugerira da bi uloga kortikospinalnog puta mogla biti manje važna za oporavak donjeg uda od važnosti koju pokazuje u oporavku gornjeg uda (69). Neuroanatomska kontrola donjeg uda i hodanja razlikuje se od gornjeg uda, prisutnošću bilateralnih i alternativnih silaznih puteva koji pružaju veću redundanciju (70). Također je moguće da korištena TMS metoda proizvodi lažno negativne rezultate, zbog dubokog položaja motoričke kore donjeg uda (65). Ranije studije podupiru prognostičku vrijednost kliničkih mjera kontrole trupa i snage donjih udova za povratak samostalnog hodanja pri čemu je kontrola trupa snažniji čimbenik predviđanja (66). Snažno predviđanje oporavka samostalnog hoda pomoću mjera kontrole trupa može odražavati doprinos medijalnih descendentnih puteva kao što su retikulospinalni i vestibulospinalni put. Ispitivanje mišića trupa transkranijalnom magnetnom stimulacijom i neuroradiološke mjere projekcija od malog mozga do retikularnih i vestibularnih jezgri nisu razmatrane u ovoj studiji i mogle bi se razmotriti u budućim studijama (65).

Glavno ograničenje TWIST modela je nedostatak testiranja vanjske validnosti. Također, nekoliko čimbenika koji nisu bili uključeni u ovu studiju poput prisutnosti povišenog tonusa mišićne mase, prostornog zanemarivanja (engl. *neglect*), prethodnog MU kao i mjera propriocepcije, kognicije i raspoloženja mogli bi biti korisni u predviđanju (68). U konačnici, važno je dugotrajno pratiti bolesnike kako bi se provjerila točnost predviđanja za razdoblje duže od godine dana (26,68). Važnost dugotrajnog praćenja naglašava studija koja je pratila bolesnike nakon prvog MU (n=205) u periodu 1 do 3 godine nakon MU. Cilj studije bio je identificirati kliničke odrednice koje mogu predvidjeti koji su pojedinci osjetljiviji na pogoršanje pokretljivosti u navedenom razdoblju. Jedna petina bolesnika pokazala je značajan pad pokretljivosti dugoročno nakon MU. Neki od čimbenika rizika bili su kognitivne poteškoće, depresija i umor. Prepoznavanje prognostičkih čimbenika u rizičnih bolesnika može usmjeriti primjenu ranije intervencije. Smanjenje ozbiljnosti ovih čimbenika rizika pružanjem farmakološkog liječenja ili programa rehabilitacije moglo bi smanjiti rizik od pogoršanja pokretljivosti (71).

### 3.2.4. Gutanje


Disfagija je često prisutan morbiditet nakon MU. Prijavljena učestalost disfagije u bolesnika varira između 19% do 81% (72). U studiji koja je pratila 570 bolesnika nakon MU, disfagija je dijagnosticirana u 118 (20,7%) bolesnika. Nakon otpusta iz bolnice disfagija je potrajala u njih 60 (50,9%) (73). Studija ističe povezanost disfagije s pojavom upale pluća, duljinom boravka u bolnici i odredištem otpusta bolesnika te uspoređuje stope povoljnog kliničkog ishoda i mortaliteta između bolesnika s disfagijom i bolesnika bez disfagije (73, Slika 10).



**Slika 10.** Usporedba ishoda u bolesnika s disfagijom i bez disfagije. Preuzeto iz Arnold i sur., 2016.

Galovic i suradnici kombinirali su 5 čimbenika u razvoju The Predictive Swallowing Score (PRESS) modela koji predviđa vjerojatnost poremećenog oralnog unosa i vjerojatnost povratka na prehranu prije MU (74). U procjeni ovih ishoda, PRESS koristi 5 čimbenika: dob, NIHSS rezultat po prijemu, podatak o zahvaćanju frontalnog operkuluma, početni rizik od aspiracije procijenjen uz pomoć Any 2 Scale i početni poremećaj oralnog unosa mjereno Functional Oral Intake Scale (FOIS) (Slika 11). PRESS je razvijen u skupini od 153 bolesnika s disfagijom nakon ishemijskog MU, a vanjska validnost je testirana u zasebnoj skupini od 126 bolesnika (74).

Alat u obliku besplatne aplikacije predviđa vjerojatnost ishoda za 7. i 30. dan nakon MU (74). Ovo su klinički relevantne vremenske točke, jer smjernice preporučuju postavljanje nazogastrične sonde ili perkutane endoskopske gastrostome ako se očekuje da će oralni unos biti poremećen dulje od 7, odnosno 30 dana (26,74). Predviđanje vjerojatnosti povratka na prehranu prije MU može pomoći u informiranju bolesnika i obitelji (74). Mjesto i veličina MU određivani su uz pomoć različitih neuroradioloških modaliteta. Magnetna rezonancija (MR) korištena je 56%, a kompjutorizirana tomografija (CT) u 44% bolesnika što bi moglo povećati varijabilnost podataka i smanjiti pouzdanost otkrivanja lezije frontalnog operkuluma u bolesnika kod kojih je korišten CT. Ipak, takav pristup oponaša situaciju iz stvarnog života, zbog različite dostupnosti MR u pojedinim ustanovama, što model čini primjenjivim u kliničkoj praksi (74). Potrebna su daljnja istraživanja za procjenu korisnosti PRESS modela kod bolesnika s intracerebralnim krvarenjem te proučavanje primjene i utjecaja na skrb bolesnika u kliničkoj praksi (26,74).

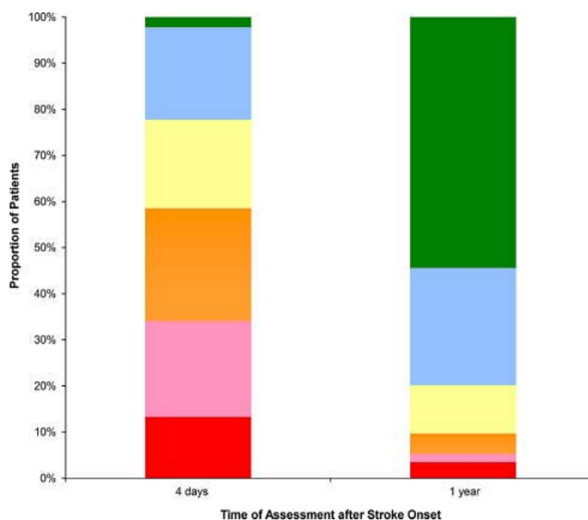
<b>Age</b>					
<input type="checkbox"/> 0 pts	Age <70 y				
<input type="checkbox"/> 1 pt	Age ≥70 y				
<b>NIHSS score at admission</b>					
<input type="checkbox"/> 0 pts	NIHSS score ≤5 pts				
<input type="checkbox"/> 1 pt	NIHSS score = 6-13 pts				
<input type="checkbox"/> 2 pts	NIHSS score ≥14 pts				
<b>Stroke location</b>					
<input type="checkbox"/> 0 pts	No lesion of the frontal operculum				
<input type="checkbox"/> 1 pt	Lesion of the frontal operculum				
					
<b>Initial risk of aspiration</b>					
<input type="checkbox"/> 0 pts	Any 2 score = 0-3 pts	Any 2 (Daniels et al <sup>22</sup> )			
<input type="checkbox"/> 1 pt	Any 2 score = 4-5 pts	<input type="checkbox"/> Dysphonia	<input type="checkbox"/> Abnormal gag reflex	<input type="checkbox"/> Cough after swallow	
<input type="checkbox"/> 2 pts	Any 2 score = 6 pts	<input type="checkbox"/> Dysarthria	<input type="checkbox"/> Abnormal volitional cough	<input type="checkbox"/> Voice change after swallow	
<b>Initial impairment of oral intake</b>					
<input type="checkbox"/> 0 pts	FOIS score ≥4	FOIS (Crary et al <sup>18</sup> )			
<input type="checkbox"/> 2 pts	FOIS score = 2-3	<input type="checkbox"/> Level 1: nothing by mouth.		<input type="checkbox"/> Level 5: total oral diet with multiple consistencies, but requiring special preparation or compensations.	
<input type="checkbox"/> 4 pts	FOIS score = 1	<input type="checkbox"/> Level 2: tube-dependent with minimal attempts of food or liquid.		<input type="checkbox"/> Level 6: total oral diet with multiple consistencies without special preparation, but with specific food limitations.	
		<input type="checkbox"/> Level 3: tube-dependent with consistent oral intake of food or liquid.		<input type="checkbox"/> Level 7: total oral diet with no restrictions.	
		<input type="checkbox"/> Level 4: total oral diet of a single consistency.			
<b>Sum</b>					
(0-10 pts)					

**Slika 11.** Izračun PRESS rezultata. Preuzeto iz Galovic i sur., 2019.

### 3.2.5. Afazija

Afazija u bolesnika s MU povezana je s većom smrtnošću i smanjenom vjerojatnošću povratka na posao (75,76). Bolesnici s afazijom nakon MU prijavljuju lošiju kvalitetu života i sudjeluju u manje aktivnosti od bolesnika bez afazije, čak i kada su njihove tjelesne sposobnosti i socijalna podrška usporedivi (77). Nakon MU, približno 30% bolesnika ima trajne jezične teškoće ili kroničnu afaziju (78).

El Hachioui i suradnici razvili su model Sequential Prognostic Evaluation of Aphasia after stroke (SPEAK) koji predviđa oporavak od afazije godinu dana nakon MU (79). Model je razvijen kao logistička regresija u skupini od 147 sudionika s afazijom nakon MU, a naknadno validiran i izmijenjen za predviđanje ishoda nakon 6 mjeseci u skupini od 131 sudionika (80). Predviđa se postojanje dobrog ishoda prikazanog kao rezultat  $\geq 4$  na Aphasia Severity Rating Scale (ASRS) od mogućih 5 bodova (Slika 12). Varijable koje su predviđale dobar ishod su bolji rezultat fonološke procjene u akutnoj fazi, manji Barthel Index, niža dob, viša razina obrazovanja, kardioembolijski MU i intracerebralno krvarenje u odnosu na nekardioembolijski MU (80).



**Slika 12.** Distribucija rezultata ASRS ljestvice u bolesnika četiri dana i godinu dana nakon moždanog udara. 0, nema govora ili slušnog razumijevanja (crveno); 1, komunikacija kroz fragmentirani izraz (rozo); 2, moguć je razgovor o poznatim temama uz pomoć (narančasto); 3, razgovor o svakodnevnim problemima moguć bez gotovo ikakve pomoći (žuto); 4, gubitak tečnosti (plavo); 5, minimalno uočljiv poremećaj govora (zeleno). Preuzeto iz El Hachioui i sur., 2013.

Fonologija koja proučava glasove u jeziku pokazala se kao najsnažniji prediktor od proučavanih jezičnih komponenti, što bi moglo biti povezano s razlikama u njihovoj lateralizaciji (79). Semantika (značenje riječi) i sintaksa (struktura rečenice) aktiviraju desnu i lijevu hemisferu dok je aktivacija tijekom fonološke obrade više lokalizirana u lijevoj hemisferi (81). Ova činjenica mogla bi objasniti važnu ulogu rezultata fonološke procjene u navedenom modelu predviđanja jer se ispitivana skupina gotovo u potpunosti sastojala od bolesnika s lezijom lijeve hemisfere (79).

Kako bi se olakšalo korištenje modela u kliničkoj praksi potrebno je kombiniranje informacija iz logističke regresije na sustavan i lako pamtljiv način u alat za predviđanje (26). Studija nije uključivala CT snimke koje bi moglo pružiti specifične informacije o veličini i položaju lezije te njihovom utjecaju na prognozu afazije nakon MU (79). Sve više studija sugerira važnost korištenja neuroradioloških metoda u boljem razumijevanju anatomske osnove afazije i predviđanju oporavka (36,82). Ipak, nema dovoljno vanjski validiranih studija s većim brojem ispitanika koje pokazuju da neuroradiološki biomarkeri jasno poboljšavaju predviđanje oporavka afazije ili odgovora na terapiju (36,83).

### 3.2.6. Depresija nakon moždanog udara

Depresija nakon moždanog udara (PSD) ozbiljna je i česta komplikacija. Depresivni simptomi prisutni su kod otprilike trećine osoba koje su preživjele MU (84). Studije pokazuju da rano liječenje antidepresivima smanjuje težinu depresije i poboljšava funkcionalni ishod bolesnika (85). Stoga je rano otkrivanje PSD-a ključno za optimiziranje skrbi bolesnika s MU. Postojanje trenda smanjenja duljine boravka u bolnici komplicira probir bolesnika s depresijom, osobito zbog dijagnostičkog kriterija depresije da simptomi trebaju biti prisutni  $\geq 2$  tjedna (86).

De Man-van Ginkel i suradnici razvili su model koji predviđa rizik razvoja PSD nakon otpusta koristeći čimbenike rizika mjerene u prvom tjednu nakon MU. Model je razvijen na 410 sudionika iz skupine od 1033 bolesnika (86). Čimbenici koji su pokazali povezanost s pojavom depresije 8 tjedana nakon MU bili su depresija ili drugi psihijatrijski poremećaj u povijesti bolesti, angina pectoris u povijesti bolesti i potpuna ovisnost o drugoj osobi pri aktivnosti odijevanja (86).

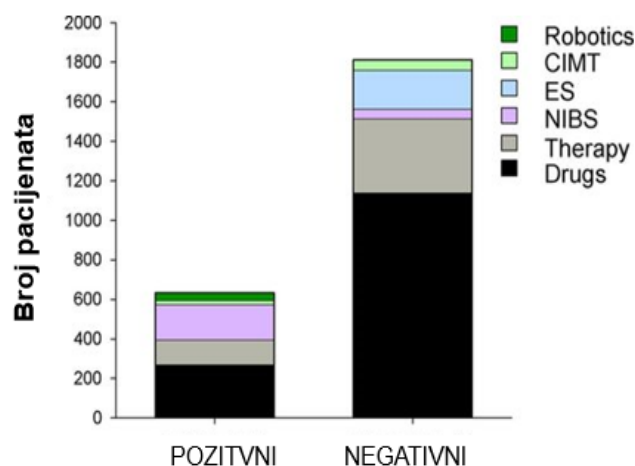
Ciljana populacija sastojala se od bolesnika sposobnih za adekvatnu komunikaciju jer procjena depresije uvelike ovisi o verbalnoj i kognitivnoj kompetenciji. Iako je PSD povezan s komunikacijskim i kognitivnim oštećenjem nakon MU i dalje je teško pouzdano izmjeriti depresiju u bolesnika s kognitivnim i komunikacijskim poremećajima (86). Prikupljanje podataka u prvom tjednu nakon MU rezultiralo je relativno visokim udjelom bolesnika koji su bili previše bolesni da bi sudjelovali zbog težine MU, teške afazije ili teških kognitivnih oštećenja. Ovo bi također moglo objasniti relativno nisku kumulativnu incidenciju PSD-a koja je u ovoj studiji iznosila 14,1% u prvih 8 tjedana nakon MU (86). Navedene činjenice ograničavaju model na primjenu u bolesnika s MU koji su sposobni adekvatno komunicirati (86).

Potencijalno rješenje ovog ograničenja je uključivanje objektivno mjerljivih biomarkera u modele predviđanja (36). S obzirom da je patofiziologija PSD-a i dalje nejasna, a ishodi PSD-a mogu značajno utjecati na kvalitetu života bolesnika, važno je pronaći učinkovite biomarkere za predviđanje razvoja depresije nakon MU (87). Moždani neurotrofni čimbenik (BDNF) predstavlja jedan od glavnih medijatora neuroplastičnosti (88). Nedostatak blagotvornih učinaka BDNF-a u promicanju neurogeneze mogao bi biti povezan s razvojem PSD. Moždani neurotrofni čimbenik ulazi u interakciju s nekoliko sustava neurotransmisije, uključujući serotonergički, glutamatergički i GABAergički, koji su povezani s temeljnim mehanizmima nastanka depresivnih poremećaja (87). Studije izvještavaju o značajnom smanjenju razine BDNF-a kod bolesnika s PSD, ipak dio studija ne potvrđuje takav nalaz. Stoga je još uvijek otvoreno pitanje mogu li razine BDNF-a u serumu, osobito u ranoj fazi MU, biti učinkovit biomarker za predviđanje rizika od naknadnog razvoja PSD-a (87).



### 3.3. Uspješnost metoda rehabilitacije

Rehabilitacija se prvenstveno provodi u prvih 30 dana nakon MU kako bi se oblikovao spontani proces oporavka i iskoristili jedinstveni fiziološki uvjeti koji prevladavaju u tom razdoblju (19,32). Iako su razvijene brojne nove metode i dodatci konvencionalnoj rehabilitaciji malo je studija koje istražuju njihovu primjenu u razdoblju od prvih 30 dana nakon MU (23,32). Ispitivanja u kasnijim fazama MU mogu smanjiti učinkovitost metode kao što odgoda početka rehabilitacije dovodi do lošijih ishoda (32,89). U sustavnom pregledu koji je uključivao studije u području motoričke rehabilitacije nakon MU do 2013. godine identificirana su 532 randomizirana kontrolirana istraživanja. Od toga 63 rane studije (11,8%), 179 kasnih studija (33,6%) i 284 kroničnih studija (53,4%). Rane studije uključivale su sve bolesnike unutar 30 dana; kasne studije unutar 180 dana nakon MU, a kronične studije nakon više od 180 dana. Među ranim studijama izdvojeno je 30 kvalitetnih s pozitivnim ili negativnim ishodima (Slika 13). Ograničenja implementaciji u kliničku praksu za metode s pozitivnim ishodima, čine mali uzorci i nedostatak dugotrajnog praćenja bolesnika (32).



**Slika 13.** Ukupni broj sudionika u 30 kvalitetnih ranih studijama s pozitivnim ili negativnim primarnim ishodom. Robotics – robotska tehnologija. CIMT – terapija ograničenjem pokreta zdrave strane. ES – elektrostimulacija. NIBS – neinvazivna stimulacija mozga. Therapy – varijacije standardne fizioterapije. Drugs – farmakološka sredstva. Prilagođeno i preuzeto iz Stinear i sur., 2013.

Manje od trećine ranih studija iz ovog pregleda istraživalo je mehanizme djelovanja intervencije. Interakciju liječenja s fiziološkim mehanizmima od interesa potrebno je procijeniti prije nego što se liječenje može pouzdano preporučiti za široku kliničku upotrebu (32). Za kvalitetno ispitivanje važna je i stratifikacija bolesnika prema potencijalu za oporavak motoričke funkcije. Skupine koje se čine usporedivima prema početnom motoričkom oštećenju mogu se značajno razlikovati što predstavlja čimbenik zabune u tumačenju rezultata ispitivanja (32). Umjesto toga, odabir bolesnika trebao bi uključivati odgovarajuće biomarkere koji bi idealno bili povezani s biološkim mehanizmom terapije ili tretmana koji se ispituje (36). Razvoj preciznijih modela koji predviđaju potencijal oporavka moglo bi pomoći u stratifikaciji bolesnika i postizanju usporedivosti intervencijske i kontrolne skupine te naknadno predviđanju koji će bolesnici najvjerojatnije imati pozitivan ishod za određenu intervenciju (26).

Koristan je primjer randomiziranog kontroliranog istraživanja epiduralne stimulacije motoričkog korteksa u bolesnika tijekom kasne subakutne faze oporavka. Primarni ishod bio je definiran poboljšanjem funkcije gornjeg uda. Stratifikacija bolesnika temeljila se na kliničkim pokazateljima. Studija je pokazala da bolesnici randomizirani na epiduralnu stimulaciju motoričkog korteksa nisu dostizali primarni ishod češće od bolesnika u kontrolnoj skupini 4 tjedna nakon MU (90). Međutim, post hoc analiza bolesnika randomiziranih za epiduralnu stimulaciju otkrila je značajno češće dostizanje primarnog ishoda kod bolesnika s očuvanim motorički izazvanim potencijala na kortikalnu stimulaciju u usporedbi s onima bez. Oni koji su postigli primarni ishod imali su manji udio ozlijeđenog kortikospinalnog trakta na magnetnoj rezonanciji u usporedbi s onima koji nisu (91). Studija također naglašava važnost dugotrajnog praćenja budući da je veći udio ispitivanih (39%) od kontrolnih (15%) bolesnika održao ili postigao primarni ishod nakon 24 tjedna (90).

Studije u kroničnoj fazi također su važne za istraživanje sigurnosti, izvedivosti i mehanizama novih metoda. Metode za koje se utvrdi da su sigurne i izvedive, ali ne i korisne, u kroničnoj fazi mogu imati klinički značajne prednosti ako se testiraju u ranoj fazi, pod jedinstvenim fiziološkim uvjetima (32). Metode koje su učinkovite u kroničnoj fazi MU pokazuju da bolesnici još uvijek mogu postići značajan napredak u funkciji čak i godinama nakon MU, u podlozi čega je vjerojatno razrješenje dekonkondicioniranja i naučenog nekorištenja kao i razvoj kompenzacijskih pokreta (32).

#### **4. Zaključak**

MU opisuje vrlo heterogenu skupinu poremećaja koji su ujedinjeni vaskularnom etiologijom, ali ne i veličinom, lokacijom ili utjecajem oštećenja mozga (36). Iako oporavak tjelesnih funkcija i aktivnosti nakon MU karakterizira velika raznolikost, klinička ispitivanja novih metoda rehabilitacije često se provode kao „jedna veličina za sve“ (22,36). Rastuće opterećenje morbiditetom MU zahtijeva organiziranu zdravstvenu skrb bolesnika koja uključuje epidemiološko praćenje, primarnu i sekundarnu prevenciju, dostupnost i kvalitetu akutnog liječenja te interdisciplinarnu rehabilitacije (92). Modeli predviđanja oporavka od MU koji se temelje na kliničkim mjerama, neurofiziološkim i neuroradiološkim biomarkerima moglo bi pomoći u planiranju rehabilitacije i stratifikaciji bolesnika u ispitivanjima novih metoda rehabilitacije (14,44). Implementacija alata za predviđanje oporavka u kliničku praksu trebala bi pomoći u planiranju personalizirane rehabilitacije i postavljanju ciljeva, a ne kao sredstvo za ograničavanje pristupa uslugama jer bolesnici i dalje mogu imati značajnu korist od terapije čak i ako je malo vjerojatno da će postići potpunu funkcionalnu neovisnost (26). Potrebna je daljnja procjena vanjske validnosti i učinka na skrb bolesnika u većine trenutno dostupnih alata za predviđanje oporavka (26).

## 5. Zahvale

Zahvaljujem mentoru, prof.dr.sc. Branku Malojčiću na pristupačnosti, strpljenju i savjetima pri pisanju ovog rada.

Fizioterapeutkinjama Ivani Popović i Miji Vujić, doktorici Marti Horvat i doktoru Tomislavu Balen hvala na izdvojenom vremenu, savjetima u vezi pisanja diplomskog rada i završetka studija.

Veliko hvala mojoj obitelji, posebno majci Maši, na svim odricanjima i podršci tijekom ovih šest godina. Hvala bratu Augustinu, sestrama Anamariji i Ivani što su uvijek tu za mene.

Hvala prijateljicama Matei i Klari, bez vas ovaj put ne bi bio toliko poseban.

Zahvaljujem kolegama na lijepim trenutcima tijekom ovih šest godina, posebno hvala mojim najdražima Lari, Luciji i Martini.

Zahvalu upućujem svim učiteljima od osnovne škole do fakulteta koji su bili stalni poticaj moje ljubavi prema znanju. Posebno hvala mojoj teti Dragoj na svakodnevnoj motivaciji i vjeri da ja ovo mogu.

Na kraju od srca želim zahvaliti svim liječnicima, medicinskim sestrama i pacijentima koji su za vrijeme stručne prakse izdvojili svoje vrijeme kako bih ja mogla učiti.

*Rad posvećujem onima koji više nisu s nama, ali su zauvijek dio mene.*

## 6. Literatura

1. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2021 Oct 1;20(10):795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
2. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO Collaborative Study. *Bull World Health Organ*. 1980;58(1):113–30.
3. Brinar V. *Neurologija za medicinare*. drugo, obnovljeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. 153–183 p.
4. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064–89. doi: 10.1161/STR.0b013e318296aeca
5. Ermine CM, Bivard A, Parsons MW, Baron JC. The ischemic penumbra: From concept to reality. *International Journal of Stroke*. 2021 Jul 1;16(5):497–509. doi: 10.1177/1747493020975229
6. Hillis AE, Gold L, Kannan V, Cloutman L, Kleinman JT, Newhart M, et al. Site of the ischemic penumbra as a predictor of potential for recovery of functions. *Neurology*. 2008 Jul 15;71(3):184–9. doi: 10.1212/01.wnl.0000317091.17339.98
7. Olivot JM, Albucher JF, Guenego A, Thalamos C, Mlynash M, Rousseau V, et al. Mismatch Profile Influences Outcome After Mechanical Thrombectomy. *Stroke*. 2021 Jan;52(1):232–40. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031929
8. Ramos-Cabrer P, Campos F, Sobrino T, Castillo J. Targeting the Ischemic Penumbra. *Stroke*. 2011 Jan;42(1\_suppl\_1):S7–11. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.596684
9. Carmichael ST. The 3 Rs of Stroke Biology: Radial, Relayed, and Regenerative. *Neurotherapeutics*. 2016 Apr;13(2):348–59. doi: 10.1007/s13311-015-0408-0
10. Zeiler SR, Hubbard R, Gibson EM, Zheng T, Ng K, O'Brien R, et al. Paradoxical motor recovery from a first stroke after induction of a second stroke: re-opening a post-ischemic sensitive period. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016 Sep;30(8):794–800. doi: 10.1177/1545968315624783
11. Krakauer JW, Carmichael ST, Corbett D, Wittenberg GF. Getting neurorehabilitation right: what can be learned from animal models? *Neurorehabil Neural Repair*. 2012 Oct;26(8):923–31. doi: 10.1177/1545968312440745
12. Zeiler SR, Krakauer JW. The interaction between training and plasticity in the post-stroke brain. *Curr Opin Neurol*. 2013 Dec;26(6):609–16. doi: 10.1097/WCO.0000000000000025

13. Voss P, Thomas ME, Cisneros-Franco JM, de Villers-Sidani É. Dynamic Brains and the Changing Rules of Neuroplasticity: Implications for Learning and Recovery. *Front Psychol.* 2017 Oct 4;8:1657. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01657
14. Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, Ward NS, Wolf SL, Borschmann K, et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. *Int J Stroke.* 2017 Jul;12(5):444–50. doi: 10.1177/1747493017711816
15. Albert S, Kesselring J. Neurorehabilitation of stroke. *Journal of neurology.* 2011 Oct 1;259:817–32. doi: 10.1007/s00415-011-6247-y
16. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep 11;2013(9):CD000197. doi: 10.1002/14651858.CD000197.pub3
17. Grefkes C, Fink GR. Recovery from stroke: current concepts and future perspectives. *Neurological Research and Practice.* 2020 Jun 16;2(1):17. doi: 10.1186/s42466-020-00060-6
18. Royal College of Physicians and British Society of Rehabilitation Medicine. Rehabilitation following acquired brain injury: national clinical guidelines (Turner-Stokes L, ed). London: RCP, BSRM. 2003;
19. Krakauer JW, Carmichael ST, Corbett D, Wittenberg GF. Getting Neurorehabilitation Right: What Can Be Learned From Animal Models? *Neurorehabil Neural Repair.* 2012 Oct 1;26(8):923–31. doi: 10.1177/1545968312440745
20. Ralston SH, Penman ID, Strachan MW, Hobson RP. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 23rd ed. Elsevier; 2018. 1148–1162 p.
21. World Health Organisation. International classification of functioning, disability and health. Geneva: World Health Organisation, 2001. [Internet] [pristupljeno: 29.5.2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>
22. Selzer ME, Clarke S, Cohen LG, Kwakkel G, Miller RH. Textbook of Neural Repair and Rehabilitation. Second edition. Vol. II Medical Neurorehabilitation. Cambridge University Pres; 2014. 7–17 p. 590–593 p.
23. Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *Lancet.* 2011 May 14;377(9778):1693–702. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60325-5
24. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol.* 2006 Jul;5(7):603–12. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70495-1
25. Appelros P, Terént A. Characteristics of the National Institute of Health Stroke Scale: Results from a Population-Based Stroke Cohort at Baseline and after One Year. *CED.* 2004;17(1):21–7. doi: 10.1159/000073894

26. Stinear CM, Smith MC, Byblow WD. Prediction Tools for Stroke Rehabilitation. *Stroke*. 2019 Nov;50(11):3314–22. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025696
27. Schmidt RA and Lee TM. Motor control and learning: a behavioural emphasis. 4th ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2005.
28. Levin MF, Kleim JA, Wolf SL. What Do Motor “Recovery” and “Compensation” Mean in Patients Following Stroke? *Neurorehabil Neural Repair*. 2009 May 1;23(4):313–9. doi: 10.1177/1545968308328727
29. Krakauer JW. Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Curr Opin Neurol*. 2006 Feb;19(1):84–90. doi: 10.1097/01.wco.0000200544.29915.cc
30. Kwakkel G, Lannin NA, Borschmann K, English C, Ali M, Churilov L, et al. Standardized measurement of sensorimotor recovery in stroke trials: Consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *International Journal of Stroke*. 2017 Jul 1;12(5):451–61. doi: 10.1177/1747493017711813
31. Dobkin BH, Carmichael ST. The Specific Requirements of Neural Repair Trials for Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016 Jun 1;30(5):470–8. doi: 10.1177/1545968315604400
32. Stinear C, Ackerley S, Byblow W. Rehabilitation is Initiated Early After Stroke, but Most Motor Rehabilitation Trials Are Not. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2039–45. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000968
33. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Annals of Neurology*. 2008;63(3):272–87. doi: 10.1002/ana.21393
34. Kwakkel G, Kollen B, Wagenaar R. Long term effects of intensity of upper and lower limb training after stroke: a randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Apr;72(4):473–9. doi: 10.1136/jnnp.72.4.473
35. Demain S, Wiles R, Roberts L, McPherson K. Recovery plateau following stroke: Fact or fiction? *Disability and Rehabilitation*. 2006 Jan 1;28(13–14):815–21. doi: 10.1080/09638280500534796
36. Boyd LA, Hayward KS, Ward NS, Stinear CM, Rosso C, Fisher RJ, et al. Biomarkers of Stroke Recovery: Consensus-Based Core Recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017 Oct 1;31(10–11):864–76. doi: 10.1177/1545968317732680
37. Anaya MA, Branscheidt M. Neurorehabilitation After Stroke. *Stroke*. 2019 Jul;50(7):e180–2. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023878
38. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015 Jul 4;386(9988):46–55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60690-0

39. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Donnan G. Inactive and Alone. *Stroke*. 2004 Apr;35(4):1005–9. doi: 10.1161/01.STR.0000120727.40792.40
40. Krakauer JW, Carmichael ST. *Broken Movement: The Neurobiology of Motor Recovery after Stroke*. Cambridge, MA: The MIT Press; 2017.
41. Lang CE, Macdonald JR, Reisman DS, Boyd L, Jacobson Kimberley T, Schindler-Ivens SM, et al. Observation of amounts of movement practice provided during stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009 Oct;90(10):1692–8. doi: 10.1016/j.apmr.2009.04.005
42. Schnurrer-Luke-Vrbanić T, Avancini-Dobrović V, Bakran Ž. *Smjernice za rehabilitaciju osoba nakon moždanog udara*. 2016; [Internet] [pristupljeno: 6.5.2022.]. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/163304>
43. Douiri A, Grace J, Sarker SJ, Tilling K, McKeivitt C, Wolfe CD, et al. Patient-specific prediction of functional recovery after stroke. *International Journal of Stroke*. 2017 Jul 1;12(5):539–48. doi: 10.1177/1747493017706241
44. Stinear CM, Byblow WD, Ackerley SJ, Barber PA, Smith MC. Predicting Recovery Potential for Individual Stroke Patients Increases Rehabilitation Efficiency. *Stroke*. 2017 Apr;48(4):1011–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015790
45. Prabhakaran S, Zarah E, Riley C, Speizer A, Chong JY, Lazar RM, et al. Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008 Feb;22(1):64–71. doi: 10.1177/1545968307305302
46. Krakauer JW, Marshall RS. The proportional recovery rule for stroke revisited. *Ann Neurol*. 2015 Dec;78(6):845–7. doi: 10.1002/ana.24537
47. Winters C, van Wegen EEH, Daffertshofer A, Kwakkel G. Generalizability of the Proportional Recovery Model for the Upper Extremity After an Ischemic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015 Aug 1;29(7):614–22. doi: 10.1177/1545968314562115
48. Smith MC, Byblow W, Barber P, Stinear C. Proportional Recovery From Lower Limb Motor Impairment After Stroke. *Stroke*. 2017 Mar 24;48:STROKEAHA.116.016478. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016478
49. Lazar RM, Minzer B, Antonello D, Festa JR, Krakauer JW, Marshall RS. Improvement in Aphasia Scores After Stroke Is Well Predicted by Initial Severity. *Stroke*. 2010 Jul;41(7):1485–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.577338
50. Winters C, van Wegen EEH, Daffertshofer A, Kwakkel G. Generalizability of the Maximum Proportional Recovery Rule to Visuospatial Neglect Early Poststroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017 Apr 1;31(4):334–42. doi: 10.1177/1545968316680492



51. Byblow WD, Stinear CM, Barber PA, Petoe MA, Ackerley SJ. Proportional recovery after stroke depends on corticomotor integrity. *Ann Neurol*. 2015 Dec;78(6):848–59. doi: 10.1002/ana.24472
52. Bembenek JP, Kurczyk K, Karliński M, Członkowska A. The prognostic value of motor-evoked potentials in motor recovery and functional outcome after stroke – a systematic review of the literature. *Funct Neurol*. 2012 Nov 18;27(2):79–84.
53. Bernhardt J, Borschmann K, Boyd L, Carmichael ST, Corbett D, Cramer SC, et al. Moving Rehabilitation Research Forward: Developing Consensus Statements for Rehabilitation and Recovery Research. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017 Aug 1;31(8):694–8. doi: 10.1177/1545968317724290
54. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med* (Maywood). 2018 Feb;243(3):213–21. doi: 10.1177/1535370217750088
55. Branco JP, Oliveira S, Sargento-Freitas J, Laíns J, Pinheiro J. Assessing functional recovery in the first six months after acute ischemic stroke: a prospective, observational study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2019 Feb;55(1):1–7. doi: 10.23736/S1973-9087.18.05161-4
56. Al-Buhairi AR, Phillips SJ, Llewellyn G, Jan MM. Prediction of infarct topography using the Oxfordshire Community Stroke Project classification of stroke subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1998 Oct;7(5):339–43. doi: 10.1016/s1052-3057(98)80052-9
57. Reznik ME, Yaghi S, Jayaraman MV, McTaggart RA, Hemendinger M, Mac Grory BC, et al. Baseline NIH Stroke Scale is an inferior predictor of functional outcome in the era of acute stroke intervention. *International Journal of Stroke*. 2018 Oct 1;13(8):806–10. doi: 10.1177/1747493018783759
58. Sajobi TT, Menon BK, Wang M, Lawal O, Shuaib A, Williams D, et al. Early Trajectory of Stroke Severity Predicts Long-Term Functional Outcomes in Ischemic Stroke Subjects. *Stroke*. 2017 Jan;48(1):105–10. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014456
59. Stinear CM, Barber PA, Petoe M, Anwar S, Byblow WD. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain*. 2012 Aug;135(Pt 8):2527–35. doi: 10.1093/brain/aws146
60. Stinear CM, Byblow WD, Ackerley SJ, Smith M, Borges VM, Barber PA. PREP2: A biomarker-based algorithm for predicting upper limb function after stroke. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017 Oct 24;4(11):811–20.
61. Smith MC, Ackerley SJ, Barber PA, Byblow WD, Stinear CM. PREP2 Algorithm Predictions Are Correct at 2 Years Poststroke for Most Patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2019 Aug 1;33(8):635–42. doi: 10.1002/acn3.488

62. Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJH. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke*. 2003 Sep;34(9):2181–6. doi: 10.1161/01.STR.0000087172.16305.CD
63. Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Recovery of walking function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995 Jan;76(1):27–32. doi: 10.1016/s0003-9993(95)80038-7
64. Lord SE, McPherson K, McNaughton HK, Rochester L, Weatherall M. Community ambulation after stroke: how important and obtainable is it and what measures appear predictive. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2004 Feb 1;85(2):234–9. doi: 10.1016/j.apmr.2003.05.002
65. Smith MC, Barber PA, Stinear CM. The TWIST Algorithm Predicts Time to Walking Independently After Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017 Nov;31(10–11):955–64. doi: 10.1177/1545968317736820
66. Veerbeek JM, Van Wegen EEH, Harmeling–Van der Wel BC, Kwakkel G. Is Accurate Prediction of Gait in Nonambulatory Stroke Patients Possible Within 72 Hours Poststroke?: The EPOS Study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011 Mar 1;25(3):268–74. doi: 10.1177/1545968310384271
67. Functional Ambulation Categories (FAC) – Strokengine [Internet] [4.6.2022.].  
Dostupno na: <https://strokengine.ca/en/assessments/fac/>
68. Smith MC, Barber AP, Scrivener BJ, Stinear CM. The TWIST Tool Predicts When Patients Will Recover Independent Walking After Stroke: An Observational Study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2022 Jul;36(7):461–71. doi: 10.1177/15459683221085287
69. Cho HM, Choi BY, Chang CH, Kim SH, Lee J, Chang MC, et al. The clinical characteristics of motor function in chronic hemiparetic stroke patients with complete corticospinal tract injury. *NeuroRehabilitation*. 2012;31(2):207–13. doi: 10.3233/NRE-2012-0790
70. Dawes H, Enzinger C, Johansen-Berg H, Bogdanovic M, Guy C, Collett J, et al. Walking performance and its recovery in chronic stroke in relation to extent of lesion overlap with the descending motor tract. *Exp Brain Res*. 2008 Mar;186(2):325–33. doi: 10.1007/s00221-007-1237-0
71. van de Port IGL, Kwakkel G, van Wijk I, Lindeman E. Susceptibility to deterioration of mobility long-term after stroke: a prospective cohort study. *Stroke*. 2006 Jan;37(1):167–71. doi: 10.1161/01.STR.0000195180.69904.f2
72. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia After Stroke. *Stroke*. 2005 Dec;36(12):2756–63. doi: 10.1161/01.STR.0000190056.76543.eb

73. Arnold M, Liesirova K, Broeg-Morvay A, Meisterernst J, Schlager M, Mono ML, et al. Dysphagia in Acute Stroke: Incidence, Burden and Impact on Clinical Outcome. *PLoS One*. 2016 Feb 10;11(2):e0148424. doi: 10.1371/journal.pone.0148424
74. Galovic M, Stauber AJ, Leisi N, Krammer W, Brugger F, Vehoff J, et al. Development and Validation of a Prognostic Model of Swallowing Recovery and Enteral Tube Feeding After Ischemic Stroke. *JAMA Neurol*. 2019 May 1;76(5):561–70. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4858
75. Laska AC, Hellblom A, Murray V, Kahan T, Von Arbin M. Aphasia in acute stroke and relation to outcome. *J Intern Med*. 2001 May;249(5):413–22. doi: 10.1046/j.1365-2796.2001.00812.x
76. Black-Schaffer RM, Osberg JS. Return to work after stroke: development of a predictive model. *Arch Phys Med Rehabil*. 1990 Apr;71(5):285–90.
77. Hilari K. The impact of stroke: are people with aphasia different to those without? *Disability and Rehabilitation*. 2011 Jan 1;33(3):211–8. doi: 10.3109/09638288.2010.508829
78. Engelter ST, Gostynski M, Papa S, Frei M, Born C, Ajdacic-Gross V, et al. Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke*. 2006 Jun;37(6):1379–84. doi: 10.1161/01.STR.0000221815.64093.8c
79. El Hachoui H, Lingsma HF, van de Sandt-Koenderman MWME, Dippel DWJ, Koudstaal PJ, Visch-Brink EG. Long-term prognosis of aphasia after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Mar;84(3):310–5. doi: 10.1136/jnnp-2012-302596
80. Nouwens F, Visch-Brink EG, El Hachoui H, Lingsma HF, van de Sandt-Koenderman MWME, Dippel DWJ, et al. Validation of a prediction model for long-term outcome of aphasia after stroke. *BMC Neurology*. 2018 Oct 15;18(1):170. doi: 10.1186/s12883-018-1174-5
81. Vigneau M, Beaucousin V, Hervé PY, Jobard G, Petit L, Crivello F, et al. What is right-hemisphere contribution to phonological, lexico-semantic, and sentence processing?: Insights from a meta-analysis. *NeuroImage*. 2011 Jan 1;54(1):577–93. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.07.036
82. Marchina S, Zhu LL, Norton A, Zipse L, Wan CY, Schlaug G. Impairment of speech production predicted by lesion load of the left arcuate fasciculus. *Stroke*. 2011 Aug;42(8):2251–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.606103
83. Rosenberg MD, Song H. Predicting post-stroke aphasia from brain imaging. *Nat Hum Behav*. 2020 Jul;4(7):675–6. doi: 10.1038/s41562-020-0902-1

84. Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacol Ther.* 2018 Apr;184:131–44. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.11.005
85. Robinson RG, Spalletta G. Poststroke Depression: A Review. *Can J Psychiatry.* 2010 Jun 1;55(6):341–9. doi: 10.1177/070674371005500602
86. de Man-van Ginkel JM, Hafsteinsdóttir TB, Lindeman E, Ettema RGA, Grobbee DE, Schuurmans MJ. In-hospital risk prediction for post-stroke depression: development and validation of the Post-stroke Depression Prediction Scale. *Stroke.* 2013 Sep;44(9):2441–5. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000304
87. Shan D, Zheng Y, Froud K. Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Clinical Biomarker in Predicting the Development of Post-Stroke Depression: A Review of Evidence. *Cureus.* 13(6):e15662. doi: 10.7759/cureus.15662
88. Calabrese F, Rossetti AC, Racagni G, Gass P, Riva MA, Molteni R. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity. *Front Cell Neurosci.* 2014 Dec 22;8:430. doi: 10.3389/fncel.2014.00430
89. Horn SD, DeJong G, Smout RJ, Gassaway J, James R, Conroy B. Stroke Rehabilitation Patients, Practice, and Outcomes: Is Earlier and More Aggressive Therapy Better? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2005 Dec 1;86(12):101–14. doi: 10.1016/j.apmr.2005.09.016
90. Levy RM, Harvey RL, Kissela BM, Winstein CJ, Lutsep HL, Parrish TB, et al. Epidural Electrical Stimulation for Stroke Rehabilitation: Results of the Prospective, Multicenter, Randomized, Single-Blinded Everest Trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2016 Feb 1;30(2):107–19. doi: 10.1177/1545968315575613
91. Nouri S, Cramer SC. Anatomy and physiology predict response to motor cortex stimulation after stroke. *Neurology.* 2011 Sep 13;77(11):1076–83. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822e1482
92. Owolabi MO, Thrift AG, Martins S, Johnson W, Pandian J, Abd-Allah F, et al. The state of stroke services across the globe: Report of World Stroke Organization–World Health Organization surveys. *International Journal of Stroke.* 2021 Oct 1;16(8):889–901. doi: 10.1177/17474930211019568

## **7. Životopis**

### **OSOBNI PODACI**

Ime i prezime: Marina Čavka

Datum rođenja: 9.4.1998.

Mjesto rođenja: Split, Hrvatska

### **OBRAZOVANJE**

2016. – 2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2012. – 2016. III. gimnazija, Split

2004. – 2012. Osnovna škola Domovinske zahvalnosti, Knin

### **AKTIVNOSTI NA FAKULTETU**

2021./2022. Volontiranje na Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“

2021./ 2022. Demonstrator na predmetu Klinička propedeutika

2018. – 2022. Demonstrator na predmetu Anatomija