

Primjena robotike u rehabilitaciji

Demo, Toni

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:105:477221>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-26**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Toni Demo

Primjena robotike u rehabilitaciji

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Porina Perića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

SŽS – središnji živčani sustav

ICH – intracerebralna hemoragija

SAH – subarahnoidalna hemoragija

CT – Computed Tomography (računalna tomografija)

CTA – Computed Tomography Angiography (računalna tomografija angiografija)

MRI – Magnet Resonance Imaging (magnetna rezonancija)

RTG – radiografija

ACE – angiotenzin-konvertirajući enzim

TIA – tranzitorna ishemijska ataka

ASIA – American Spinal Injury Association (Američko udruženje za ozljedu kralježnice)

ADL – Activities of Daily Living (aktivnosti svakodnevnog života)

BDFN – Brain-derived Neurotropic Factor (moždani neurotropni čimbenik)

BWSTT - body weight supported treadmill training (treningu na traci za trčanje s rasterećenjem tjelesne težine)

SADRŽAJ

SAŽETAK	1
SUMMARY	2
UVOD.....	3
1. Moždani udar	4
2. Ozljeda leđne moždine	7
3. Fiziološka osnova oporavka sensorimotorne funkcije nakon ozljede središnjeg živčanog sustava	11
4. Osnove motoričke rehabilitacije nakon oštećenja središnjeg živčanog sustava.....	14
5. Primjena robotike pri sensorimotornoj rehabilitaciji gornjih udova	16
6. Primjena robotike pri sensorimotornoj rehabilitaciji donjih udova.....	19
Zaključak	22
ZAHVALE	23
LITERATURA	24
ŽIVOTOPIS	37

SAŽETAK

Primjena robotike u rehabilitaciji

Oštećenja središnjeg živčanog sustava, koja su uzrokovana moždanim udarom i ozljedom leđne moždine, jedni su od glavnih i najznačajnijih uzrok invalidnosti i smrti, kako u razvijenim, tako i u siromašnim zemljama. Čak i ako bolesnici uspiju preživjeti akutnu fazu bolesti, često preostaju veliki deficiti u sensorimotornom sustavu. Središnji živčani sustav ima određenu sposobnost oporavka, koja je pojačana stimulacije dijelova tijela metodama fizikalne medicine, što rezultira lučenjem čimbenika koji posreduju regeneraciju živčanih vlakana. Također, vježbe sprečavaju mišićnu atrofiju, koja je česta u bolesnika s motornim deficitima. Primjena robotskih uređaja u rehabilitaciji funkcije gornjih i donjih udova omogućava standardizaciju ponavljanja vježbi, ali i povećava sam broj ponavljanja, što rezultira kvalitetnijom fizikalnom terapijom.

Ključne riječi: moždani udar, ozljeda leđne moždine, sensorimotorna rehabilitacija, robotika, rehabilitacija robotima

SUMMARY

Application of robotics in rehabilitation

Central nervous system damage, caused by stroke and spinal cord injury, is one of the main and most significant causes of disability and death, both in developed and poor countries alike. Even if patients manage to survive the acute phase of the disease, large deficits in the sensorimotor system often remain. The central nervous system has a certain ability to recover, which is enhanced by stimulation of body parts by methods of physical medicine, resulting in the secretion of factors that mediate the regeneration of nerve fibers. Furthermore, exercise prevents muscle atrophy, which is common in patients with motor deficits. The use of robotic devices in the rehabilitation of the function of the upper and lower limbs enables the standardization of repetition of exercises, but also increases the number of repetitions, which results in more effective physical therapy.

Keywords: stroke, spinal cord injury, sensorimotor rehabilitation, robotics, robot rehabilitation

UVOD

Moždani udar i ozljeda leđne moždine jedni su od glavnih uzroka invalidnosti u svijetu. Jedna od glavnih metoda liječenja bolesnika s ovakvim oštećenjima jest fizikalna terapija koja često zahtjeva dugotrajnu brigu većeg broja fizioterapeuta. Razvitkom tehnologije i robotike, u fizikalnu terapiju je ušla uporaba robota za rehabilitaciju, koji znatno smanjuju potrebu za osobljem te povećavaju intenzitet i trajanje vježbi, što je povezano s boljim dugoročnim oporavkom funkcije (1).

1. Moždani udar

Moždani udar je peti vodeći uzrok smrt u Sjedinjenim Američkim Državama, s ukupnom prevalencijom od 2,6% kod onih stariji od 20 godina između 2009. i 2012 (2). Otprilike 85% moždanih udara su ishemijski moždani udari (2). Uz to, 17,8% onih preko 45 godina starosti su doživjeli simptome moždanog udara, a tihi cerebralni infarkt se vidi u približno 6% do 28% stanovništva, u porastu s dobi (2,3). Rizik od rekurentnog moždanog udara je približno 20% 5 godina nakon inicijalnog moždanog udara (4,5). U posljednjih 30 godina i incidencija i smrtnost moždanog udara su se smanjili. Stopa rekurentnih moždanih udara se također smanjila (6). Prema podacima koji su sakupljeni iz istraživanja o prevenciji moždanih udara, godišnja stopa za rekurentni moždani udar je pala sa 8,71% 60-ih godina prošlog stoljeća na 4,98% u 2000-im, s trenutnom godišnjom stopom procijenjenom na 3% do 4% (7,8). Rekurentni moždani udar povezan je s većim opterećenjem rizičnim čimbenicima i poboljšanja u prevenciji moždanih udara tijekom posljednjih desetljeća odgovara poboljšanom upravljanju čimbenicima rizika, uključujući veće stope primjene statina (4% do 41,4%) i antihipertenzivne terapije (53% do 73,5%) između 1992. godine i 2008 (9,10). Najčešći čimbenici rizika uključuju hipertenziju, hiperlipidemiju, diabetes mellitus, metabolički sindrom, korištenje duhanskih proizvoda, prehrambene navike, pretilost i smanjena tjelesna aktivnost te se kao novi rizični čimbenici nalaze apneja u snu i visoke razine lipoproteina (a) (6). Hipertenzija je najčešće promjenjivi faktor rizika za moždani udar na što upućuje činjenica da dobra kontrola krvnog tlaka smanjuje šansu za moždani udar (6). Liječenje s diureticima i inhibitorima angiotenzin-konvertirajuće enzima (ACE) se pokazalo kao najefikasnija strategija pri snižavanju krvnog tlaka, ali također

treba uzeti u obzir specifične karakteristike bolesnika, kao što su ekstrakranijalna arterijska bolest, oštećenje bubrega, srčani bolesti i dijabetes melitusa (7).

Dva tipa moždanog udara su ishemijski i hemoragijski. Ishemijski moždani udar nastaje kao posljedica okluzije cerebralne arterije trombom ili embolusom. Čest izvor embolusa koji mogu uzrokovati ishemijski moždani udar jest lijeva pretklijetka pacijenata koji boluju od atrijske fibrilacije, s obzirom da atrijska fibrilacija doprinosi zadržavanju krvi u pretklijetkama što dovodi do veće trombogenosti u tom području (11). Hemoragijski moždani udar nastaje zbog krvarenja u mozak zbog pucanja krvne žile. Hemoragični moždani udar može se dalje podijeliti na intracerebralno krvarenje (ICH) i subarahnoidno krvarenje (SAH). ICH je krvarenje u moždani parenhim, a SAH krvarenje u subarahnoidalni prostor (12). Ishemijski moždani udar ima znatno veću incidenciju od hemoragijskog moždanog udara, ali hemoragijski moždani udar ima znatno veću smrtnost (2). Zbog tih činjenica ću se u ovom radu fokusirati na ishemijski moždani udar.

Najčešća prezentacija ishemijskog moždanog udara je buđenje sa simptomima ili akutna pojava simptoma, dok su najčešći fizikalni nalazi jednostrana slabost i govorni poremećaj (13). Neki od najčešćih simptoma i kliničkih znakova ishemijskog moždanog udara su slabost ruku, slabost nogu, parestezije, glavobolja, vrtoglavica, pareza ruku, pareza nogu, facijalna pareza, ispadi vidnog polja i disartrija (14).

Kompjuterizirana tomografija (CT) glave je metoda izbora pri dijagnosticiranju moždanog udara. Kako bi planirali moguću hitnu trombektomiju, mnogi centri obično dodaju vaskularno snimanje s CT-om angiografiju (CTA) na početnu CT pretragu.

Magnetska rezonancija (MRI) je osjetljivija za ranu identifikaciju akutnog ishemijskog

moždanog udara, ipak, ne koristi se obično kao početna studija, jer je teže dostupna i potrebno je više vremena da se pretraga završi. Međutim, kada postoji sumnja u dijagnozu moždanog udara ili kada je vrijeme prezentacije ili drugi aspekti slučaja zahtijevaju jasniju ranu definiciju infarktiranog regije ili kada je jodirani kontrast kontraindiciran i potrebna je hitna vaskularna slika, rani MRI može biti koristan (11).

Akutno liječenje moždanog udara usmjereno je na ranu reperfuziju zahvaćenih tkiva intravenskom trombolizom i/ili endovaskularna trombektomija te optimizaciju hemodinamskog statusa kroz upravljanje volumenom krvi, krvnim tlakom i kardiovaskularnim statusom (11).

Uspješna prevencija moždanog udara ovisi o pravilnoj primjeni različitih modaliteta terapije, optimiziranje izbora antiagregacijskih i antikoagulantnih lijekova, optimalnoj kontroli promjenjivih čimbenika rizika, te selektivno upućivanje na kirurške terapije (11). Antiagregacijske lijekove treba davati za sekundarnu prevenciju moždanog udara u gotovo svim bolesnicima nakon prolaznog ishemijskog napada (TIA) ili ishemijskog moždanog udara. Niske doze aspirina su temelj takve terapije. Doze od 80-325 mg dnevno smanjuju relativni rizik za ponovljeni moždani udar za otprilike 20% godišnje (15). Mnoge kliničke situacije zahtijevaju antikoagulacijsku terapiju, a ne antiagregacijsku terapiju. Glavni temelj oralnih antikoagulanasa je dugi niz godina bio varfarin. Od 2009. ima nekoliko novih oralnih antikoagulanasa koji su se pokazali ekvivalentni varfarinu i, u nekim slučajevima sigurniji, te su prikladniji jer ne zahtijevaju praćenje INR-a (16,17).

2. Ozljeda leđne moždine

Ozljedu kralježnične moždine dijelimo na traumatsku i netraumatsku. Stope incidencije traumatskih ozljeda leđne moždine u SAD-u kreću se između 28 i 55 na milijun ljudi, s oko 10 000 novih slučajeva prijavljenih svake godine. Uzroci uključuju nesreće motornih vozila (36–48%), nasilje (5–29%), padove (17–21%) i rekreacijske aktivnosti (7–16%) (18). Procijenjeno je da u SAD-u s traumatskom ozljedom leđne moždine živi 183 000–230 000. Najveća učestalost ozljede leđne moždine je između 15 i 25 godina; omjer muškaraca i žena je četiri prema jedan (19).

Patofiziološki mehanizam nastanka traumatske ozljede kralježnične moždine jest utjecaj mehaničkih sila. Početna mehanička trauma uključuje vučne i tlačne sile. Izravna kompresija neuralnih elemenata slomljenim i pomaknutim koštanim fragmentima, materijalom intervertebralnih diskova i ligamentima ozljeđuje i središnji i periferni živčani sustav. Krvne žile i aksoni su oštećeni. Leđna moždina natekne te komprimira ostale strukture koje se nalaze u kralježničnom kanalu na razini ozljede. Sekundarna ishemija nastaje kada oteklina moždine premašuje venski krvni tlak. Autoregulacija krvotoka prestaje, a spinalni neurogeni šok dovodi do sistemske hipotenzije, čime se pogoršava ishemija (20).

Sekundarna ozljeda slijedi nakon početne traume. Hipoperfuzija koja je prisutna u sivoj tvari se širi na okolnu bijelu tvar (21). Ova hipoperfuzija usporava ili potpuno blokira širenje akcijskih potencijala duž aksona, pridonoseći nastanku spinalnog šoka (22).

Oštećene stanice, aksoni i krvne žile oslobađaju kemikalije koje oštećuju nezahvaćene susjedne stanice. Jedna od tih kemikalija, glutamat, igra ključnu ulogu u procesu poznatom kao ekscitotoksičnost. Glutamat se oslobađa iz ozlijeđenih neurona kralježnice, aksona i astrocita, preuzbuđujući susjedne neurone. Prekomjerno pobuđene

stanice puštaju valove kalcijevih iona koji pokreću niz destruktivnih događaja, uključujući proizvodnju slobodnih radikala. Ove visoko reaktivne molekule mogu napadati membrane i druge komponente stanica, ubijajući zdrave neurone. Sve ovo još više doprinosi oštećenju leđne moždine (20).

Procjena stanja bolesnika bi trebala uključivati mentalni status, pregled kranijalnih živaca, pregled motoričkog, senzornog i autonomnog sustava, koordinaciju i hod; te također treba utvrditi sistemsku ozljedu. Ozbiljnost ozljede točno se prikazuje jednostavnom ljestvicom oštećenja od pet razina (A-E) Američkog udruženja za ozljede kralježnice (ASIA) (23). Gotovo sve ozljede leđne moždine oštećuju i gornje i donje motorne neurone. Važno je izmjeriti doprinose svakog neurona gubitku funkcije, budući da je prognoza za regeneraciju vrlo različita za svaki neuron. Segmentni donji motorni neuroni su oštećeni ili izgubljeni u središnjoj sivoj tvari na mjestu ozljede i u nekoliko segmenata iznad i ispod lezije, što rezultira mlohavom paralizom na razini ozljede (20). U svim lezijama (osim potpunih transekcija) mali rubni prsten bijele tvari ostaje na mjestu ozljede. Ova vanjska bijela tvar omogućuje nekim aksonima da ostanu netaknuti, ali mnogi drugi prestaju funkcionirati zbog segmentalne demijelinizacije (20).

Za dijagnostiku se također koriste i radiološke metode, ponajprije RTG, CT i MRI. Anteroposteriorni, lateralni i rendgenski snimci specijalnog pogleda (odontoidni, neuralni otvor) mogu definirati integritet i poravnanje koštanih struktura. Ako se sumnja na prijelom cervikalne kralježnice, radiografija je neophodna za vizualizaciju Th1 kralješka kako bi se osiguralo da se ne previdi niski prijelom cervikalne kralježnice (20). CT bolje definira koštane strukture od radiografije i može se koristiti kada radiografija ukazuje na ozljedu ili uključuje slabo vizualizirana područja. CT također može otkriti promjene na mekim tkivima (20). MRI je najbolja metoda za određivanje

stanja neuralnog tkiva. MRI nalazi koreliraju s neurološkim statusom i pomažu u postavljanju prognoze (24–26). CT je zlatni standard za procjenu kralježnice nakon traume i ima značajno veću osjetljivost i specifičnost u usporedbi s običnim radiografijama. Međutim, u bolesnika s nejasnim nalazom, kod nalaza CT-a koji upućuju na ozljedu leđne moždine, diskova, ligamenata ili živčanih korijena, ili neobjašnjivi neurološki pregled može se koristiti rani MRI za dijagnostiku i terapijske odluke (27).

Akutno zbrinjavanje ozljede leđne moždine počinje s mjerama imobilizacije kralježnice i zaštite od daljnjih ozljeda. Obrnuti Trendelenburgov položaj do 30 stupnjeva će biti od velike koristi, a toaletu respiratornog trakta treba započeti ako bolesnici nisu intubirani. Disfunkcija mokraćnog mjehura je uobičajena pojava pri ozljedama leđne moždine te je potrebno postaviti urinarni kateter. Kod paraliziranih bolesnika treba odmah započeti sa prevencijom dekubitusa (27). Izbjegavanje hipotenzije (sistolčki krvni tlak <90 mm Hg) i hipoksije je ključno kako bi se spriječila sekundarna ozljeda leđne moždine (28,29).

Neurogeni šok se može manifestirati kao hipotenzija, koja slabo reagira na nadoknadu tekućine, ali dobro reagira na vazokonstriktore. U čistom neurogenom šoku nema pridružene tahikardije, što treba uzeti u obzir kada se razmatra diferencijalna dijagnoza. Često se koriste čisto periferni vazokonstriktori kao što je Neo-Syneprine, ali u multitraumatskog bolesnika ili bolesnika s pridruženom bradikardijom, balansirani vazokonstriktor kao što je noradrenalin je bolji izbor. Održavanje srednjeg arterijskog tlaka većim od 85 mm Hg do 7 dana nakon ozljede povezan s poboljšanim ASIA rezultatima i preporučuje se u trenutnim smjernicama (30,31). Novije smjernice

temeljene na dokazima ne preporučaju uporabu visokih doza glukokortikoida za akutne ozljede leđne moždine (32).

Kirurška dekompresija leđne moždine je metoda dekompresije leđne moždine koja pokazuje ohrabrujuće rezultate u određenim slučajevima. Bolesnici s cervikalnom ozljedom leđne moždine koji su podvrgnuti dekompresiji u prva 24 sata nakon ozljede imao je značajno poboljšanje u ASIA ocjeni (33). Prednost rane dekompresije se vidjela kod bolesnika koji imaju ozljedu leđne moždine bez transekcije. Međutim, nisu sva ispitivanja povezanosti vremena do dekompresije s ishodima liječenja pokazala neurološko poboljšanje s ranom intervencijom (34). Rana kirurška dekompresija također je povezana sa smanjenim plućnim morbiditetom i smanjenim trajanjem mehaničke ventilacije kao i smanjenim boravkom u jedinici intenzivne njege i smanjenim sveukupnim boravkom u bolnici (35,36).

3. Fiziološka osnova oporavka senzomotorne funkcije nakon ozljede središnjeg živčanog sustava

Moždani udar i ozljeda leđne moždine među vodećim su uzrocima dugotrajnog tjelesnog invaliditeta odraslih, s otprilike 10 milijuna ljudi koji preživi moždani udar, a više od 250 000 preživi ozljedu leđne moždine svake godine . Slabost mišića zbog deficita aktivacije predstavlja glavni invaliditet nakon moždanog udara i ozljede leđne moždine, a često ograničava samostalnost bolesnika. Nadalje, nakon oštećenja središnjeg živčanog sustava (SŽS), razvijaju se sekundarni učinci poput spastičnog mišićnog tonusa (povećana otpornost na pasivno istežanje) (37).

Cilj rehabilitacije jest poboljšati ishod funkcionalnosti nakon ozljede SŽS-a kroz fizikalnu terapiju. Međutim, teško je razlučiti doprinos terapije oporavku motorne funkcije od onih koji su nastali zbog spontanog oporavka (38). Spontani oporavak u bolesnika koji su pretrpjeli moždani udar ili ozljedu leđne moždine nastupa unutar prva tri mjeseca (39,40).

Doprinos tjelesne aktivnosti oporavku motoričke funkcije nakon neuralne ozljede odavno je poznat (41). Urođena fiziološka i anatomska plastičnost neurološkog sustava važni su procesi koji su u osnovi značajnog poboljšanja motoričke funkcije nakon moždanog udara, a kombinacija treninga specifičnih za zadatak i opće aerobne vježbe još uvijek je zlatni standard tretmana za rehabilitaciju nakon moždanog udara (41,42). Oporavak motorne funkcije nakon ozljede leđne moždine oslanja se na povećanje neuroplastičnosti kako bi se potaknulo nicanje i regeneracija nezahvaćenih i ozlijeđenih aksona te se povećala snaga preostalih veza i potaknulo stvaranje novih veza i sklopova (43).

Neuroplastičnost podrazumijeva funkcionalne i strukturne promjene u mozgu koje omogućuju prilagodbu okolini, učenje, pamćenje, kao i regeneraciju nakon ozljede mozga (44). Ovaj dinamični proces koji omogućuje prilagodbu različitim iskustvima i učenje također je čimbenik oporavka od ozljede mozga, budući da je rehabilitacija usmjerena na ponovnu izgradnju veza

između neurona, odnosno preoblikovanje moždanih veza (44). Temeljni princip koji leži u osnovi neuroplastičnosti je plastičnost sinaptičkih veza koje se neprestano uklanjaju ili iznova stvaraju, a ravnoteža ovih suprotnih procesa uvelike ovisi o aktivnosti neurona. Različiti oblici plastičnosti ovisni o aktivnosti dokumentirani su u većini mozga. Ovisnost sinaptičke plastičnosti o aktivnosti jedna je od središnjih točaka općeg koncepta neuroplastičnosti i teorija pamćenja i učenja temeljenih na promjenama sinaptičke strukture i funkcije izazvanim iskustvom (44). Postalo je jasno da se dugotrajna plastičnost javlja kao rezultat promjena u ekspresiji gena koje su potaknute signalnim kaskadama moduliranim različitim signalnim molekulama tijekom promijenjene neuronske aktivnosti. Očito, niža, molekularna razina neuroplastičnosti čini osnovu za sve više razine, a bezbroj molekularnih događaja i putova pomnoženih jedinstvenom multiformitetom moždanih struktura i stanica osigurava raznolikost fenomena neuroplastičnosti (45).

Brojne neuronske funkcije, uključujući sinaptičku plastičnost, ovise o pravilnoj regulaciji sinaptičkih proteina, od kojih se mnoge mogu brzo kontrolirati procesima fosforilacije i defosforilacije (46). Danas je jasno zašto enzimi sa širokom specifičnošću supstrata igraju ključnu ulogu u plastičnosti mozga. Razlog zašto protein kinaze, protein fosfataze, kao i proteaze funkcioniraju na najznačajnijim raskrižjima različitih putova prijenosa signala i mogu se prebacivati između njih, je njihova sposobnost da kataliziraju konverzije različitih proteinskih supstrata. Broj potencijalnih supstrata za te klase enzima doseže nekoliko tisuća. Važno je da priroda supstrata definira smjer prijenosa signala ili metaboličke promjene izazvane ovim pleiotrofnim enzimima (47,48). Skupina proteina zvanih neurotrofini smatraju se snažnim molekularnim posrednicima sinaptičke plastičnosti. Neurotrofini su proteini za koje se vjeruje da igraju ključnu ulogu u sinapsama (44). Među svim neurotrofinima, moždani neurotrofni čimbenik (BDNF) ističe se svojom funkcijom u mozgu odrasle osobe kao regulator sinaptičke plastičnosti, čiji strukturni i funkcionalni učinci variraju od kratkotrajnih do

dugotrajnih, na ekscitatorne ili inhibitorne sinapse, u mnogim regije mozga. Nedostaci BDNF signalizacije doprinose patogenezi nekoliko velikih bolesti i poremećaja kao što su Huntingtonova bolest, Alzheimerova bolest i depresija (49).

Studije na modelima moždanog udara kod glodavaca pokazuju da se sinaptogeneza značajno povećava nakon eksperimentalne lezije, te da se broj i oblik dendrita mijenjaju nakon infarkta. Nadalje, i sinaptogeneza i remodeliranje dendrita povezani su s povećanjem neurološke aktivnosti u motornoj karti u moždanom korteksu ipsilateralno i kontralateralno od lezije (50,51). Aksonalna reorganizacija također je dokazana u modelima moždanog udara glodavaca, što ukazuje da bi ovaj proces mogao biti kritičan za spontani oporavak nakon infarkta (52,53). Podaci dobiveni na životinjskim modelima također podupiru korištenje vježbi specifičnih za zadatak i generaliziranih aerobnih vježbi u rehabilitaciji nakon moždanog udara, te pokazuju da te mjere mogu aktivirati molekularne putove, kao što je pojačana regulacija moždanog neurotrofnog čimbenika, koji su važni za neurogenezu, kao i učenje i pamćenje (54).

Kod ljudi, strukturno i metaboličko snimanje mozga i elektrofiziološko snimanje primarnih motoričkih korteksa korišteni su za dokumentiranje reorganizacije neuralne aktivnosti nakon moždanog udara, pri čemu su identificirani primarni motorni korteks ipsilateralno i kontralateralno od lezije te dorzalni premotorni korteks kao područja koja mogu biti podvrgnuta značajnoj neuroplastičnosti nakon moždanog udara (55–58).

Unatoč značajnoj mogućnosti regeneracije, neuroplastičnost je ograničena. Većina pacijenata dosegnu plato nakon oporavka približno 70-80% početnog oštećenja (59).

4. Osnove motoričke rehabilitacije nakon oštećenja središnjeg živčanog sustava

Oporavak funkcije u osoba s lezijom SŽS-a je sličan procesu ponovnog učenja koji iskorištava očuvane senzomotoričke sklopove (60). Ponovno učenje može se optimizirati pružanjem odgovarajućeg proprioceptivnog podražaja leđnoj moždini s ciljem maksimalnog uključivanja očuvanih neuronskih krugova. Opseg oporavka ovisi o ozbiljnosti oštećenja CNS-a i individualnoj neuralnoj sposobnosti bolesnika da povrati funkciju (60). Kognicija i motivacija značajno pridonose ovom ponovnom učenju, posebno za gornje udove, te se stoga moraju uzeti u obzir tijekom rehabilitacije (61). Cilj rehabilitacije nije prvenstveno ponovno uspostaviti normalne obrasce kretanja, već omogućiti jednostavnije i lošije organizirane pokrete za postizanje optimalnog ishoda u mobilnosti i neovisnosti tijekom aktivnosti svakodnevnog života (ADL) za pojedinog bolesnika (62).

Postoje osnovne razlike u oporavku funkcije gornjih i donjih ekstremiteta. Na primjer, korištenje neuroplastičnosti je prilično ograničeno za pokrete ruku i šaka nakon moždanog udara, osobito kada je oštećen kortikospinalni trakt (37).

Spastičnost može pridonijeti kompenzaciji senzomotornih deficita, pomažući na taj način u obnavljanju funkcije (63,64). Spastični mišićni tonus može se koristiti za djelomično nadoknađivanje gubitka aktivacije udova kod mobilnih pacijenata. Posljedično, generiranje pokreta odvija se na nižoj razini organizacije u nedostatku kortikalnog pogona, tj. spastične noge mogu pružiti potporu tijelu tijekom stava i hoda na način poput štapa (65).

Neurorehabilitacijski trening kao što je tjelovježba je neinvazivni tretman koji pasivno ili aktivno omogućuje bolesnika da se uključi u ponavljajuću tjelesnu aktivnost, često pružajući ritmičku stimulaciju zahvaćenim dijelovima leđne moždine (66). Kroz brojna istraživanja tokom proteklih desetljeća, pokazalo se da tjelovježba čuva mišićnu masu, obnavlja motoričku i senzornu funkciju, potiče sinaptičku plastičnost putem proizvodnje neurotrofnih faktora, povećavaju koncentraciju neurotrofnih čimbenika u kralježničnom i mišićnom tkivu i smanjuju

upalu oko mjesta lezije (67–73). Također, istraživanje iz 2015. godine je pokazalo kako tjelovježba potiče regeneraciju aksona kod oštećenih neurona (66).

Trenutno ne postoji konsenzus o optimalnim terapijskim programima za promicanje oporavka motoričke funkcije nakon oštećenja SŽS-a, a razumijevanje mehanizama oporavka je ograničeno. Ipak, trenutni dokazi sugeriraju da oporavak zahtijeva aktivno fizičko sudjelovanje bolesnika tijekom terapije (74). Nadalje, smatra se da intenzitet (broj ponavljanja po jedinici vremena) i doza (trajanje) fizikalne terapije također imaju pozitivan učinak na ishod u studijama na životinjama i ljudima (75–78).

Temelj primjene rehabilitacije potpomognute robotima leži u neruofiziološkim osnovama regeneracije živčanog tkiva. Rehabilitacija potpomognuta robotima osigurava standardizirano okruženje u kojem se i intenzitet terapije i doza mogu povećati. U konvencionalnom okruženju, hemiparetični bolesnici obično izvode oko 30 ponavljanja pokreta sa svojim zahvaćenim gornjim udom u 45-minutnoj sesiji, dok je terapija potpomognuta robotom postigla više od 1000 ponavljanja po sesiji (79,80). Aktivan fizički i kognitivni angažman bolesnika tijekom terapije ključan je za oporavak. To se može promicati kroz adaptivnu pomoć, na način da se izbjegne opuštanje bolesnika, kao i kroz kognitivni izazov, automatiziranu prilagodbu poteškoćama zadatka i motivirajuću povratnu informaciju (61,81–85). Teško oštećeni bolesnici mogu imati koristi od pasivnih ili visoko potpomognutih pokreta i gravitacijske potpore egzoskeletima koji pružaju kontrolu nad svim relevantnim zglobovima (37). Kako bi se minimalno ometali i mijenjali funkcionalni pokreti kod manje zahvaćenih bolesnika, rehabilitacijski roboti trebali bi imati nisku inherentnu impedanciju ili sposobnost prilagođavanja izlazne impedancije putem kontrole (86,87).

5. Primjena robotike pri senzorimotornoj rehabilitaciji gornjih udova

Svestranost i složenost pokreta ruku i šaka s jedinstvenim funkcijama kao što su jednoručno posezanje, hvatanje i manipuliranje objektima, kao i bimanualni odvojeni i kooperativni pokreti, bitno se razlikuju od iskoračnih pokreta s više automatske kontrole pokreta koji su primarna funkcija donjih udova (37). Funkcija ruke, a posebno distalna funkcija šake često su ozbiljno poremećene nakon oštećenja SŽS-a, što uvelike ograničava bolesnike u njihovoj sposobnosti izvođenja ADL-a (88). Težina oštećenja i bilo kakav oporavak funkcije povezani su s opsegom oštećenja kortikospinalnog sustava (89,90). U bolesnika s cervikalnom ozljedom leđne moždine, funkcija ruke ovisi o razini lezije (37).

Rano nakon moždanog udara prevladava mlohava pareza mišića ruke, tj. udovi su slabi i ne odolijevaju pasivnom pomaku. S razvojem spastičnog mišićnog tonusa, potrebnog za izvođenje rudimentarnih hvatova, može se pokrenuti trening preostale mišićne funkcije (1). U ovoj fazi, fokus terapije treba biti usmjeren kako bi se omogućilo izvođenje jednostavnih pokreta posezanja i hvatanja (37). Tijekom rehabilitacije gornjih udova, pružena potpora treba uvijek biti minimalna kako bi trening bio izazovan uz maksimalni individualni napor i doprinos izvođenju pokreta od strane bolesnika (1). Međutim, optimalna razina pomoći također ovisi o težini oštećenja (91). Većina bolesnika s moždanim udarom imat će koristi od gravitacijske potpore, omogućujući im da izvedu funkcionalne pokrete vlastitim naporom (92). Dok je oporavak funkcije prsta ograničen, osnovne funkcije kao što su otvaranje i zatvaranje šake također treba trenirati, budući da većina interakcije s okolinom tijekom ADL-a uključuje hvatanje i otpuštanje predmeta (37). Osim motoričke funkcije, tijekom hvatanja predmeta važna je i somatosenzorna funkcija. Oblikovanje i održavanje stabilnog hvata tijekom manipulacije predmetom oslanja se na obradu somatosenzornih inputa, određene mehaničkim svojstvima predmeta kojim se manipulira (93).

Većina trenutno dostupnih robotskih uređaja za rehabilitaciju gornjih udova su podijeljeni u dvije skupine; uzemljeni egzoskeleti i uzemljeni uređaji s krajnjim efektom (Slika 1) (37).



Slika 1. Lijevo – uzemljeni egzoskelet; sredina – uzemljeni uređaj s krajnjim efektom; desno – nosivi egzoskelet (37).

Uzemljeni egzoskeleti aktiviraju mišiće proksimalnog dijela uda, dok uzemljeni uređaji s krajnjim efektom aktiviraju distalne mišiće uda. Spomenuti robotski uređaji za rehabilitaciju ruke i šake u mogućnosti su djelomično ili potpuno rasteretiti ruku protiv gravitacije. Ovaj pristup smanjuje učinak sinergije fleksora i omogućuje izvođenje pokreta ruku unutar većeg radnog prostora. Međutim, složena struktura i zupčani aktuatori takvih uređaja sa svojom reflektiranom inercijom ograničavaju kvalitetu interakcije i mogućnost prilagodbe razine potpore (86). Velika izlazna impedancija može otežati aktivno pokretanje pokreta i potencijalno promijeniti prirodnu dinamiku kretanja. Stoga postoji kompromis između broja stupnjeva slobode i kvalitete fizičke interakcije, ograničavajući primjenu ovih uređaja na specifične faze oporavka (94).

Većina rehabilitacijskih robota za funkciju ruke i prstiju temelji se na dizajnu uređaja s krajnjim efektom, koji se koristi samostalno ili u kombinaciji s uzemljenim egzoskeletima ili uređajima za ruku s krajnjim efektom. Samo mali postotak ovih uređaja je u kliničkoj primjeni zbog velike kompleksnosti njihovog dizajna i velike cijene (95). Međutim, takav pristup možda uopće nije potreban kada je fokus na osnovne pokrete otvaranja i zatvaranja šake (96). Isti osnovni pokreti otvaranja i zatvaranja se mogu potpomoći koristeći nosivu pomoćnu tehnologiju, kao što su mekane robotske rukavice (Slika 2) (97,98).



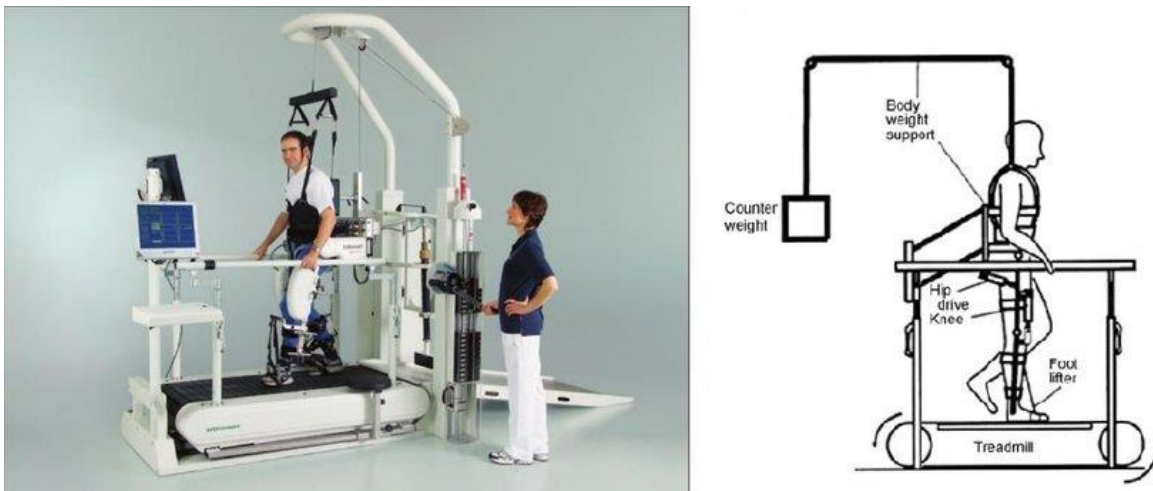
Slika 2. Mekana robotska rukavica (nosivi egzoskelet) (99)

Interakcija s okolinom odvija se uglavnom kroz ruke te se stvaraju somatosenzorne povratne informacije. Međutim, somatosenzorna funkcija je često oštećena nakon oštećenja SŽS-a. Stoga bi uređaji za neurorehabilitaciju gornjeg ekstremiteta trebali trenirati funkciju šake i prstiju te istovremeno pružati vizualnu i taktilnu povratnu informaciju (83). Terapija bi trebala uključivati zadatke koji su funkcionalno relevantni za ADL, kao što je hvatanje i otpuštanje objekata s prikazanom virtualnom dinamikom kako bi se također trenirale somatosenzorne funkcije i senzomotorna integracija (100). Primjena video igara koje su temeljene na virtualnoj realnosti bi također mogle imati značajan utjecaj na rehabilitaciju funkcije gornjih udova (61).

6. Primjena robotike pri senzorimotornoj rehabilitaciji donjih udova

Kretnje donjih udova, poput hodanja, se znatnije izvršavaju na automatskoj osnovi, za razliku od kretnji gornjih udova koje su više pod kontrolom volje (37). Rehabilitacija funkcije donjih udova jednostavnija je od one funkcije gornjih ekstremiteta, a osnovna pokretljivost se obično može vratiti bolesniku nakon moždanog udara korištenjem paretičkog uda kao štapa za podupiranje tijela (1). Pasivne ortoze mogu pomoći u dorzalnoj fleksiji stopala u fazi zamaha kod iskoraka. Kod pacijenata s ozljedom leđne moždine potrebna je određena aktivacija proksimalnih mišića nogu za uspješan trening donjih udova (101).

Prije 90-ih godina prošloga stoljeća, temelj rehabilitacije donjih udova zasnivao se na ojačavanju mišića nogu kroz vježbe hodanja uz potporu ruku na paralelnim šipkama (37). Danas, temelj rehabilitacije donjih udova se zasniva na treningu na traci za trčanje s rasterećenjem tjelesne težine (body weight supported treadmill training - BWSTT) (Slika 3).



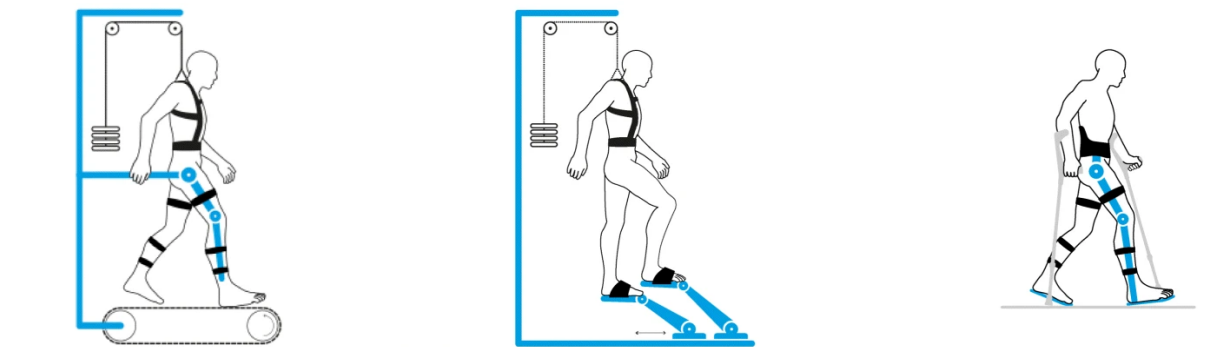
Slika 3. BWSTT (102).

U nepotpuno paraliziranih bolesnika s ozljedom leđne moždine, pokazalo se da BWSTT rezultira sličnim ishodom funkcije koraka u usporedbi s konvencionalnim pristupom rehabilitacije (103). BWSTT trening bolesnika s ozljedom leđne moždine je fizički zahtjevan i zahtijeva dva fizioterapeuta koji pomažu pokretima nogu s obje strane. Kao rezultat toga, vrijeme treninga je ograničeno na oko pola sata dnevno, iako bi mnogi bolesnici tolerirali više

terapije. Ipak, takvo povećanje doze povezano je s boljim ishodom (76). U teško paraliziranih pacijenata s ozljedom leđne moždine, mogu se inducirati automatski iskoračni pokreti, povezani s fiziološkom aktivacijom mišića nogu, kada bolesnici stoje na pokretnoj traci za trčanje s rasterećenjem tjelesne težine do 80% (104,105). Utvrđeno je da je takva fiziološka aktivacija mišića donjih ekstremiteta preduvjet za pozitivne učinke treninga i poboljšanje funkcije donjih udova u pacijenata s moždanim udarom ili ozljedom leđne moždine (1). U potpuno paraliziranih pacijenata s ozljedom leđne moždine koji nisu podvrgnuti funkcionalnom lokomotornom treningu, neuronski krugovi kralježnice koji su u osnovi koraka postaju tihi čak i kada je osiguran odgovarajući proprioceptivni stimulus. Dugoročno, to rezultira neuronskom disfunkcijom ispod razine lezije kod ovih pacijenata (106).

Vježbe funkcionalnog hoda pozitivno utječu na oporavak lokomotorne funkcije, ali je kadrovski i fizički zahtjevan za terapeute (37). Pokazano je da je BWSTT uz pomoć robota jednako učinkovit kao iskoračne vježbe uz pomoć fizioterapeuta (107). Ako razmotrimo činjenicu da intenzitet treninga pozitivno utječe na oporavak lokomotornih sposobnosti kod ispitanika nakon moždanog udara i ozljede leđne moždine, to motivira korištenje BWSTT uz pomoć robota, što omogućuje duže vrijeme treninga, što je ekvivalentno većim dozama, ali s manje osoblja (76,108). Nadalje, ovaj pristup osigurava standardizirano okruženje za trening i omogućuje objektivnu procjenu promjena postignutih tijekom rehabilitacije (109).

Većina trenutno dostupnih robotskih uređaja za rehabilitaciju donjih udova su podijeljeni u dvije skupine; uzemljeni egzoskeleti i uzemljeni uređaji s krajnjim efektom (Slika 4) (37).



Slika 4. Lijevo – uzemljeni egzoskelet; sredina – uzemljeni uređaj s krajnjim efektom; desno – nosivi egzskolet (37).

Tijekom rehabilitacije, fizička potpora se mora kontinuirano prilagođavati stvarnim potrebama bolesnika, s ciljem maksimiziranja aktivnog sudjelovanja bolesnika smanjenjem i selektivnim pružanjem pomoći (1). S oporavkom lokomotorne funkcije može se napraviti prijelaz s uzemljenog egzoskeleta na uzemljeni uređaj s krajnjim efektom (110). Prvi roboti za rehabilitaciju donjih udova bili su namijenjeni za bolesnike s kompletnom ozljedom leđne moždine, koji su zahtijevali intenzivnu terapiju koja je bila teško izvediva za fizioterapeute. S obzirom da takvi bolesnici relativno malo mogu ili uopće ne mogu pridonijeti pokretu, potrebni su roboti s visokom izlaznom impedancijom. Međutim, s primjenom robota za rehabilitaciju za bolesnike s blažim ozljedama leđne moždine ovi roboti su postali neprikladni jer impedancija nije bila prilagođena ovim bolesnicima (37). Zbog toga su razvijeni novi roboti s većom prilagodljivošću izlazne impedancije za ove bolesnike (111). Područje robotske terapije donjih ekstremiteta napreduje prema nosivim egzoskeletima. Oni kombiniraju prednosti uzemljenih uređaja s mogućnošću treniranja u stvarnom okruženju i pružaju višu razinu sudjelovanja i izazova (87). Kao i kod uzemljenih robota, nosivi egzoskeleti nailaze na problem visoke impedancije zbog same prirode njihove konstrukcije, što rezultira smanjenjem stupnjeva slobode pojedinih zglobova. S razvitkom tehnologije, cilj je postići robote koji mogu kontrolirati izlaznu impedanciju svakog pojedinog zgloba (37).

Zaključak

Primjena robota u senzorimotornoj rehabilitaciji osoba s oštećenjima središnjeg živčanog sustava koja su posljedica moždanog udara ili leđne moždine predstavlja novi alat u tom području. Ove nove metode rehabilitacije omogućavaju standardizaciju vježbi u fizikalnoj terapiji te odabir količine pomoći koju bolesnik dobiva pri izvođenju vježbi. Primjena robota također rasterećuje medicinske djelatnike i fizioterapeute te povećava broj ponavljanja koji se mogu izvršiti pri jednom terminu fizikalne terapije. Također, ovo je relativno mlado područje u rehabilitaciji te možemo očekivati da će se u budućnosti ove metode rehabilitacije još razviti prateći razvitak tehnologije te da će se sve više prijeći na kliničku uporabu nosivih egzoskeleta koji će pomagati bolesnicima pri izvršavanju radnji svakodnevnog života te će povećati trajanje i intenzitet treninga, što ima pozitivne učinke na oporavak funkcije.

ZAHVALE

Ovim putem htio bih zahvaliti svojoj majci, Željki, na neizmjernom strpljenju, podršci i ljubavi koju mi je pružila tijekom cjelokupnog studija i što mi je omogućila bezbrižno studiranje. Također, zahvaljujem sestrama, Ani i Andrei, na psihičkoj potpori tokom studiranja, bakama Jadranki i Ljiljani i djedu Željku, na financijskoj potpori i pruženoj podršci za vrijeme studija. Htio bih se zahvaliti i prijateljima što su bili tu kako bi mi dane studija učinili nezaboravnim i što su bili oslonac u svakom trenutku. Zahvaljujem svome mentoru, prof. dr. sc. Porinu Periću, na pomoći i vodstvu tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

LITERATURA

1. Dietz V, Fouad K. Restoration of sensorimotor functions after spinal cord injury. *Brain J Neurol.* 2014 Mar;137(Pt 3):654–67.
2. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016 Jan 26;133(4):e38-360.
3. Howard VJ, McClure LA, Meschia JF, Pulley L, Orr SC, Friday GH. High prevalence of stroke symptoms among persons without a diagnosis of stroke or transient ischemic attack in a general population: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Arch Intern Med.* 2006 Oct 9;166(18):1952–8.
4. Feng W, Hendry RM, Adams RJ. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction, or death in hospitalized stroke patients. *Neurology.* 2010 Feb 16;74(7):588–93.
5. Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Sacco RL, Elkind MSV. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology.* 2006 Mar 14;66(5):641–6.
6. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Contin Minneap Minn.* 2017 Feb;23(1, Cerebrovascular Disease):15–39.
7. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014 Jul;45(7):2160–236.
8. Hong KS, Yegiaian S, Lee M, Lee J, Saver JL. Declining stroke and vascular event recurrence rates in secondary prevention trials over the past 50 years and consequences for current trial design. *Circulation.* 2011 May 17;123(19):2111–9.

9. Fang MC, Coca Perrillon M, Ghosh K, Cutler DM, Rosen AB. Trends in stroke rates, risk, and outcomes in the United States, 1988 to 2008. *Am J Med.* 2014 Jul;127(7):608–15.
10. Lee BI, Nam HS, Heo JH, Kim DI, Yonsei Stroke Team. Yonsei Stroke Registry. Analysis of 1,000 patients with acute cerebral infarctions. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2001;12(3):145–51.
11. Feske SK. Ischemic Stroke. *Am J Med.* 2021 Dec;134(12):1457–64.
12. Unnithan AKA, Mehta P. Hemorrhagic Stroke. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Apr 30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559173/>
13. Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, et al. The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol.* 2005 Nov;4(11):727–34.
14. Yew KS, Cheng EM. Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician.* 2015 Apr 15;91(8):528–36.
15. Collaboration AT (ATT). Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet.* 2009 May 30;373(9678):1849–60.
16. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2009 Sep 1;151(5):297–305.
17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981–92.
18. National Spinal Cord Injury Statistical Center. Spinal cord injury facts and figures at a glance. *J Spinal Cord Med.* 2013 Jan;36(1):1–2.

19. McKinley W, Santos K, Meade M, Brooke K. Incidence and Outcomes of Spinal Cord Injury Clinical Syndromes. *J Spinal Cord Med.* 2007;30(3):215–24.
20. McDonald JW, Sadowsky C. Spinal-cord injury. *Lancet Lond Engl.* 2002 Feb 2;359(9304):417–25.
21. Tator CH, Koyanagi I. Vascular mechanisms in the pathophysiology of human spinal cord injury. *J Neurosurg.* 1997 Mar;86(3):483–92.
22. Atkinson PP, Atkinson JL. Spinal shock. *Mayo Clin Proc.* 1996 Apr;71(4):384–9.
23. Maynard FM, Bracken MB, Creasey G, Ditunno JF, Donovan WH, Ducker TB, et al. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association. *Spinal Cord.* 1997 May;35(5):266–74.
24. Bondurant FJ, Cotler HB, Kulkarni MV, McArdle CB, Harris JH. Acute spinal cord injury. A study using physical examination and magnetic resonance imaging. *Spine.* 1990 Mar;15(3):161–8.
25. Flanders AE, Schaefer DM, Doan HT, Mishkin MM, Gonzalez CF, Northrup BE. Acute cervical spine trauma: correlation of MR imaging findings with degree of neurologic deficit. *Radiology.* 1990 Oct;177(1):25–33.
26. Schaefer DM, Flanders AE, Osterholm JL, Northrup BE. Prognostic significance of magnetic resonance imaging in the acute phase of cervical spine injury. *J Neurosurg.* 1992 Feb;76(2):218–23.
27. Eckert MJ, Martin MJ. Trauma: Spinal Cord Injury. *Surg Clin North Am.* 2017 Oct;97(5):1031–45.
28. Vale FL, Burns J, Jackson AB, Hadley MN. Combined medical and surgical treatment after acute spinal cord injury: results of a prospective pilot study to assess the merits of aggressive medical resuscitation and blood pressure management. *J Neurosurg.* 1997 Aug 1;87(2):239–46.

29. Stevens RD, Bhardwaj A, Kirsch JR, Mirski MA. Critical care and perioperative management in traumatic spinal cord injury. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2003;15(3):215–29.
30. Hawryluk G, Whetstone W, Saigal R, Ferguson A, Talbott J, Bresnahan J, et al. Mean Arterial Blood Pressure Correlates with Neurological Recovery after Human Spinal Cord Injury: Analysis of High Frequency Physiologic Data. *J Neurotrauma.* 2015 Dec 15;32(24):1958–67.
31. Ryken TC, Hurlbert RJ, Hadley MN, Aarabi B, Dhall SS, Gelb DE, et al. The acute cardiopulmonary management of patients with cervical spinal cord injuries. *Neurosurgery.* 2013;72(SUPPL.2):84–92.
32. Hurlbert RJ, Hadley MN, Walters BC, Aarabi B, Dhall SS, Gelb DE, et al. Pharmacological therapy for acute spinal cord injury. *Neurosurgery.* 2013 Mar;72 Suppl 2:93–105.
33. Fehlings MG, Vaccaro A, Wilson JR, Singh A, Cadotte DW, Harrop JS, et al. Early versus Delayed Decompression for Traumatic Cervical Spinal Cord Injury: Results of the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS). *PLOS ONE.* 2012 Feb 23;7(2):e32037.
34. Wilson JR, Singh A, Craven C, Verrier MC, Drew B, Ahn H, et al. Early versus late surgery for traumatic spinal cord injury: the results of a prospective Canadian cohort study. *Spinal Cord.* 2012 Nov;50(11):840–3.
35. Liu JM, Long XH, Zhou Y, Peng HW, Liu ZL, Huang SH. Is Urgent Decompression Superior to Delayed Surgery for Traumatic Spinal Cord Injury? A Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2016 Mar 1;87:124–31.
36. Bourassa-Moreau E, Mac-Thiong JM, Ehrmann Feldman D, Thompson C, Parent S. Complications in acute phase hospitalization of traumatic spinal cord injury: Does surgical timing matter? *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74(3):849–54.

37. Gassert R, Dietz V. Rehabilitation robots for the treatment of sensorimotor deficits: a neurophysiological perspective. *J NeuroEngineering Rehabil.* 2018 Jun 5;15(1):46.
38. Zeiler SR, Krakauer JW. The interaction between training and plasticity in the poststroke brain. *Curr Opin Neurol.* 2013 Dec;26(6):609–16.
39. Zarahn E, Alon L, Ryan SL, Lazar RM, Vry MS, Weiller C, et al. Prediction of motor recovery using initial impairment and fMRI 48 h poststroke. *Cereb Cortex N Y N 1991.* 2011 Dec;21(12):2712–21.
40. Curt A, Van Hedel HJA, Klaus D, Dietz V, EM-SCI Study Group. Recovery from a spinal cord injury: significance of compensation, neural plasticity, and repair. *J Neurotrauma.* 2008 Jun;25(6):677–85.
41. Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science.* 1996 Jun 21;272(5269):1791–4.
42. Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nat Rev Neurol.* 2011 Feb;7(2):76–85.
43. Hutson TH, Di Giovanni S. The translational landscape in spinal cord injury: focus on neuroplasticity and regeneration. *Nat Rev Neurol.* 2019 Dec;15(12):732–45.
44. Gulyaeva NV. Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe. *Biochem Biokhimiia.* 2017 Mar;82(3):237–42.
45. Shaw CA, Lanius RA, van den Doel K. The origin of synaptic neuroplasticity: crucial molecules or a dynamical cascade? *Brain Res Brain Res Rev.* 1994 Aug;19(3):241–63.
46. Woolfrey KM, Dell’Acqua ML. Coordination of Protein Phosphorylation and Dephosphorylation in Synaptic Plasticity. *J Biol Chem.* 2015 Nov 27;290(48):28604–12.

47. Yakovlev AA, Gulyaeva NV. Pleiotropic functions of brain proteinases: Methodological considerations and search for caspase substrates. *Biochem Mosc.* 2011 Oct;76(10):1079–86.
48. Gulyaeva NV. Non-apoptotic functions of caspase-3 in nervous tissue. *Biochem Biokhimiia.* 2003 Nov;68(11):1171–80.
49. Hayley S, Litteljohn D. Neuroplasticity and the next wave of antidepressant strategies. *Front Cell Neurosci.* 2013 Nov 20;7:218.
50. Brown CE, Aminoltehari K, Erb H, Winship IR, Murphy TH. In vivo voltage-sensitive dye imaging in adult mice reveals that somatosensory maps lost to stroke are replaced over weeks by new structural and functional circuits with prolonged modes of activation within both the peri-infarct zone and distant sites. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2009 Feb 11;29(6):1719–34.
51. Jones TA, Kleim JA, Greenough WT. Synaptogenesis and dendritic growth in the cortex opposite unilateral sensorimotor cortex damage in adult rats: a quantitative electron microscopic examination. *Brain Res.* 1996 Sep 9;733(1):142–8.
52. Dancause N, Barbay S, Frost SB, Plautz EJ, Chen D, Zoubina EV, et al. Extensive cortical rewiring after brain injury. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2005 Nov 2;25(44):10167–79.
53. Weidner N, Ner A, Salimi N, Tuszynski MH. Spontaneous corticospinal axonal plasticity and functional recovery after adult central nervous system injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Mar 13;98(6):3513–8.
54. Carmichael ST. Cellular and molecular mechanisms of neural repair after stroke: making waves. *Ann Neurol.* 2006 May;59(5):735–42.

55. Stinear CM, Barber PA, Smale PR, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain J Neurol*. 2007 Jan;130(Pt 1):170–80.
56. Johansen-Berg H. Functional imaging of stroke recovery: what have we learnt and where do we go from here? *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2007 Feb;2(1):7–16.
57. Bütefisch CM, Netz J, Wessling M, Seitz RJ, Hömberg V. Remote changes in cortical excitability after stroke. *Brain J Neurol*. 2003 Feb;126(Pt 2):470–81.
58. Manganotti P, Acler M, Zanette GP, Smania N, Fiaschi A. Motor cortical disinhibition during early and late recovery after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008 Aug;22(4):396–403.
59. Prabhakaran S, Zarahn 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.
60. Krakauer JW. Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Curr Opin Neurol*. 2006 Feb;19(1):84–90.
61. Saposnik G, Levin M, Outcome Research Canada (SORCan) Working Group. Virtual reality in stroke rehabilitation: a meta-analysis and implications for clinicians. *Stroke*. 2011 May;42(5):1380–6.
62. Latash ML, Anson JG. What are “normal movements” in atypical populations? *Behav Brain Sci*. 1996 Mar;19(1):55–68.
63. Katz RT, Rymer WZ. Spastic hypertonia: mechanisms and measurement. *Arch Phys Med Rehabil*. 1989 Feb;70(2):144–55.
64. O’Dwyer NJ, Ada L, Neilson PD. Spasticity and muscle contracture following stroke. *Brain J Neurol*. 1996 Oct;119 (Pt 5):1737–49.

65. Dietz V, Sinkjaer T. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *Lancet Neurol.* 2007 Aug;6(8):725–33.
66. Sandrow-Feinberg HR, Houlé JD. Exercise after spinal cord injury as an agent for neuroprotection, regeneration and rehabilitation. *Brain Res.* 2015 Sep 4;1619:12–21.
67. Houle JD, Morris K, Skinner RD, Garcia-Rill E, Peterson CA. Effects of fetal spinal cord tissue transplants and cycling exercise on the soleus muscle in spinalized rats. *Muscle Nerve.* 1999 Jul;22(7):846–56.
68. Hutchinson KJ, Gómez-Pinilla F, Crowe MJ, Ying Z, Basso DM. Three exercise paradigms differentially improve sensory recovery after spinal cord contusion in rats. *Brain J Neurol.* 2004 Jun;127(Pt 6):1403–14.
69. Sandrow-Feinberg HR, Izzi J, Shumsky JS, Zhukareva V, Houle JD. Forced exercise as a rehabilitation strategy after unilateral cervical spinal cord contusion injury. *J Neurotrauma.* 2009 May;26(5):721–31.
70. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Interplay between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity. *Neuroscience.* 2003;122(3):647–57.
71. Gómez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, Molteni R, Edgerton VR. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *J Neurophysiol.* 2002 Nov;88(5):2187–95.
72. Ying Z, Roy RR, Edgerton VR, Gómez-Pinilla F. Exercise restores levels of neurotrophins and synaptic plasticity following spinal cord injury. *Exp Neurol.* 2005 Jun;193(2):411–9.
73. Côté MP, Azzam GA, Lemay MA, Zhukareva V, Houlé JD. Activity-dependent increase in neurotrophic factors is associated with an enhanced modulation of spinal reflexes after spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 2011 Feb;28(2):299–309.

74. Ada L, Dorsch S, Canning CG. Strengthening interventions increase strength and improve activity after stroke: a systematic review. *Aust J Physiother.* 2006;52(4):241–8.
75. Edgerton VR, Tillakaratne NJK, Bigbee AJ, de Leon RD, Roy RR. Plasticity of the spinal neural circuitry after injury. *Annu Rev Neurosci.* 2004;27:145–67.
76. Kwakkel G, Wagenaar RC, Twisk JW, Lankhorst GJ, Koetsier JC. Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 1999 Jul 17;354(9174):191–6.
77. Lohse KR, Lang CE, Boyd LA. Is more better? Using metadata to explore dose-response relationships in stroke rehabilitation. *Stroke.* 2014 Jul;45(7):2053–8.
78. Wu X, Guarino P, Lo AC, Peduzzi P, Wininger M. Long-term Effectiveness of Intensive Therapy in Chronic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2016 Jul;30(6):583–90.
79. 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.
80. Lo AC, Guarino PD, Richards LG, Haselkorn JK, Wittenberg GF, Federman DG, et al. Robot-assisted therapy for long-term upper-limb impairment after stroke. *N Engl J Med.* 2010 May 13;362(19):1772–83.
81. Riener R, Lünenburger L, Colombo G. Human-centered robotics applied to gait training and assessment. *J Rehabil Res Dev.* 2006 Sep;43(5):679–94.
82. Marchal-Crespo L, McHughen S, Cramer SC, Reinkensmeyer DJ. The effect of haptic guidance, aging, and initial skill level on motor learning of a steering task. *Exp Brain Res.* 2010 Mar;201(2):209–20.
83. Metzger JC, Lambercy O, Califfi A, Conti FM, Gassert R. Neurocognitive robot-assisted therapy of hand function. *IEEE Trans Haptics.* 2014 Jun;7(2):140–9.

84. Metzger JC, Lambercy O, Califfi A, Dinacci D, Petrillo C, Rossi P, et al. Assessment-driven selection and adaptation of exercise difficulty in robot-assisted therapy: a pilot study with a hand rehabilitation robot. *J Neuroengineering Rehabil.* 2014 Nov 15;11:154.
85. Zimmerli L, Krewer C, Gassert R, Müller F, Riener R, Lünenburger L. Validation of a mechanism to balance exercise difficulty in robot-assisted upper-extremity rehabilitation after stroke. *J Neuroengineering Rehabil.* 2012 Feb 3;9:6.
86. Metzger JC, Lambercy O, Gassert R. Performance comparison of interaction control strategies on a hand rehabilitation robot. In: 2015 IEEE International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR). 2015. p. 846–51.
87. Pennycott A, Wyss D, Vallery H, Klamroth-Marganska V, Riener R. Towards more effective robotic gait training for stroke rehabilitation: a review. *J Neuroengineering Rehabil.* 2012 Sep 7;9:65.
88. Jørgensen HS, Reith J, Nakayama H, Kammersgaard LP, Raaschou HO, Olsen TS. What determines good recovery in patients with the most severe strokes? The Copenhagen Stroke Study. *Stroke.* 1999 Oct;30(10):2008–12.
89. Ward NS, Newton JM, Swayne OBC, Lee L, Thompson AJ, Greenwood RJ, et al. Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity. *Brain J Neurol.* 2006 Mar;129(Pt 3):809–19.
90. 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.
91. Rowe JB, Chan V, Ingemanson ML, Cramer SC, Wolbrecht ET, Reinkensmeyer DJ. Robotic Assistance for Training Finger Movement Using a Hebbian Model: A Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2017 Aug;31(8):769–80.
92. Beer RF, Ellis MD, Holubar BG, Dewald JPA. Impact of gravity loading on post-stroke reaching and its relationship to weakness. *Muscle Nerve.* 2007 Aug;36(2):242–50.

93. Johansson R. Sensory Control of Dexterous Manipulation in Humans. *Hand Brain*. 1996 Dec 31;
94. Housman SJ, Scott KM, Reinkensmeyer DJ. A randomized controlled trial of gravity-supported, computer-enhanced arm exercise for individuals with severe hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009 Jun;23(5):505–14.
95. Balasubramanian S, Klein J, Burdet E. Robot-assisted rehabilitation of hand function. *Curr Opin Neurol*. 2010 Dec;23(6):661–70.
96. Lamercy O, Dovat L, Yun H, Wee SK, Kuah CWK, Chua KSG, et al. Effects of a robot-assisted training of grasp and pronation/supination in chronic stroke: a pilot study. *J Neuroengineering Rehabil*. 2011 Nov 16;8:63.
97. In H, Kang BB, Sin M, Cho KJ. Exo-Glove: A Wearable Robot for the Hand with a Soft Tendon Routing System. *IEEE Robot Autom Mag*. 2015 Mar;22(1):97–105.
98. Arata J, Ohmoto K, Gassert R, Lamercy O, Fujimoto H, Wada I. A new hand exoskeleton device for rehabilitation using a three-layered sliding spring mechanism. In: 2013 IEEE International Conference on Robotics and Automation. 2013. p. 3902–7.
99. Soft Robotic Glove At-home Rehabilitation [Internet]. Shanghai Siyi Intelligent Technology Co., Ltd. [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://www.syrebo.com/rehabilitation-equipment-for-home/soft-robotic-glove-at-home-rehabilitation.html>
100. Metzger JC, Lamercy O, Gassert R. High-fidelity rendering of virtual objects with the ReHapticKnob - novel avenues in robot-assisted rehabilitation of hand function. In: 2012 IEEE Haptics Symposium (HAPTICS). 2012. p. 51–6.
101. Wirz M, van Hedel HJ, Rupp R, Curt A, Dietz V. Muscle force and gait performance: relationships after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006 Sep;87(9):1218–22.

102. Herman A. Kinematic Analysis of Spinal Cord Injury Animals Treated with a Neurotrophin-Infused Scaffold and Body Weight Supported Treadmill Training. 2018.
103. Dobkin B, Barbeau H, Deforge D, Ditunno J, Elashoff R, Apple D, et al. The evolution of walking-related outcomes over the first 12 weeks of rehabilitation for incomplete traumatic spinal cord injury: the multicenter randomized Spinal Cord Injury Locomotor Trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2007 Feb;21(1):25–35.
104. Dietz V, Colombo G, Jensen L. Locomotor activity in spinal man. *Lancet Lond Engl*. 1994 Nov 5;344(8932):1260–3.
105. Dietz V, Colombo G, Jensen L, Baumgartner L. Locomotor capacity of spinal cord in paraplegic patients. *Ann Neurol*. 1995 May;37(5):574–82.
106. Dietz V, Grillner S, Trepp A, Hubli M, Bolliger M. Changes in spinal reflex and locomotor activity after a complete spinal cord injury: a common mechanism? *Brain J Neurol*. 2009 Aug;132(Pt 8):2196–205.
107. Dobkin B, Apple D, Barbeau H, Basso M, Behrman A, Deforge D, et al. Weight-supported treadmill vs over-ground training for walking after acute incomplete SCI. *Neurology*. 2006 Feb 28;66(4):484–93.
108. Wirz M, Mach O, Maier D, Benito-Penalva J, Taylor J, Esclarin A, et al. Effectiveness of Automated Locomotor Training in Patients with Acute Incomplete Spinal Cord Injury: A Randomized, Controlled, Multicenter Trial. *J Neurotrauma*. 2017 May 15;34(10):1891–6.
109. Lambercy O, Maggioni S, Lünenburger L, Gassert R, Bolliger M. Robotic and Wearable Sensor Technologies for Measurements/Clinical Assessments. In: Reinkensmeyer DJ, Dietz V, editors. *Neurorehabilitation Technology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2022 May 12]. p. 183–207. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-28603-7_10

110. Hesse S, Schattat N, Mehrholz J, Werner C. Evidence of end-effector based gait machines in gait rehabilitation after CNS lesion. *NeuroRehabilitation*. 2013;33(1):77–84.
111. Veneman JF, Kruidhof R, Hekman EEG, Ekkelenkamp R, Van Asseldonk EHF, van der Kooij H. Design and evaluation of the LOPES exoskeleton robot for interactive gait rehabilitation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng Publ IEEE Eng Med Biol Soc*. 2007 Sep;15(3):379–86.

ŽIVOTOPIS

Rođen sam 18.09.1997. u Zadru u Republici Hrvatskoj. Završio sam Osnovnu školu Petra Preradovića u Zadru 2012. godine. Završio sam Gimnaziju Jurja Barakovića u Zadru 2016. godine. Iste godine sam upisao studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Studij sam završio u roku, 2022. godine. Uz biomedicinske znanosti me zanima sport i tjelovježba. Govorim tečno engleski jezik.