



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Διευθυντής ΠΜΣ: Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Συνδυασμός rTMS και Εργοθεραπείας στην αποκατάσταση της λειτουργικότητας του άνω άκρου σε ασθενείς μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Πανταζάτος Δημήτριος

Εργοθεραπευτής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

«ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

Λάρισα, Ιούνιος 2025)



DEPARTMENT OF MEDICINE
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
UNIVERSITY OF THESSALY



POSTGRADUATE PROGRAM

NEUROREHABILITATION

Director of the Postgraduate Program: Professor EFTHIMIOS G. DARDIOTIS

POSTGRADUATE THESIS

« Combination of rTMS and Occupational Therapy in the restoration of upper extremity functionality in patients after stroke»

Pantazatos Dimitrios
Occupational Therapist

Submitted for partial completion of
requirements in order to obtain the
Master of Science Degree on
«NEUROREHABILITATION»

Larissa, June 2025

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει της πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας:

Υπογραφή: »

ΠΑΝΤΑΖΑΤΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2025

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Βασίλειος Σιώκας, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Βασίλειος Σιώκας- (Επιβλέπων),
2. Μάρκος Σγάντζος
3. Ζήσης Τσούρης

Αναπληρωματικό μέλος:

Μάρκος Σγάντζος

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

« Combination of rTMS and Occupational Therapy in the restoration of upper extremity functionality in patients after stroke»

Περιεχόμενα

Πρόλογος- Ευχαριστίες	7
Περίληψη	8
Abstract	9
Εισαγωγή	10
1. Εγκεφαλικό επεισόδιο	11
1.1. Κατηγοριοποίηση των εγκεφαλικών επεισοδίων	13
1.2. Παράγοντες κινδύνου.....	15
1.3. Μορφολογικές αλλαγές και σηματοδότηση μετά το εγκεφαλικό	17
1.4. Εμπειρικά μοντέλα.....	24
1.4.1. Μοντέλα in vivo.....	24
1.4.2. Μοντέλα in vitro	28
1.5. Πρόσφατες θεραπείες.....	29
1.6. Αναγεννητικές θεραπείες.....	32
2. Κινητική δυσλειτουργία άνω άκρου μετά από εγκεφαλικό	35
2.1. Εκμαθημένη μη χρήση.....	36
2.2. Εκμαθημένη κακή χρήση.....	39
2.3. Λήθη	42
2.4. Θεραπευτικές Θεωρήσεις.....	44
2.5. Κλινικά Αποτελέσματα.....	45
3. Βασικές αρχές της διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης (TMS) και της επαναλαμβανόμενης μαγνητικής διακρανιακής διέγερσης (rTMS)	47
3.1. Ζωικά μοντέλα	47
3.2. Τα αρχικά πειράματα σε ανθρώπους.....	48
3.3. Πρόσληψη κινητικών νευρώνων της σπονδυλικής στήλης ως απόκριση στο TMS	50
3.4. Φυσιολογικές βάσεις των μέτρων TMS που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της διεγερσιμότητας του φλοιού	50
3.5. Κάθοδοι ριπών που προκαλούνται στη φλοιονωτιαία οδό.....	51
3.6. Μεταβλητότητα των αποκρίσεων που προκαλούνται από το TMS	52
3.7. Μέθοδος ζεύγους παλμών TMS.....	54
3.8. Η μέθοδος rTMS.....	54
3.9. Πιθανοί κυτταρικοί μηχανισμοί που προκαλούν LTP και LTD.....	54
3.10. Το πρωτόκολλο της rTMS	56
4. Συνδυασμός εργοθεραπείας και επαναλαμβανόμενης διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης	60
4.1. Ενδοκρανιακή αιμορραγία, εγκεφαλικό έμφραγμα	62
4.2. Η χρήση λειτουργικής φασματοσκοπίας εγγύς υπέρυθρου.....	65
Συμπεράσματα.....	69
Βιβλιογραφικές αναφορές	72

Πρόλογος- Ευχαριστίες

Η εκπόνηση μιας διπλωματικής εργασίας αποτελεί μια συνθήκη ακαδημαϊκής ανάπτυξης. Εισάγει σε μια μεθοδολογία αναζήτησης η οποία και μπορεί να χρησιμοποιηθεί καθόλη τη διάρκεια της επαγγελματικής πορείας. Όπως είχε γράψει και ένας συγγραφέας ενός λογοτεχνικού βιβλίου που είχα διαβάσει, γνώση δεν σημαίνει να ξέρεις τα πάντα αλλά, να ξέρεις και πως θα βρεις αυτό που ψάχνεις. Η γνώση στο εκάστοτε αντικείμενο αποτελεί έναν τομέα συνεχούς ανάπτυξης, πόσο μάλλον σε επαγγέλματα υγείας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Σιώκα για την υποστήριξη σε αυτή την πορεία και φυσικά την οικογένεια μου η οποία με στήριξε σε όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος. Οπότε, η προσπάθεια είναι συνολική με διαμοιρασμό της σε διαφορετικά επίπεδα.

Τέλος, ελπίζω να αποτελέσω έμπνευση για τα παιδιά μου, Νικόλα και Αργυρώ, να εκπληρώνουν τις φιλοδοξίες τους ανεξαρτήτων συνθηκών.

Περίληψη

Μια νέα μέθοδος αποκατάστασης της λειτουργικότητας του άνω άκρου σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) αποτελεί ο συνδυασμός εργοθεραπείας και η επαναλαμβανόμενη διακρανιακή μαγνητική διέγερση (rTMS). Αυτή η ολοκληρωμένη μέθοδος συνδυάζει τις νευροπλαστικές ιδιότητες της rTMS με την προσανατολισμένη στην εργασία και, λειτουργική εκπαίδευση της εργοθεραπείας.

Η rTMS ρυθμίζει την εγκεφαλική δραστηριότητα μη επεμβατικά χρησιμοποιώντας μαγνητικά πεδία. Η διεγερσιμότητα του φλοιού μεταβάλλεται για να βοηθήσει στην αποκατάσταση του ΑΕΕ. Αυτό βελτιώνει την ομοιογένεια της δραστηριότητας του φλοιού και κατά συνέπεια έχει ευεργετική επίδραση στην αποκατάσταση. Η Εργοθεραπεία βοηθά τους ασθενείς να ανακτήσουν τη λειτουργική αυτονομία και να ολοκληρώσουν τα καθημερινά τους Έργα. Για τους ασθενείς που έχουν υποστεί ΑΕΕ εστιάζει στην αποκατάσταση των κινητικών ικανοτήτων.

Η εργοθεραπεία (ΟΤ) και rTMS χρησιμοποιούνται μαζί για τη βελτίωση της νευροπλαστικότητας, της ικανότητας του εγκεφάλου να αναδιαμορφώνει και να προσαρμόζεται, για να αποκαθιστά τη λειτουργικότητα των ασθενών με ΑΕΕ. Η λειτουργική θεραπεία της εργοθεραπείας (ΟΤ) μπορεί να ενισχυθεί με rTMS μεταβάλλοντας τη διεγερσιμότητα του φλοιού και ενισχύει την κινητική λειτουργία περισσότερο από την εργοθεραπεία ως μοναδική μέθοδο παρέμβασης.

Για να αντιμετωπιστούν σωστά οι μοναδικές απαιτήσεις, οι υπολειπόμενες κινητικές ικανότητες και η σοβαρότητα του ΑΕΕ, η επιλογή συνδυαστικής θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται στο άτομο. Ο ιδανικός χρόνος (φάση οξεία έναντι χρόνιας του ΑΕΕ) και η ένταση (συχνότητα και διάρκεια rTMS) πρέπει να καθοριστούν για να μεγιστοποιηθούν τα αποτελέσματα. Γενικά η rTMS είναι ανεκτή και ασφαλής. Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψη η τοπική ενόχληση στην περιοχή διέγερσης και η μετέπειτα ήπια κεφαλαλγία.

Abstract

The new way to restore upper limb functionality for stroke patients combines occupational therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). This integrated method combines the neuroplastic properties of rTMS with the task-oriented and functional training of occupational therapy.

The rTMS modulates brain activity non-invasively using magnetic fields. Cortical excitability can be altered to aid stroke recovery. This improves the homogeneity of cortical activity. Occupational Therapy helps patients regain functional autonomy and complete their daily tasks. For patients who have suffered a stroke, it focuses on restoring motor skills.

Occupational therapy and rTMS are used together to improve neuroplasticity, remodels and adapts to restore functionality in stroke patients. Occupational therapy (OT) functional therapy can be enhanced with rTMS by altering cortical excitability and enhances motor function more than occupational therapy alone.

Occupational therapy (OT) and rTMS are used together to improve neuroplasticity, the brain's ability to remodel and adapt, to restore functionality in stroke patients. The functional treatment of occupational therapy (OT) can be enhanced with rTMS by altering cortical excitability and enhances motor function more than occupational therapy as a single intervention method

To properly address the unique demands, residual motor abilities, and severity of stroke, the choice of combination therapy should be individualized to the individual. The ideal timing (acute vs. chronic phase of stroke) and intensity (rTMS frequency and duration) must be determined to maximize results. In general, rTMS is well tolerated and safe. However, local discomfort in the stimulation area and subsequent mild headache should be considered.

Εισαγωγή

Το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) είναι μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε παγκόσμια κλίμακα. Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί στα πειραματικά μοντέλα και τις πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις, η πλήρης κατανόηση των θεμελιωδών μηχανισμών και των παραγόντων που συμβάλλουν που προκαλούν το ΑΕΕ υπό διερεύνηση στην επιστημονική κοινότητα (Stecco A, Stecco C, et al., 2014) .

Οι ακριβείς μηχανισμοί μέσω των οποίων διάφοροι φλεγμονώδεις παράγοντες επηρεάζουν τον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια και μετά την ισχαιμία παραμένουν ατελώς κατανοητοί. Αν και τα μοντέλα *in vivo* και *in vitro* μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αναπαραγωγή συγκεκριμένων πτυχών παθολογικών αλλαγών που σχετίζονται με το ΑΕΕ, εξακολουθούν να είναι ανεπαρκή για την προσομοίωση του ανθρώπινου εγκεφάλου μετά από ένα ισχαιμικό συμβάν με ακρίβεια (Kiraly M., et al., 2011). Παρά την ύπαρξη πολυάριθμων πιθανών παθοφυσιολογικών μηχανισμών και αλλαγών μετά από ένα ΑΕΕ, η ανάπτυξη θεραπευτικών μέσων για το ισχαιμικό ΑΕΕ παραμένει εξαιρετικά δύσκολη λόγω της ασυμφωνίας που υπάρχει μεταξύ των θεωρητικών μοντέλων και των σεναρίων της πραγματικής ζωής. Η ανάπτυξη νέων, μοντέλων μεγαλύτερης ακρίβειας και αποτελεσματικών φαρμάκων για αυτήν την πάθηση συνεχίζει να παρουσιάζει πολλές προκλήσεις (Andersen KK., 2009)

Η rTMS είναι μια τεχνική που περιλαμβάνει την παροχή ηλεκτρικών μαγνητικών ερεθισμών στον συνειδητό ανθρώπινο εγκέφαλο με την εφαρμογή μαγνητικών πεδίων μέσω του τριχωτού της κεφαλής. Ο συνδυασμός του με πρακτικές μεθόδους αποκατάστασης όπως η Εργοθεραπεία (ΟΤ), δείχνει ότι συμβάλλει θετικά στο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

1. Εγκεφαλικό επεισόδιο

Τα ετήσια περιστατικά ΑΕΕ στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν ξεπεράσει τις 795.000, που είναι ένα ανησυχητικά υψηλό ποσοστό εμφάνισης. 185.000 από αυτά τα ΑΕΕ συμβαίνουν σε ασθενείς με προηγούμενο ατομικό ιστορικό ΑΕΕ, σε σύγκριση με περίπου 610.000 που συμβαίνουν σε άτομα χωρίς προηγούμενο ιστορικό. Κάθε χρόνο, η θνησιμότητα από ΑΕΕ ανέρχεται σε περισσότερα από 140.000 άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες, το οποίο αντιπροσωπεύει σχεδόν το 5% της συνολικής θνησιμότητας στη χώρα. Κατά συνέπεια, τοποθετείται ως η πέμπτη πιο διαδεδομένη αιτία θνησιμότητας στις Ηνωμένες Πολιτείες. Οι οικονομικές δαπάνες λόγω ΑΕΕ συνεπάγονται, κατά προσέγγιση, μια ετήσια δαπάνη 34 δισεκατομμυρίων δολαρίων στις Ηνωμένες Πολιτείες, όταν λαμβάνονται υπόψη οι υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης, τα φάρμακα και οι χαμένες ημέρες εργασίας. Επιπλέον, το ΑΕΕ αποτελεί τον κύριο καθοριστικό παράγοντα στην ανάπτυξη χρόνιας αναπηρίας στις Ηνωμένες Πολιτείες (Stroke Facts, 2017).

Αν και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε στάδιο της ζωής, τα ηλικιωμένα άτομα έχουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΑΕΕ. Το 2009, ένα ποσοστό 34% των ασθενών που εισήχθησαν στο νοσοκομείο ως αποτέλεσμα ΑΕΕ ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Η εθνικότητα και η φυλή είναι καθοριστικοί παράγοντες των διαφορών στα πρότυπα του εγκεφαλικού. Συγκεκριμένα, οι Αφροαμερικανοί έχουν διπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν το πρώτο τους εγκεφαλικό σε αντίθεση με τους Καυκάσιους. Το ποσοστό θνησιμότητας από ΑΕΕ στους Αφροαμερικανούς είναι το υψηλότερο σε ολόκληρες τις Ηνωμένες Πολιτείες. Με εξαίρεση τον Ισπανόφωνο πληθυσμό, τα ποσοστά θνησιμότητας από ΑΕΕ έχουν μειωθεί σε όλες τις φυλετικές και εθνοτικές ομάδες. Αντίθετα, υπήρξε μια αξιοσημείωτη κλιμάκωση των θανάτων που σχετίζονται με εγκεφαλικό επεισόδιο μεταξύ των ισπανόφωνων κοινοτήτων από το 2013 (Stroke Facts 2017).

Από στατιστικής άποψης, υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα οι γυναίκες να εμφανίσουν θνησιμότητα που σχετίζεται με ΑΕΕ σε σχέση με τους άνδρες. Σύμφωνα με στατιστικά δεδομένα, το 60% όλων των θανάτων που προέρχονται από ισχαιμικά και αιμορραγικά ΑΕΕ συμβαίνουν σε γυναίκες (Goldstein et al., 2018). Πολλοί παράγοντες συμβάλλουν σε αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο. Ένας παράγοντας που συμβάλλει είναι ότι, κατά μέσο όρο, οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής

από τους άνδρες, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο να υποστούν ΑΕΕ. Οι γυναίκες επίσης είναι ευάλωτες στην υπέρταση κύησης και στην υπέρταση που προκαλείται από συγκεκριμένους τύπους αντισυλληπτικών φαρμάκων, τα οποία αποτελούν πρόσθετους διακριτούς παράγοντες κινδύνου. Εκτός από τη μεγαλύτερη τάση για μελαγχολία και κατάθλιψη, οι γυναίκες αναφέρουν αυξημένα επίπεδα άγχους πιο συχνά από τους άνδρες. Η συρροή αυτών των στοιχείων αυξάνει τη συνολική ευαισθησία στο ΑΕΕ στις γυναίκες (Jackson C.A., Mishra 2013, Leffert et al. 2015, Sacco, et al., 2017). Οι εθνοτικές ανισότητες που έχουν παρατηρηθεί τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες γίνονται εμφανείς με την εστίαση στις γυναίκες ασθενείς. Η συχνότητα του ΑΕΕ είναι, κατά μέσο όρο, κατά το ήμισυ υψηλότερη μεταξύ των Αφροαμερικανών γυναικών από ό,τι μεταξύ των Καυκάσιων γυναικών. Τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) αποδίδουν αυτό το γεγονός στον αυξημένο επιπολασμό της παχυσαρκίας, του διαβήτη και της υπέρτασης μεταξύ των Αφροαμερικανών γυναικών. Τα δεδομένα που παρουσιάζονται υποδηλώνουν ότι το ΑΕΕ είναι εξαιρετικά διαδεδομένο σε όλες τις δημογραφικές ομάδες και απαιτεί επείγουσα προσοχή.

Τα ισχαιμικά ΑΕΕ προκαλούνται από απόφραξη αρτηριών στον εγκέφαλο, και τα αιμορραγικά ΑΕΕ προκαλούνται από τη ρήξη ενός αιμοφόρου αγγείου στον εγκέφαλο. Και οι δύο αυτές καταστάσεις οδηγούν σε εντοπισμένη υποξία, η οποία προκαλεί τραυματισμό του εγκεφαλικού ιστού. Τα ισχαιμικά ΑΕΕ είναι πιο διαδεδομένα σε σχέση με τις υπόλοιπες αιτίες ΑΕΕ, και αποτελούν το 87% όλων των ΑΕΕ στις Ηνωμένες Πολιτείες. Τα ισχαιμικά ΑΕΕ προκαλούνται συνήθως από την απόφραξη μιας εγκεφαλικής αρτηρίας από θρόμβους αίματος. Αυτή τη στιγμή, ο ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου (tPA) είναι η μόνη εγκεκριμένη από τον FDA θεραπεία για ισχαιμικό ΑΕΕ. Το tPA είναι ένας θρομβολυτικός παράγοντας που διαλύει αποτελεσματικά τους θρόμβους αίματος. Ωστόσο, είναι υψίστης σημασίας ο ασθενής με ΑΕΕ να λάβει αυτό το φάρμακο εντός 4,5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων (Fukuta, et al., 2017). Η άμεση χορήγηση αυτών των φαρμάκων μπορεί να μειώσει τη σοβαρότητα της αναπηρίας που σχετίζεται με το εγκεφαλικό (Chapman et al. 2014),. Η χορήγηση tPA πέρα από την καθορισμένη διάρκεια θεραπείας έχει αποδειχθεί ότι ενέχει πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγικού συμβάματος από το όφελος που θα παρέχει στον ασθενή, το οποίο μπορεί στη συνέχεια να προκαλέσει πρόσθετη εγκεφαλική βλάβη. Σε περίπτωση που ο ασθενής δεν φτάσει στο νοσοκομείο εντός του καθορισμένου χρονικού διαστήματος για θεραπεία με tPA και ο θρόμβος δεν διαλυθεί

αυθόρμητα, υπάρχουν εναλλακτικές επιλογές θεραπείας. Η θρομβεκτομή, κατά την οποία ο θρόμβος εξάγεται μέσω περιφερικού καθετήρα που εισάγεται στη μηριαία αρτηρία για να φτάσει στον εγκέφαλο, είναι μια τέτοια επιλογή. Στην οξεία φάση, ο ασθενής έχει αυξημένη πιθανότητα να υποστεί ένα δεύτερο ΑΕΕ, σε συνδυασμό με το αρχικό. Προληπτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης αντιαιμοπεταλικών ή αντιπηκτικών, φαρμάκων για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης και φαρμάκων που μειώνουν τη χοληστερόλη, συνιστώνται προκειμένου να μετριαστεί αυτός ο κίνδυνος (Stroke Facts 2017). Κινητικές βλάβες όπως η ημιπάρεση, ημιπληγία και κεντρική πάρεση του προσώπου είναι τυπικές επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν μετά από ΑΕΕ (Cramer, Chopp 2000). Επιπλέον, δεν είναι ασυνήθιστο να παρουσιαστούν διαταραχές ομιλίας, όπως η δυσαρθρία, η οποία εμποδίζει την ομιλία, και η συνολική ή μικτή αφασία, η οποία επηρεάζει την κατανόηση και την εκφορά του λόγου (NIDCD 2015, Rathore et al 2002). Άλλοι περιορισμοί θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν αποκλίσεις στον βαθμό επίγνωσης και μειωμένη οπτική ικανότητα αίματος (Slujitorn et al., 2012). Κάθε μία από αυτές τις επιπλοκές έχει ουσιαστική αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής όσων έχουν υποστεί ΑΕΕ.

Κατά γενικό κανόνα, οι θεραπευτικές εναλλακτικές λύσεις για το ισχαιμικό ΑΕΕ είναι αρκετά περιορισμένες και απαιτείται πρόσθετη έρευνα για τη διερεύνηση όχι μόνο των πιθανών οδών ανάρρωσης μετά το περιστατικό αλλά και των στρατηγικών θεραπείας όταν ο ασθενής φτάσει στο νοσοκομείο. Οι παράγοντες κινδύνου, οι μορφολογικές αλλοιώσεις και η κυτταρική σηματοδότηση που προκύπτουν μετά από ένα ΑΕΕ θα εξεταστούν σε αυτό το κεφάλαιο. Επιπλέον, θα παρουσιαστεί η πειραματική μοντελοποίηση, τα διαθέσιμα φάρμακα και οι θεραπείες υπό ανάπτυξη για ασθενείς με ΑΕΕ.

1.1. Κατηγοριοποίηση των ισχαιμικών ΑΕΕ

Ο στόχος μιας μελέτης του 2005 ήταν να βελτιώσει τη διαδικασία αναγνώρισης και κατηγοριοποίησης της αιτιολογίας του ισχαιμικού ΑΕΕ. The Classification of Stroke Causes Trial of Organization 10.172 To Acute Stroke Treatment (TOAST) είναι ένα σύστημα που εφαρμόζεται εκτενώς. Μια ερευνητική εργασία εισήγαγε τη μέθοδο ταξινόμησης Stop Stroke Study-TOAST (SSS-TOAST). Πραγματοποιήθηκε μια σειρά από απεικονιστικές διαδικασίες στους πενήντα συμμετέχοντες της μελέτης

προκειμένου να εξακριβωθεί η πιθανότητα τα συμπτώματά τους να εξελιχθούν σε ΑΕΕ. Χρησιμοποιώντας μια μέτρηση γνωστή ως αναλογία θετικής πιθανότητας (PLR), οι πιθανότητες κάθε κατάστασης που προκαλεί ΑΕΕ ταξινομήθηκαν ως "προφανείς, ή πιθανές". Η ένταση των συσχετίσεων μεταξύ συγκεκριμένων μηχανισμών ΑΕΕ και κλινικών και απεικονιστικών χαρακτηριστικών αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το PLR. Το PLR υπολογίζεται μαθηματικά διαιρώντας την πιθανότητα ένα άτομο με συγκεκριμένο υποτύπο ΑΕΕ να έχει ένα συγκεκριμένο κλινικό ή απεικονιστικό χαρακτηριστικό με την πιθανότητα ένα άτομο χωρίς αυτόν τον υποτύπο να έχει το ίδιο χαρακτηριστικό. Με βάση τη στατιστική ανάλυση, η μέθοδος ταξινόμησης TOAST και το σύστημα ταξινόμησης SSS-TOAST δεν διέφεραν σημαντικά (Ay et al., 2005).

Μια μελέτη που εισήγαγε μια καινοτόμο μέθοδο για τον προσδιορισμό της αιτιολογίας του ΑΕΕ δημοσιεύθηκε το 2011. Η αξιοπιστία του συστήματος αιτιολογικής ταξινόμησης ΑΕΕ (CCS) αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας αυτήν τη μεθοδολογία. Μια ομάδα είκοσι μελών από το International Stroke Genetics Consortium διεξήγαγε μεμονωμένες αξιολογήσεις των πανομοιότυπων πενήντα ασθενών με ΑΕΕ αναλύοντας συνοπτικές περιγραφές περιπτώσεων. Έγινε σύγκριση μεταξύ των τιμών Kappa που ελήφθησαν από το CCS και εκείνων που προέκυψαν από άλλα συστήματα ταξινόμησης, συμπεριλαμβανομένου του TOAST, προκειμένου να αξιολογηθεί η αξιοπιστία μεταξύ των αξιολογητών (McHugh 2012). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το CCS επέδειξε τον υψηλότερο βαθμό αξιοπιστίας (Arsava et al., 2010). Ωστόσο, παρόλα αυτά, τόσο το CCS όσο και το TOAST παραμένουν ευρέως αναγνωρισμένα και χρησιμοποιούνται συχνά στην ταξινόμηση των αιτιολογιών ΑΕΕ. Παρά το γεγονός ότι διαθέτουν μοναδικά δεδομένα και κριτήρια, αυτά τα δύο συστήματα εμφανίζουν ποσοστό συνάφειας 70 τοις εκατό (McArdle et al., 2014).

Η ακριβής ταξινόμηση των κύριων καθοριστικών παραγόντων που συμβάλλουν στο ισχαιμικό ΑΕΕ έχει την ικανότητα να ενισχύει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και τα συνολικά ιατρικά αποτελέσματα που σχετίζονται με αυτήν την πάθηση. Η ενίσχυση της ακρίβειας των εκτιμήσεων σχετικά με την αιτιολογία του ΑΕΕ επιτρέπει την ανάπτυξη πιο προσαρμοσμένων φαρμάκων για την πρόληψη ή τη θεραπεία του ισχαιμικού ΑΕΕ και των συναφών επιπλοκών του.

1.2. Παράγοντες κινδύνου

Έχει διαπιστωθεί ότι μια σειρά από ιατρικές παθήσεις και συμπεριφορικές καταστάσεις αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε, διατροφικές επιλογές, κάπνισμα, επίπεδα αρτηριακής πίεσης και σακχαρώδους διαβήτη. Ένας αριθμός από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου ασκούν επιβλαβείς επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, το οποίο είναι συχνά ο πιο αξιόπιστος δείκτης για την αξιολόγηση της πιθανότητας εμφάνισης ΑΕΕ (Benjamin et al., 2017).

Έχει εντοπιστεί συσχέτιση μεταξύ της κλιμακούμενης επικράτησης του ΑΕΕ σε άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών και των πανομοιότυπων παραγόντων κινδύνου που εντοπίζονται συχνά σε ασθενείς ηλικίας 50 ετών και άνω, όπως η υπερχοληστερολαιμία, η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης (Maaijwee et al., 2014, Vijayan Reddy 2016). Στην ιατρική βιβλιογραφία, η συσχέτιση μεταξύ αυτών των διαταραχών και του ΑΕΕ σε ανήλικους ασθενείς δεν έχει εξεταστεί διεξοδικά. Οι νεότεροι ασθενείς παρουσιάζουν συχνά διακριτούς παράγοντες κινδύνου ή υποκείμενες παθολογίες, όπως το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, μια κατάσταση που διαγιγνώσκεται συχνότερα σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 50 ετών. Σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα, αυτοί οι παράγοντες και οι ασθένειες είναι αντικείμενο εκτενούς έρευνας. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το κάπνισμα ήταν ένας από τους παράγοντες κινδύνου. Η παρουσία ενός μόνο παθολογικού παράγοντα κινδύνου ήταν επαρκής για να προσδώσει διπλό κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ στους καπνιστές.

Η θνησιμότητα στο ΑΕΕ αγγίζει όλες τις ηλικιακές κατηγορίες, συνεπώς και τους νεότερους σε ηλικία. Έχει παρατηρηθεί μια ανησυχητική αύξηση στον πρόωρο θάνατο, ιδιαίτερα στην ηλικιακή ομάδα 35 έως 50 ετών. Είναι δύσκολο να εξακριβωθεί μια άμεση αιτιώδης σχέση με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία. Ωστόσο, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης συχνότητας ΑΕΕ στους νεότερους ασθενείς και του αυξημένου επιπολασμού συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου κατά τα προηγούμενα χρόνια της ζωής. Αυτή η συσχέτιση δεν πρέπει να αγνοηθεί (Maaijwee et al., 2014).

Μια μελέτη για την παθολογία του ΑΕΕ έδωσε πληροφορίες σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου που αξιολογήθηκαν στους ασθενείς της. Εξετάστηκε μια ομάδα 27 συμμετεχόντων, ηλικίας μεταξύ 65 και 75 ετών. Καθένα από αυτά τα άτομα είχε λάβει διάγνωση οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ. Είκοσι δύο από τους είκοσι επτά

συμμετέχοντες είχαν αρτηριακή υπέρταση, η οποία αποτελούσε τον κύριο παράγοντα κινδύνου που εντοπίστηκε στην έρευνα. Η κολπική μαρμαρυγή κατέλαβε τη δεύτερη θέση ως προς τον επιπολασμό, επηρεάζοντας 14 άτομα. Υπερχοληστερολαιμία εντοπίστηκε σε 10 ασθενείς, στεφανιαία νόσος εντοπίστηκε σε 9 ασθενείς και σακχαρώδης διαβήτης σε 8 ασθενείς. Επιπλέον, στη μελέτη εξετάστηκε το οικογενειακό ιστορικό ΑΕΕ για κάθε ασθενή, η οποία αποκάλυψε ότι έξι από τους ασθενείς ανήκαν σε οικογένειες με τεκμηριωμένο αρχείο τέτοιων περιστατικών. Επιπλέον, αναφέρθηκαν θάνατοι ασθενών στην έρευνα αυτή. Συγκεκριμένα, δεκαπέντε ασθενείς χάθηκαν εντός τριών ημερών από την έναρξη ενός ισχαιμικού ΑΕΕ, τέσσερις ασθενείς υπέκυψαν μεταξύ τεσσάρων και επτά ημερών μετά το επεισόδιο και οκτώ ασθενείς απεβίωσαν οκτώ ημέρες ή περισσότερες μετά το ισχαιμικό ΑΕΕ. Η έρευνα εντόπισε πολλαπλά συμπτώματα που θεωρήθηκαν «προγνωστικά» του θανάτου από ΑΕΕ. Μεταξύ αυτών, το κόμα ήταν το πιο διαδεδομένο. Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, η ανεξέλεγκτη αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης αποτέλεσαν πρόσθετους παράγοντες. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η καθιέρωση μιας άμεσης σχέσης αιτίου-αποτελέσματος μεταξύ των ΑΕΕ και των σχετικών παραγόντων κινδύνου είναι δύσκολη, ειδικά αν σκεφτεί κανείς ότι πολλοί ασθενείς μπορεί να έχουν ταυτόχρονα πολλούς παράγοντες κινδύνου. Η αποτελεσματικότητα της γενίκευσης των αποτελεσμάτων σε έναν ευρύτερο πληθυσμό διακυβεύεται λόγω του πολύ μικρού αριθμού συμμετεχόντων στην μελέτη (Slujitoru et al 2012). Ωστόσο, τα ευρήματα αυτής της μελέτης συνάδουν με προηγούμενες έρευνες που έχουν αποδείξει μια συσχέτιση μεταξύ του ΑΕΕ και διαφόρων παραγόντων κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης (O'Collins et al., 2013, Larsson. Akesson, Wolk 2015, Khoury et al., 2013). Ένας αυξημένος κίνδυνος ΑΕΕ μπορεί επίσης να προκύψει από τον καθιστικό τρόπο ζωής. Η άσκηση έχει αποδειχθεί ότι είναι μια αποτελεσματική στρατηγική για την πρόληψη των τέτοιων επεισοδίων, καθώς μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης ΑΕΕ και καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Sacco et al. 1998, Lee et al., 1999). Επιπλέον, η σωματική δραστηριότητα διεγείρει τη σύνθεση εγκεφαλοπροστατευτικών ουσιών συμπεριλαμβανομένου του αυξητικού παράγοντα 1 που μοιάζει με ινσουλίνη, του νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο και της συνθάσης του ενδοθηλιακού νιτρικού οξειδίου (Cotman, Berchtold, Christie 2007, Endres et al., 2003, Rasmussen, et al., 2009).

Ένα σημαντικό ποσοστό των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την ισχαιμία είναι, συνολικά, υπό την ατομική ευθύνη κάποιου. Η ενασχόληση με συνεπή φυσική δραστηριότητα, η διακοπή καπνίσματος και η αποτελεσματική διαχείριση παθήσεων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση μπορεί να μειώσει σημαντικά την πιθανότητα ισχαιμικού ΑΕΕ σε πληθυσμούς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο.

1.3. Μορφολογικές αλλαγές και σηματοδότηση μετά το ΑΕΕ

Μια πρόσθετη κεντρική πτυχή της διερεύνησης του ΑΕΕ σχετίζεται με την αξιολόγηση των δομικών αλλαγών που συμβαίνουν στον εγκέφαλο μετά από ένα ισχαιμικό ΑΕΕ. Ένα πλήθος τύπων κυττάρων εντός του εγκεφάλου επιδεικνύει μοναδικές μορφολογικές αλλαγές μετά από ισχαιμικά περιστατικά.

Η ισχαιμία σε ασθενείς με ΑΕΕ οδηγεί σε κυτταρική βλάβη που επηρεάζει μια ποικιλία δομών του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων των νευρώνων, των νευρογλοιακών κυττάρων και των αιμοφόρων αγγείων. Ειδικότερα, οι νευρώνες που βρίσκονται στην κεντρική περιοχή της ισχαιμικής περιοχής υφίστανται υγροποιητική νέκρωση, ένα φαινόμενο που έχει προηγουμένως τεκμηριωθεί σε μελέτες για ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια (Park, et al., 2013, Nguyen et al., 2016). Αυτό συνεπάγεται την πλήρη εξαφάνιση των σωμάτων και των τερματικών των νευρώνων. Οίδημα, κενотоπίωση του νευροπλάσματος και αποβολή του πυρήνα έχουν τεκμηριωθεί σε μεγάλους νευρώνες. Συμβαίνει παραμόρφωση των γεωμετριών των μικρότερων νευρώνων και συμπύκνωση του πυρήνα του κυττάρου. Τα προαναφερθέντα συμπτώματα υποδεικνύουν ότι τα οργανίδια, συμπεριλαμβανομένων των μιτοχονδρίων, έχουν υποστεί σοβαρή βλάβη, γεγονός που τα έχει καταστήσει ανενεργά και ανίκανα να παράγουν κυτταρική ενέργεια. Επιπλέον, τα γλοιακά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των αστροκυττάρων, των ολιγοδενδροκυττάρων και των μικρογλοιακών κυττάρων, παρουσιάζουν αυτά μεταβολές (Slujitoru et al 2012). Η περιοχή που περιλαμβάνει λειτουργικούς νευρώνες που βρίσκονται στην περιοχή που επηρεάζεται από την ισχαιμία, αναφέρονται ως "ισχαιμικοί νευρώνες" ή "κόκκινοι νευρώνες". Αυτοί οι νευρώνες χαρακτηρίζονται από οξεόφιλο κυτταρόπλασμα, τροποποιήσεις στις νευρωνικές πρωτεΐνες και αποσύνθεση των ενδοπλασματικών ριβοσωμάτων και των δομών Nissl, μεταξύ άλλων.

Μια περιορισμένη ποσότητα μακροφάγων, λεμφοκυττάρων και κοκκιοκυττάρων έχει εντοπιστεί στις ζώνες ισχαιμίας (Zhang et al., 2014, Wang et al., 2016). Αυτό συνεπάγεται ότι οι μηχανισμοί θανάτωσης των κυττάρων που λαμβάνουν χώρα σε αυτές τις θέσεις οδηγούν στη συσσώρευση των εν λόγω κυττάρων και προκαλούν μια ανοσολογική απόκριση. Το φαινόμενο αυτών των κυττάρων να μετατοπίζονται από τα αιμοφόρα αγγεία στην ισχαιμική ζώνη έχει τεκμηριωθεί σε πληθώρα μελετών και έχει θέσει τις βάσεις για μετέπειτα έρευνα σχετικά με τους πιθανούς ρόλους των μονοκυττάρων σε συνθήκες ισχαιμίας (Margaritescu et al., 2009, Elali, Jean Leblanc 2016). Επιπλέον, μια εμφανής αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών και του αιματοεγκεφαλικού φραγμού παρατηρείται σε διάφορες περιοχές, συμπεριλαμβανομένου του ισχαιμικού πυρήνα. Αυτό οδηγεί στον σχηματισμό οιδήματος κοντά στα αιμοφόρα αγγεία και τα νευρικά κύτταρα. Γρήγορες αλλαγές συμβαίνουν στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μετά από ένα ισχαιμικό ΑΕΕ. Η παρατεταμένη εξοίδηση υγρού από τα αιμοφόρα αγγεία και το οίδημα που περιβάλλει τα αιμοφόρα αγγεία είναι συχνές επιπλοκές. Τα αγγειογενή οίδημα προκαλούνται επίσης από την αυξημένη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, που επιτρέπει στην πρωτεΐνη του ορού να εισέλθει στον εγκέφαλο εντός τεσσάρων έως έξι ωρών μετά από ένα ΑΕΕ. Το αγγειογενές οίδημα επιτυγχάνει τη μέγιστη έντασή του εντός χρονικού πλαισίου μίας έως δύο ημερών μετά από ένα ΑΕΕ, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη αύξηση της περιεκτικότητας σε «νερό» του προσβεβλημένου ιστού (Slujitoru et al 2012).

Η ανταπόκριση των λευκοκυττάρων στο αίμα σε ένα ΑΕΕ είναι ελάχιστη τις πρώτες τρεις ημέρες μετά το συμβάν. Μια αντιδραστική γλοιώση (αστρογλοίωση) εμφανίζεται συχνά κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης ως απόκριση σε τραυματισμό των αστροκυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Roy Choudhury, et al., 2014). Τα αστροκύτταρα είναι μια ετερογενής ομάδα κυττάρων που επιδεικνύουν παραλλαγές τόσο στη δομή όσο και στη λειτουργία ενός κεντρικού νευρικού συστήματος που λειτουργεί καλά. Είναι υψίστης σημασίας για τη ρύθμιση πολλών φυσιολογικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένης, ενδεικτικά, της ρύθμισης της ροής του αίματος, της παροχής ενεργειακών μεταβολιτών στους νευρώνες και της συναπτικής λειτουργίας (Khakh, Sofroniew 2015). Επιπλέον, επιβλέπουν τη διαχείριση των μορίων του πομπού και τη ρύθμιση της ισορροπίας ιόντων και υγρών (Sofroniew 2009). Μια διαταραχή στο κεντρικό νευρικό σύστημα προκαλεί τροποποιήσεις στη φυσική δομή

και τη χημική έκφραση των αστροκυττάρων. Η χημική ισορροπία διαταράσσεται σε διάφορες φάσεις της λειτουργίας των αστροκυττάρων. Οι αλλοιώσεις έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν αναστρέψιμες τροποποιήσεις στη μορφολογία ή την γονιδιακή έκφραση, καθώς και μόνιμες αλλαγές που εκδηλώνονται ως ίνωση. Η απόκριση των αστροκυττάρων σε τραυματισμό του κεντρικού νευρικού συστήματος ρυθμίζεται από συστήματα σηματοδότησης τόσο ενδοκυτταρικής όσο και εξωκυτταρικής φύσης (Koyama 2014). Ο πρωταρχικός στόχος της απόκρισης είναι η προστασία των νευρώνων και ο μετριασμός της εξάπλωσης της μόλυνσης και της φλεγμονής γύρω από την πληγείσα περιοχή. Η προαναφερθείσα διαδικασία είναι κρίσιμη για τη διευκόλυνση της αναγέννησης των νευρώνων ειδικά στην προσβεβλημένη περιοχή του ΑΕΕ (Sims, Yew 2017). Δυστυχώς, αυτό έχει επίσης ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητες ενέργειες στον ασθενή. Έχει ανακαλυφθεί ότι η αστρογλοϊώση συμβάλλει στην έξαρση ή στην ανάπτυξη πρόσθετων προβλημάτων στο κεντρικό νευρικό σύστημα, είτε μέσω της απόκτησης νέων επιζήμιων επιπτώσεων είτε μέσω της βλάβης της υπάρχουσας λειτουργικότητας (Huang et al., 2014).

Τα μακροφάγα κύτταρα του εγκεφάλου, τα οποία είναι μικρογλοιακά κύτταρα, υφίστανται επίσης τροποποιήσεις μετά από ένα ισχαιμικό ΑΕΕ. Πολυάριθμες φλεγμονώδεις πρωτεΐνες εκκρίνονται από τα διογκωμένα κύτταρα, όπως προσταγλανδίνες, HO-1, κυτοκίνες, χημειοκίνες, κυκλοοξυγενάση-2, δραστικά είδη οξυγόνου και πρωτεάσες. Η προαναφερθείσα διαδικασία εξαλείφει τον κατεστραμμένο ιστό από την περιοχή της ισχαιμίας (Yenari, Kauppinen, Swanson 2010). Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτές οι φλεγμονώδεις ουσίες μπορούν επίσης να ασκήσουν επιβλαβή επίδραση στα γειτονικά κύτταρα (Slujitoru et al 2012).

Δείγματα εγκεφαλικού ιστού από ασθενείς που υπόκεινται σε ΑΕΕ μέσα σε διάστημα τεσσάρων έως επτά ημερών καταδεικνύουν νευρωνική βλάβη πέρα από την περιοχή που επηρεάζεται από τη μειωμένη κυκλοφορία του αίματος, υποδηλώνοντας ότι ένα ΑΕΕ μπορεί να έχει πρόσθετες επιπτώσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Κατά τη διάρκεια αυτής της συγκεκριμένης χρονικής περιόδου, οι νευρώνες της φαιάς ουσίας φαίνεται να είναι πιο επιρρεπείς σε τραυματισμό που προκαλείται από την υποξία από τους νευρώνες της λευκής ουσίας. Επιπλέον, ένας σημαντικός αριθμός σημαντικών μακροφάγων έχουν αρχίσει να καταναλώνουν ενεργά ιστό αποσύνθεσης, ένα φαινόμενο που είναι ευρέως διαδεδομένο τόσο στην ισχαιμική όσο και στην υπόλοιπη περιοχή. Η απόπτωση των νευρώνων είναι πιο διαδεδομένη τις ημέρες

αμέσως μετά από ένα ΑΕΕ. Μέσω της ποσοτικοποίησης των κυττάρων που εμφανίζουν πρωτεΐνες κασπάσης, οι οποίες είναι ευρέως αναγνωρισμένες ως βιοδείκτες απόπτωσης, έχει διαπιστωθεί ότι οι ασθενείς που πεθαίνουν μέσα σε τρεις ημέρες εμφανίζουν μειωμένο αριθμό κυττάρων που επιχειρούν απόπτωση. Αυτό δείχνει ότι η απόπτωση παρατηρείται κυρίως αμέσως μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο (Slujitoru et al 2012).

Η φλεγμονώδης απόκριση του εγκεφάλου στην ισχαιμία είναι μια επιπλέον πτυχή του εγκεφαλικού επεισοδίου που παρουσιάζει μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον. Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει κύτταρα που βοηθούν στην αντίδραση, επιπλέον των ουσιών που εκκρίνονται (π.χ. πρωτεΐνες ή κυτοκίνες) και έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν παρακείμενους ιστούς (Jin et al., 2013).

Η φλεγμονώδης απόκριση εντός του εγκεφάλου επηρεάζεται από κύτταρα που προέρχονται τόσο από την κυκλοφορία όσο και από τον εγκέφαλο. Τα κύρια κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στο κεντρικό νευρικό σύστημα, τα μικρογλοιακά κύτταρα μπορούν να γίνουν ενεργά λίγα λεπτά μετά από ένα επιζήμιο συμβάν ή τραυματισμό (Taylor, Sansing 2013). Δύο έως τρεις ημέρες μετά τον τραυματισμό, τα επίπεδα δραστηριότητάς τους φτάνουν στο υψηλότερο σημείο και παραμένουν υψηλά για αρκετές εβδομάδες. Ο ακριβής ρόλος αυτών των κυττάρων στην ισχαιμία είναι ακόμη άγνωστος, λόγω της παρουσίας διαφόρων τύπων μικρογλοίας που εκτελούν διακριτές λειτουργίες. Ένα παράδειγμα αυτού του φαινομένου είναι η παρατήρηση ότι, στον απόηχο ενός νευρωνικού τραυματισμού, τα μικρογλοία απελευθερώνουν νευροπροστατευτικές και νευροτοξικές ουσίες.

Τα αστροκύτταρα είναι υψίστης σημασίας στη λειτουργικότητα του εγκεφάλου και, παρόμοια με τα μικρογλοιακά κύτταρα, παρουσιάζουν διπλό σκοπό μετά την ισχαιμία. Τα αστροκύτταρα εμπλέκονται στην αστρογλοίωση, μια κυτταρική διεργασία που χαρακτηρίζεται από την απελευθέρωση μορίων που επηρεάζουν την ανάκτηση της ισχαιμίας με ευνοϊκούς και δυσμενείς τρόπους, και την έκφραση της γλοιακής ινδικής όξινης πρωτεΐνης (GFAP).

Τα κύτταρα που προέρχονται από τον εγκέφαλο με φλεγμονώδεις λειτουργίες μεταφέρονται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Τα λευκοκύτταρα αποτελούν τα πρωτεύοντα κύτταρα του ανοσοποιητικού που αντιδρούν σε μια ισχαιμική θέση (Jin et al., 2013, Lakhan et al., 2013). Μετά από ένα ισχαιμικό ΑΕΕ, ο μειωμένος

αιματοεγκεφαλικός φραγμός και ο αιμορραγικός μετασχηματισμός προκαλούνται από την απελευθέρωση νευροτοξικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της επαγωγίσιμης συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου και των μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs). Από έρευνες στη διεθνή βιβλιογραφία υποδηλώνεται ότι τα ουδετερόφιλα ασκούν δυσμενή επίδραση στη διαδικασία ανάρρωσης μετά από ένα ισχαιμικό ΑΕΕ. Η έρευνα έχει δείξει ότι ο μετριασμός ή η εξάλειψη των ουδετερόφιλων έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του τραυματισμού και την ενίσχυση της διαδικασίας αποκατάστασης.

Επιπλέον, τα μακροφάγα μπορούν να διεισδύσουν στον εγκέφαλο μέσω του κυκλοφορικού συστήματος. Ανάλογα με τα μικρογλοιακά κύτταρα και τα αστροκύτταρα, η αλληλεπίδρασή τους με τη φλεγμονώδη απόκριση στο ΑΕΕ είναι περίπλοκη (Ritzel et al., 2015, Gronberg et al., 2013). Με βάση τη λειτουργία τους στις φλεγμονώδεις αποκρίσεις, τα μονοκύτταρα του αίματος μπορούν να χωριστούν σε δύο διακριτές κατηγορίες: προφλεγμονώδη και αντιφλεγμονώδη. Η αντιφλεγμονώδης φύση των μονοκυττάρων αποδίδεται στην παραγωγή κυτοκινών με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης 10. Τα προφλεγμονώδη μονοκύτταρα χαρακτηρίζονται από τις νευροτοξικές επιδράσεις των ουσιών που εκκρίνουν, συμπεριλαμβανομένης της IL-1 και του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF-α) (Clausen et al., 2008). Έχει τεκμηριωθεί ότι τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε δένδριτικά κύτταρα, τα οποία μοιάζουν με μακροφάγα και μικρογλοία, κατά την άφιξή τους στον εγκέφαλο. Τα μακροφάγα κύτταρα του αίματος μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο κύριες κατηγορίες ανάλογα με τη λειτουργία τους στη διαδικασία της φλεγμονής. Είναι γενικά αποδεκτό ότι τα μακροφάγα M1 είτε είναι προφλεγμονώδη είτε διεγείρουν τη φλεγμονή. Αντίθετα, πιστεύεται ότι τα μακροφάγα M2 διαθέτουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, βοηθώντας έτσι στον μετριασμό της φλεγμονής. Σε συμφωνία με τα μονοκύτταρα, αυτά τα κύτταρα εμφανίζουν τον φαινότυπο M1/M2, που δείχνει ότι εκκρίνουν τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-1β και TNF-α, επιπλέον των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών IL-10 και του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού βήτα (TGF-β).

Τα λεμφοκύτταρα μεταφέρονται στον εγκέφαλο όταν εμφανίζεται ισχαιμικό ΑΕΕ. Πολλαπλοί τύποι κυττάρων έχουν συσχετιστεί με την απόκριση στην ισχαιμία, η οποία έχει μετατοπίσει το επίκεντρο της επιστημονικής έρευνας. Τα κύτταρα CD4⁺, CD8⁺ παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω της ικανότητάς τους να εκκρίνουν κυτοκίνες με επιβλαβείς επιδράσεις στον εγκέφαλο, συμπεριλαμβανομένων των IFN-γ

και IL-17. Παρόμοια με τα μονοκύτταρα του αίματος και τα μακροφάγα, τα ρυθμιστικά Τ κύτταρα εμπλέκονται περίπλοκα στη φλεγμονώδη απόκριση στην ισχαιμία. Κυτοκίνες, όπως η IL-10, που παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, εκκρίνονται από αυτά. Απαιτείται πρόσθετη έρευνα για την πλήρη κατανόηση αυτής της συσχέτισης (Jin et al., 2013).

Η έκκριση κυτοκινών από τα κύτταρα έχει σημαντικό αντίκτυπο σε συγκεκριμένες πτυχές της φλεγμονής καθώς και στη διαδικασία ανάρρωσης μετά από ένα ΑΕΕ. Οι κυτοκίνες προκαλούν μια σειρά επιδράσεων, μερικές από τις οποίες είναι πλεονεκτικές, άλλες από τις οποίες είναι επιζήμιες και άλλες παραμένουν ατελώς κατανοητές. Όλο και περισσότερες έρευνες αφιερώνονται σε κυτοκίνες που σχετίζονται με μια κλιμάκωση της έκτασης του τραυματισμού και έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στη διαδικασία αποκατάστασης. Έχει παρατηρηθεί ότι οι κυτοκίνες που περιλαμβάνουν IL-10, TGF-β, TNF-α-επαγωγίμη πρωτεΐνη 8-like-2 (TIPE-2) και IGF-1 μειώνουν τις διαστάσεις του κατεστραμμένου ιστού παρουσία ισχαιμίας. Φρακτολικίνη (CX3CL1), μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης-1 (ICAM-1), αγγειακό μόριο προσκόλλησης-1 (VCAM-1), χημειοελκυστική πρωτεΐνη μονοκυττάρου-1 (MCP-1) και φλεγμονώδη πρωτεΐνη μακροφάγου-1α (MIP-1α) είναι κάποια από τα μόρια που έχουν αναφερθεί (Jin et al., 2013, Bonaventura A., et al., 2008, Murray, Parry-Jones, Allan 2015). Αυτές οι κυτοκίνες προκαλούν βλάβη μέσω ποικίλων μηχανισμών. Η IL-1β έχει εμπλακεί στην πρόκληση αγγειογενούς οιδήματος και στη διάρρηξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, μεταξύ άλλων επιδράσεων. Επιπλέον, διευκολύνει την προσκόλληση των ουδετερόφιλων στο αγγειακό ενδοθήλιο και τη διείσδυσή τους στο σημείο του τραυματισμού, προάγοντας έτσι τη φλεγμονή. Επιπλέον, το CX3CL1 παρουσιάζει την ικανότητα να διεγείρει τη μικρογλοιακή μετανάστευση προς τη συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου που επηρεάζεται (Amantea et al., 2015). Περαιτέρω κυτοκίνες φαίνεται να εξυπηρετούν αντιφατικούς σκοπούς σε σχέση με το ισχαιμικό ΑΕΕ. Για παράδειγμα, ο TNF-α αναγνωρίζεται κυρίως ως προφλεγμονώδης μεσολαβητής και ασκεί σημαντική επίδραση στην διεγερτική τοξικότητα του γλουταμικού. Αυξάνει την παρουσία των υποδοχέων α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλ-4-ισξαζολοπροπιονικού οξέος (AMPA) στις γλουταμινεργικές συνάψεις και αναστέλλει τους μεταφορείς γλουταμικού στα αστροκύτταρα (Pickering, Cumiskey, O'Connor 2005, Beattie et al., 2002). Αντίθετα, ο TNF-α εμπλέκεται τόσο στη διαδικασία της φλεγμονής όσο και της

νευροπροστασίας. Ωστόσο, ο TNF-α δεν είναι η μόνη κυτοκίνη της οποίας τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά. Τα αποτελέσματα του MMP-9 διαφέρουν ανάλογα με τη φάση του ΑΕΕ. Σχετίζεται με αυξημένη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, οίδημα και αιμορραγική μετατροπή κατά τις αρχικές φάσεις μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο. Στη συνέχεια, ωστόσο, διεγείρει τη σύνθεση πολυάριθμων αυξητικών παραγόντων που διευκολύνουν τη διαδικασία της αγγειογένεσης. Η κυτοκίνη Ρ-σελεκτίνη έχει μια ιδιόζουσα λειτουργία στην ισχαιμία. Η αναστολή της Ρ-σελεκτίνης, μειώνει το ποσοστό επιβίωσης των τρωκτικών με απόφραξη της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCAO), παρά τη μείωση της εγκεφαλικής βλάβης (Tan et al., 2015). Είναι προφανές από τις προαναφερθείσες περιπτώσεις ότι απαιτείται πρόσθετη έρευνα προκειμένου να αποκτηθεί μια πλήρης κατανόηση των ειδικών επιδράσεων που έχουν αυτές οι κυτοκίνες στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια του ισχαιμικού ΑΕΕ.

Πολλαπλοί μηχανισμοί συμβάλλουν στην έκκριση των κυτοκινών στο σημείο της ισχαιμίας. Ο υποδοχέας τύπου Toll (TLR), η ενεργοποιημένη από μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση (MAPK) και ο πυρηνικός παράγοντας κάπα Β (NF-κΒ) περιλαμβάνουν αυτές τις οδούς. Από μελέτες σε ζώα προκύπτει ότι, οι υποδοχείς που μοιάζουν με διόδια (TLRs) συνδέονται ισχυρά με το ισχαιμικό ΑΕΕ. Έχει αποδειχθεί ότι η αναστολή των TLR2 και TLR4 μειώνει ειδικά την ευαισθησία των τρωκτικών σε εγκεφαλική βλάβη κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, με αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου του ιστού της πληγείσας περιοχής. Ωστόσο, αντίθετα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η ενεργοποίηση των TLRs πριν από βλάβη που προκαλείται από ισχαιμία θα μπορούσε να προσφέρει νευροπροστατευτικά αποτελέσματα μέσω της αναστολής του TNF-α, ενός κρίσιμου στοιχείου της οδού TLR2 (Stephenson et al., 2000, Schneider, et al., 1999). Στην πραγματικότητα, η προηγούμενη ενεργοποίηση αυτής της οδού αυξάνει την έκφραση της IFNβ-, ενός προδρόμου των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (Veldhuis et al., 2003, Liu et al., 2002, Inacio et al., 2015), ενώ μειώνει την έκφραση του NF-κΒ (του προδρόμου του TNF-α). Δυστυχώς, η σκοπιμότητα χρήσης αυτού ως προληπτικής στρατηγικής κατά του ισχαιμικού ΑΕΕ είναι περιορισμένη, δεδομένου ότι η τροποποίηση της οδού πρέπει να έχει ήδη συμβεί πριν από την εμφάνιση του ΑΕΕ, κάτι που είναι δύσκολο να προβλεφθεί εκ των προτέρων.

Λόγω του γεγονότος ότι όλα τα μονοπάτια MAPK είναι ενεργά κατά την εμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ, συνδέονται στενά με την πάθηση. Το πώς ακριβώς λειτουργούν οι JNK και p38 κατά το ισχαιμικό ΑΕΕ παραμένει άγνωστο. Η έρευνα

έχει δείξει, ωστόσο, ότι και οι δύο οδοί συμβάλλουν στην ανάπτυξη βλαβών που προκαλούνται από ισχαιμία. Έχει ανακαλυφθεί ότι η αναστολή αυτών των οδών μπορεί να μετριάσει τον βαθμό τραυματισμού των ιστών. Τα προαναφερθέντα μονοπάτια συμβάλλουν στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων των TNF-α και IL-1β. Ωστόσο, είναι πιθανό πολλά μονοπάτια MAPK να παρουσιάζουν επίσης νευροπροστατευτικά χαρακτηριστικά. Η ενεργοποίηση ERK1 ή ERK2 μπορεί να είναι ευεργετική επειδή αυξάνει την έκφραση της πρωτεΐνης Bcl-2 που αναστέλλει την απόπτωση. Απουσία συμβάντος ισχαιμίας, η ενεργοποίηση της οδού ERK5 μπορεί επίσης να έχει νευροπροστατευτικές ιδιότητες (Tan Z. et al., 2015).

Οι οδοί NF-κΒ ενεργοποιούνται μετά από ένα συμβάν ισχαιμίας, με αποτέλεσμα τη δημιουργία προφλεγμονωδών μορίων όπως τα MMPs (Harari, Liao 2010). Οι επιβλαβείς επιπτώσεις της ενεργοποίησης της οδού p50 και p65 έχουν τεκμηριωθεί στο πλαίσιο του ισχαιμικού ΑΕΕ. Σε ένα μοντέλο ΑΕΕ η έρευνα δείχνει επίσης ότι τα ζώα που δεν είχαν το γονίδιο p50 είχαν μειωμένη ποσότητα κατεστραμμένου ιστού. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί αντικρουόμενα ευρήματα σε σχέση με συγκεκριμένες μελέτες. Ενδεικτικά, η εφαρμογή διαιθυλοδιθειοκαρβαμικού για την αναστολή του NF-κΒ σε τρωκτικά είχε ως αποτέλεσμα τον κατακερματισμό του DNA και την αύξηση της ποσότητας του εξασθενημένου ιστού (Jin et al., 2013).

Ο προσδιορισμός των ακριβών κυτταρικών αλλαγών που επηρεάζονται από την ισχαιμία, ειδικά των τροποποιήσεων σηματοδότησης που συμβαίνουν στον εγκέφαλο, έχει αποδειχθεί ότι είναι μια εξαιρετικά προκλητική πτυχή της έρευνας για το ΑΕΕ. Η ενίσχυση της γνώσης μας για τους πολύπλοκους μηχανισμούς που συμβάλλουν σημαντικά στην παθολογία της επιβίωσης από ΑΕΕ θα μπορούσε να βοηθήσει πολύ στην ανάπτυξη θεραπειών για το ισχαιμικό ΑΕΕ.

1.4. Εμπειρικά μοντέλα

1.4.1. Μοντέλα in vivo

Η συντριπτική πλειοψηφία των ερευνητικών προσπαθειών που εξετάζουν τις αντιδράσεις στο ΑΕΕ των θηλαστικών έχουν πραγματοποιηθεί σε τρωκτικά, ιδιαίτερα σε αρουραίους και μύς. Για τη διεξαγωγή αυτών των πειραμάτων, πρέπει να επινοηθεί ένα σενάριο που προσομοιώνει ένα ΑΕΕ επεισόδιο στο ζώο. Οι επικρατούσες μεθοδολογίες που χρησιμοποιούνται στις επιστημονικές έρευνες είναι οι διαδικασίες

απόφραξης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCAO), οι οποίες περιλαμβάνουν ένα πλήθος διακριτών προσεγγίσεων.

Το μοντέλο ενδοαυλικής ραφής είναι η τεχνική που χρησιμοποιείται συχνότερα στην έρευνα MCAO (απόφραξη μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας). Η προσωρινή απόφραξη επιτυγχάνεται με την εισαγωγή ενός νήματος στη μέση εγκεφαλική αρτηρία μέσω των εσωτερικών ή εξωτερικών καρωτιδικών αρτηριών (Sommer 2017, Smith et al., 2015). Αυτή η εισαγωγή έχει σχεδιαστεί για να εμποδίζει τη ροή του αίματος για προκαθορισμένη χρονική διάρκεια. Αυτό το μοντέλο έπαιξε καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη της έρευνας για το ΑΕΕ, επιτρέποντας την εξέταση κρίσιμων μεταβλητών, συμπεριλαμβανομένης της διάρρηξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και της φλεγμονώδους αντίδρασης στην ισχαιμία (Knowland et al., 2014, Huang et al., 2014).

Η απόφραξη της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας επιτυγχάνεται απευθείας μέσω κρανιεκτομής. Τυπικά, η απόφραξη σε αυτή την τεχνική επιτυγχάνεται είτε μέσω χειροκίνητης στένωσης της αρτηρίας για παροδική παρεμπόδιση της ροής του αίματος είτε με καυτηρίαση και αρτηριακή τομή για να επιτευχθεί μόνιμη απόφραξη. Τα μοντέλα κρανιεκτομής είναι διαδεδομένα σε πολλά είδη, γεγονός που συμβάλλει στην ευρεία εφαρμογή τους ως τεχνική μοντελοποίησης για ισχαιμικό ΑΕΕ (Sommer 2017).

Η φωτοθρόμβωση είναι μια συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την επίτευξη απόφραξης σε τρωκτικά. Η Rose Bengal, μια φωτοευαίσθητη βαφή, χορηγείται ενδοφλεβίως σε όλες τις περιοχές του ζώου. Ένα λέιζερ με μήκος κύματος 532 nm κατευθύνεται στο κρανίο του ζώου μετά την έγχυση, προκαλώντας έτσι μια αντίδραση βαφής (Qian et al., 2016). Κατά συνέπεια, παράγονται δραστικά είδη οξυγόνου (ROS), με αποτέλεσμα επιβλαβείς επιπτώσεις στην ενδοθηλιακή μεμβράνη των αρτηριών.

Η κυρίαρχη υπόθεση σχετικά με το σχηματισμό θρόμβου θέτει ότι η βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων ξεκινά την οδό ενεργοποίησης επαφής του καταρράκτη πήξης, η οποία στη συνέχεια οδηγεί σε αρτηριακή απόφραξη και συσσώρευση αιμοπεταλίων (Smith, Travers, Morrissey 2015, Labat-Gest, Tomasi 2013) (Εικ. 3). Ωστόσο, πολλά άτομα έχουν εκφράσει σκεπτικισμό σχετικά με τον βαθμό στον οποίο η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων συμβάλλει στο σχηματισμό θρόμβων. Ορισμένοι συγγραφείς έχουν υποστηρίξει ακόμη ότι αυτό το συγκεκριμένο παράδειγμα είναι πιο κατάλληλο για τη διερεύνηση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού από το εγκεφαλικό (Kleinschnitz, et al 2008, Frederix et al., 2007). Το προαναφερθέν μοντέλο διαθέτει

πολλά πλεονεκτήματα, συμπεριλαμβανομένης της ικανότητας αντιγραφής ευρημάτων, της ευελιξίας στην επιλογή της ακριβούς εγκεφαλικής περιοχής που επηρεάζεται από την απόφραξη και ενός ελάχιστου ποσοστού θνησιμότητας μεταξύ των ζώων που υποβάλλονται στην παρέμβαση (Sommer 2017).

Η ενδοθηλίνη-1, ένα ισχυρό αγγειοσυσταλτικό, χρησιμοποιείται συνήθως για την προσομοίωση των επιπτώσεων ενός ΑΕΕ σε υγιείς οργανισμούς. Υπάρχουν πολλαπλοί τρόποι χορήγησης για το πεπτίδιο, συμπεριλαμβανομένης της ενδοκρανιακής ένεσης, της επιφανειακής εφαρμογής σε μια εκτεθειμένη αρτηρία και της άμεσης εφαρμογής στον εγκέφαλο. Προσαρμόζοντας τη συγκέντρωση της ενδοθηλίνης-1 κατά τη διάρκεια της θεραπείας, είναι δυνατό να τροποποιηθεί η διάρκεια και η σοβαρότητα της απόφραξης. Οι αρουραίοι και τα τρωκτικά χρησιμοποιούνται ως μοντέλα ενδοθηλίνης-1. Αν και χρησιμοποιούνται συνήθως για βραχυπρόθεσμη έρευνα (Yan et al., 2014, Wolinski, Glabinski 2013), η κύρια εφαρμογή τους είναι σε μελέτες μακροπρόθεσμης ανάκαμψης (Sommer 2017).

Παρά τα πλεονεκτήματα αυτών των μοντέλων, η έλλειψη αποτελεσματικής εφαρμογής αρκετών φαρμάκων για εγκεφαλικά επεισόδια σε ανθρώπινες θεραπείες υποδηλώνει ότι απαιτείται ακόμη σημαντική προσπάθεια για την επαρκή αναπαραγωγή των καταστάσεων ισχαιμίας σε πειραματικά μοντέλα. Ενώ όλα τα μοντέλα που αναφέρθηκαν προηγουμένως έχουν ορισμένα πλεονεκτήματα, όλα έχουν σημαντικά μειονεκτήματα που εμποδίζουν την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών για το ΑΕΕ στους ανθρώπους. Ενδεικτικά, το μοντέλο MCAO του ενδοαυλικού νήματος συνήθως ενσωματώνει μια ταχεία επαναιμάτωση, η οποία έρχεται σε αντίθεση με την καθυστερημένη επαναιμάτωση που τεκμηριώνεται εμπειρικά σε περιπτώσεις ισχαιμικού ΑΕΕ. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση πολλών οδών που μοιάζουν πολύ με την ισχαιμία, καθιστώντας τη μετάφραση των δεδομένων σε ανθρώπινες μελέτες εξαιρετικά δύσκολη. Περαιτέρω περιορισμοί περιλαμβάνουν την πιθανότητα αγγειακής αιμορραγίας, την πρόκληση οργανικής θερμότητας και τον κίνδυνο ανεπαρκούς σύγκλεισης της αρτηρίας (Sommer 2017, Durukan, Tatlisumak 2007)

Ένας αξιοσημείωτος περιορισμός των μοντέλων άμεσης απόφραξης που βασίζονται στην κρανιεκτομή είναι ο σημαντικός βαθμός τραύματος που είναι απαραίτητος για την πρόσβαση στη μέση εγκεφαλική αρτηρία. Πέρα από τον κρανιακό

τραυματισμό, η διαδικασία της κρανιεκτομής ενέχει τη δυνατότητα για άμεση εγκεφαλική βλάβη και επιπλοκές που προκύπτουν από την έκθεση του εγκεφάλου στο εξωτερικό περιβάλλον. Οι πιθανές διακυμάνσεις στη θερμοκρασία και η διαταραχή της ενδοκράνιας πίεσης στην εκτεθειμένη περιοχή του εγκεφάλου παρουσιάζουν αξιοσημείωτες διακρίσεις σε σύγκριση με την έναρξη ενός ΑΕΕ. Επιπλέον, παρόμοιο με το μοντέλο του ενδοαυλικού νήματος, αυτό το μοντέλο περιορίζεται από την απότομη εμφάνιση επαναιμάτωσης, η οποία πυροδοτεί την ενεργοποίηση ενός μοναδικού συνόλου μονοπατιών.

Το φωτοθρομβωτικό μοντέλο παρουσιάζει δύο σημαντικούς περιορισμούς στην ικανότητά του να προσομοιώνει με ακρίβεια καταστάσεις ισχαιμίας. Η αξιολόγηση των επιπτώσεων των παρεμβάσεων στην έκταση της ιστικής βλάβης στο μοντέλο εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσιάζει ένα ανυπέρβλητο εμπόδιο. Ωστόσο, παρά το γεγονός αυτό, έχει καταβληθεί σημαντική προσπάθεια για την εξεύρεση ενός τρόπου αντιμετώπισης αυτού του ελαττώματος. Το 2016, προτάθηκε μια εναλλακτική μεθοδολογία, η οποία ενσωμάτωσε ένα τροποποιημένο φωτοθρομβωτικό μοντέλο. Αυτό το μοντέλο χρησιμοποίησε έναν συνδυασμό απεικόνισης με στάθμιση διάχυσης, απεικόνισης με στάθμιση διάχυσης και πρόσθετων τεχνολογιών MRI (Qian et al., 2016). Ένας περιορισμός του μοντέλου είναι ότι δημιουργεί κυτταροτοξικά οίδημα εκτός από τα αγγειοκινητικά οίδημα, ενώ τα ισχαιμικά ΑΕΕ στον άνθρωπο προκαλούν κυρίως κυτταροτοξικά οίδημα που δεν διαταράσσουν αμέσως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Αυτό συνεπάγεται ότι παρά την αποτελεσματική αναγνώριση της διεγερτικής τοξικότητας του ημιόνυμφου, η εφαρμογή των αποτελεσμάτων σε ανθρώπινες θεραπείες μπορεί να συναντήσει ακόμα εμπόδια (Sommer 2017).

Το μοντέλο ενδοθηλίνης-1 παρουσιάζει έναν αριθμό ελλείψεων. Η ισχαιμία εξελίσσεται σταδιακά και προκαλεί μόνο ελάχιστο οίδημα. Η ενδοθηλίνη-1 μπορεί να προκαλέσει ανάπτυξη νευραξόνων επηρεάζοντας τα αστροκύτταρα και τους νευρώνες. Μπορεί να προκύψουν ανισότητες κατά την προσπάθεια σύγκρισης των ΑΕΕ σε ανθρώπους λόγω αυτών των επιπτώσεων (Sommer 2017, Durukan, Tatlisumak 2007).

Παρά την ορισμένη πρόοδο που έχει σημειωθεί στην έρευνα για τα ΑΕΕ μέσω της χρήσης των προαναφερθέντων μοντέλων, η ουσιαστική έλλειψη επιτυχίας στην εφαρμογή αυτών των μοντέλων σε πραγματικά ΑΕΕ παραμένει ένα θεμελιώδες

εμπόδιο στη συνεχή προσπάθεια ανάπτυξης αποτελεσματικών νέων θεραπειών για το ΑΕΕ. Υπάρχουν σημαντικά περιθώρια βελτίωσης στον τομέα της προκλινικής έρευνας. Η αβεβαιότητα μπορεί να επιμείνει σχετικά με την ανάπτυξη καινοτόμων θεραπευτικών στρατηγικών για το ισχαιμικό ΑΕΕ έως ότου αυτά τα μοντέλα μπορούν να προσομοιώσουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τα ΑΕΕ στον άνθρωπο.

1.4.2. Μοντέλα in vitro

Στο πλαίσιο του ισχαιμικού ΑΕΕ, συνήθως εφαρμόζονται μοντέλα in vitro. Ορισμένα από αυτά τα μοντέλα ενσωματώνουν τη συνκαλλιέργεια διαφορετικών πληθυσμών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών και αστροκυττάρων. Οι συνκαλλιέργειες έχουν την ικανότητα να αναπαράγουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και να εξετάζουν την αλληλεπίδραση μεταξύ διαφορετικών τύπων κυττάρων σε καταστάσεις ισχαιμίας (Yang, Shah, Abbruscato 2012). Εναλλακτικά μοντέλα in vitro κατασκευάζονται χρησιμοποιώντας πρωτογενείς καλλιέργειες που λαμβάνονται από εγκεφαλικό ιστό ζώων. Αυτές οι καλλιέργειες παρέχουν σημαντική αξία στη διερεύνηση των επιπτώσεων διαφορετικών παρεμβάσεων σε συγκεκριμένα στοιχεία του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων των νευρώνων που βρίσκονται στον εγκεφαλικό φλοιό (Baik, et al., 2015). Και οι δύο κατηγορίες μοντέλων in vitro χρησιμοποιούνται για τη διερεύνηση ειδικών κυτταρικών αντιδράσεων σε καταστάσεις που μιμούνται την ισχαιμία, συμπεριλαμβανομένης της στέρησης γλυκόζης και οξυγόνου. Αυτά τα μοντέλα παρέχουν πολλά πλεονεκτήματα, καθώς διευκολύνουν τους ερευνητές να πραγματοποιήσουν άμεση εξέταση κυττάρων τόσο από ζώα όσο και από ανθρώπους (Page, Munsell, Al-Ahmad 2016). Η διάκριση μεταξύ των ειδών είναι ζωτικής σημασίας όταν επιχειρείται η εφαρμογή αποτελεσμάτων εργαστηριακού πειράματος στην κλινική πράξη. Προκειμένου να βελτιωθεί η κατανόηση των διαφορών στις αποκρίσεις του ΑΕΕ μεταξύ ανθρώπων και ζώων, μπορεί να είναι επωφελής η χρήση μοντέλων in vitro που βασίζονται σε ανθρώπους. Ωστόσο, είναι ζωτικής σημασίας να συμπληρωθούν in vitro μελέτες με in vivo έρευνες προκειμένου να επιτευχθεί μια ολοκληρωμένη κατανόηση της ισχαιμίας στον άνθρωπο (Sommer 2017).

1.5. Πρόσφατες θεραπείες

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα φάρμακα που στοχεύουν στον tPA είναι η μόνη εγκεκριμένη από τον FDA θεραπεία για το ισχαιμικό ΑΕΕ. Ο tPA ταξινομείται ως ένζυμο πρωτεάσης σερίνης. Παίζει ζωτικό ρόλο στο ινωδολυτικό σύστημα του σώματος. Ως αποτέλεσμα της συσσώρευσης αιμοπεταλίων στα δίκτυα ινώδους που σχηματίζονται μετά από τραυματισμό της αρτηρίας, σχηματίζονται θρόμβοι αίματος. Η διαδικασία με την οποία διαλύονται οι θρόμβοι αίματος ξεκινά από τον tPA μέσω της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου σε πλασμίνη. Μετά από αυτό, το ινώδες αποικοδομείται από την πλασμίνη, η οποία διαλύει τους θρόμβους. Η καταλυτική αποτελεσματικότητα του tPA ενισχύεται μέσω της αλληλεπίδρασής του με το ινώδες, το οποίο ρυθμίζει τον tPA (Gravanis, Tsirka 2008). Το 1996, χορηγήθηκε ιατρική έγκριση για την ανασυνδυασμένη μορφή ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου (rtPA), μετά τη δημοσίευση μιας κλινικής δοκιμής που διεξήχθη από την ομάδα μελέτης ΑΕΕ rtPA του Εθνικού Ινστιτούτου Νευρολογικών Διαταραχών και Εγκεφαλικού. Μετά από 90 ημέρες, η δοκιμή αποκάλυψε μείωση κατά 30% στη σχετική πιθανότητα εμφάνισης ελάχιστης ή καθόλου έκπτωσης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Charman, et al., 2014). Το χρονικό περιθώριο εφαρμογής για τις θεραπείες που σχετίζονται με την rtPA περιορίζεται σε μια σύντομη διάρκεια 4,5 ωρών μετά την έναρξη του ΑΕΕ. Η παράταση της χορήγησης rtPA αγωγής πέραν αυτής της καθορισμένης χρονικής περιόδου ενέχει σημαντικό κίνδυνο αιμορραγικής μετατροπής, ο οποίος μπορεί να οδηγήσει σε πρόσθετες θεραπευτικές επιπλοκές. Δυστυχώς, ορισμένα άτομα αρνούνται την έγχυση σκευάσματος με rtPA (θρομβόλυση), ακόμα και όταν είναι η κατάλληλη στιγμή για να το κάνουν, λόγω των πρόσθετων κινδύνων που εμπλέκονται, οι οποίοι περιλαμβάνουν συστηματική αιμορραγία και αναφυλαξία (Charman, et al., 2014). Επιπλέον, οι συνεχιζόμενες κλινικές δοκιμές προσπαθούν να εντοπίσουν τους ακριβείς παράγοντες κινδύνου που θα καθιστούσαν ένα άτομο μη κατάλληλο για θεραπεία με rtPA σε περίπτωση ισχαιμικού ΑΕΕ (Clinical Trials.gov., 2018).

Έχουν γίνει προσπάθειες να παραταθεί η διάρκεια του θεραπευτικού παραθύρου της θρομβόλυσης (Tan et al 2015, Esmaeeli-Nadimi, Kennedy, Allahtavakoli 2015, Culp, et al 2015). Αυξάνοντας το χρονικό όριο, οι ασθενείς θα είχαν μεγαλύτερο πλεονέκτημα όσον αφορά την πρόσβαση σε ιατρική φροντίδα και την αξιολόγηση από ειδικό προκειμένου να λάβουν ενδεχομένως θεραπεία με tPA. Οι

συνδυαστικές θεραπείες που βασίζονται σε tPA έχουν αποτελέσει αντικείμενο προκλινικής έρευνας με στόχο την επίτευξη αυτού του συγκεκριμένου στόχου. Διεξήχθη μια έρευνα για να αξιολογηθεί η βιωσιμότητα της χρήσης Fasudil, ενός αναστολέα Rho-κινάσης ενθυλακωμένου σε λιπόσωμα, σε τρωκτικά δύο ώρες πριν από τη χορήγηση tPA. Ως μοντέλο εγκεφαλικού επεισοδίου χρησιμοποιήθηκε η φωτοθρομβωτική απόφραξη της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Τα ευρήματα της έρευνας έδειξαν ότι η συγχορήγηση tPA και λιποσωμάτων φορτωμένων με Fasudil (Fasudil-Lip) σε εγκεφάλους αρουραίων οδήγησε σε μείωση του τραυματισμού των ιστών. Αυτή η μείωση ήταν πιο έντονη σε σύγκριση με θεραπείες που περιλάμβαναν μόνο tPA, Fasudil-Lip μόνο και Fasudil μόνο. 4,5 ώρες είναι το παραθυρο για θρομβολυση με μόνο rTPA αυτή τη στιγμή- και παει παραπανω αν εχουμε καλες τεχνικές απεικόνισης και υπαρχει πιθανότητα να οφεληθεί ο ασθενης (Fukuta et al., 2017). Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ένα σημαντικό ποσοστό των θυμάτων εγκεφαλικού αποτυγχάνει να φτάσει έγκαιρα σε ιατρικές εγκαταστάσεις για να λάβει θεραπείες tPA. Επιπλέον, η έγκαιρη αξιολόγηση των ασθενών που φτάνουν στο νοσοκομείο είναι επιτακτική, προκειμένου να αποκλειστεί η πιθανότητα αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, η οποία είναι μια μη αναστρέψιμη κατάσταση με υψηλό κίνδυνο έξαρσης της εγκεφαλικής αιμορραγίας και επομένως δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με tPA. Δεδομένης της τρέχουσας αποκλειστικότητας του tPA ως του μεμονωμένου φαρμάκου για τη θεραπεία του ισχαιμικού ΑΕΕ, είναι υψίστης σημασίας να παραχωρηθεί στους ασθενείς μια εκτεταμένη χρονική περίοδος για να λάβουν tPA κατά την άφιξή τους στο νοσοκομείο. Οι θάνατοι ασθενών ή οι σοβαρές αναπηρίες θα μπορούσαν ενδεχομένως να αποφευχθούν με την παράταση του θεραπευτικού χρονικού περιθωρίου, ιδιαίτερα για εκείνους που δεν μπόρεσαν να λάβουν θεραπεία tPA εντός του τρέχοντος χρονικού πλαισίου.

Ένα αναδυόμενο πεδίο μελέτης στον τομέα της αποκατάστασης εγκεφαλικού διερευνά τη δυνατότητα του μικρο-RNA (miRNA) να ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων και πρωτεϊνών στον εγκέφαλο μετά από ΑΕΕ. Σύμφωνα με εκτιμήσεις, περίπου το 30% των ανθρώπινων γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες πιστεύεται ότι βρίσκονται υπό τον έλεγχο των miRNAs. Τα miRNAs είναι παγκοσμίως αναγνωρισμένα ως κρίσιμοι ρυθμιστές της κυτταρικής διαφοροποίησης, της εμβρυϊκής ανάπτυξης και του μεταβολισμού. Επιπλέον, έχουν αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας σχετικά με την ανάπτυξη θεραπειών για τον καρκίνο, και τις καρδιακές παθήσεις. Παράλληλα,

έχουν ξεκινήσει κλινικές δοκιμές Φάσης II για μια θεραπεία βασισμένη σε miRNA για την ηπατίτιδα C, καταδεικνύοντας τις τεράστιες δυνατότητες αυτού του πεδίου μελέτης (Ouyang et al 2013). Συνοψίζοντας, τα ώριμα miRNAs ενσωματώνονται στο σύμπλοκο σιγής που προκαλείται από RNA (RISC) και συνδέονται με την 3' αμετάφραστη περιοχή (UTR) του στόχου mRNA. Αυτή η διαδικασία έχει την ικανότητα να εμποδίζει τη μετάφραση ή να διασπά το mRNA στόχο, οδηγώντας έτσι σε μείωση της παραγωγής της αντίστοιχης πρωτεΐνης. Πιστεύεται ότι τα miRNA παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της παθολόγησης του ισχαιμικού ΑΕΕ μέσω της ρύθμισης της ειδικής έκφρασης miRNA, όπως το miR-15a, το οποίο επιδεινώνει τις επιζήμιες επιπτώσεις της ισχαιμίας αναστέλλοντας το BCL-2, ένα γονίδιο που εμπλέκεται στην πρόληψη του κυτταρικού θανάτου (Rink, Khanna 2011). Εξέχουσα θέση στη διερεύνηση των θεραπευτικών μέσων miRNA για ισχαιμικό ΑΕΕ ήταν τα γονίδια που αποτελούν την οικογένεια BCL-2. Η έκφραση αυτών των γονιδίων είναι κρίσιμη για την έναρξη της κυτταρικής κατάρρευσης και ελέγχεται από έναν αριθμό miRNA, όπως τα miR-29, miR-181 και το προηγουμένως αναγνωρισμένο miR-15. Μια προοπτική θεραπευτική προσέγγιση συνεπάγεται την αναστολή της δραστηριότητας του miR-181 μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ σε τρωκτικά. Αυτός ο στόχος μπορεί να επιτευχθεί μέσω της χρήσης ενός σχεδιασμένου ολιγονουκλεοτιδικού ανταγωνιστή που συνδέεται με τη συγκεκριμένη περιοχή mRNA που στοχεύεται από το συγκεκριμένο miRNA. Αυτό αποτρέπει τη ρύθμιση του mRNA στόχου από το miRNA (Xu et al., 2015). Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, η διερεύνηση του miRNA βρίσκεται ακόμα στην εκκολαπτόμενη φάση της και αντιμετωπίζει τις δικές της προκλήσεις. Τα πολλαπλά αγγελιαφόρα RNA (mRNA) μπορούν να στοχευθούν από ένα μοναχικό miRNA. Αν και αυτή η προσέγγιση μπορεί να προσφέρει ορισμένα οφέλη, όπως η ικανότητα αναστολής πολλαπλών επιζήμιων mRNAs με ένα μόνο miRNA, ενέχει επίσης τη δυνατότητα ακούσιας στόχευσης ευεργετικών mRNAs, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε δυσμενείς παρενέργειες (Ouyang et al 2013, Ouyang, Giffard 2014). Επιπλέον, οι προοπτικές λύσεις στις προκλήσεις της επιλεκτικότητας στόχου, της αποτελεσματικής σύναψης και της ταχείας αποδόμησης των miRNAs αποτελούν αντικείμενο ενεργούς έρευνας (Rink, Khanna 2011). Παρά αυτά τα εμπόδια, τα miRNAs παρουσιάζουν μια δυνητικά γόνιμη οδό για θεραπευτικά σχήματα που μπορεί να έχουν ουσιαστικό αντίκτυπο στη θεραπεία του ισχαιμικού ΑΕΕ.

1.6. Αναγεννητικές θεραπείες

Έχουν διεξαχθεί έρευνες για τη χρήση θεραπειών με βλαστοκύτταρα σε ποικίλες καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων νευρολογικών και αυτοάνοσων ασθενειών με σημαντική φλεγμονή, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και οι φλεγμονώδεις ασθένειες του εντέρου (Trounson A., C. McDonald 2015, Pluchino, Cossetti 2014, Lopez-Santalla M., et al., 2015, Martinez-Montiel Mdel, Gomez-Gomez, Flores 2014). Η πιθανή θεραπευτική εφαρμογή αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων που προέρχονται από ανθρώπινο ομφάλιο λώρο (HSCs) που εμφανίζουν φαινότυπους CD34⁺, CD133⁺ και CXCR4 στη θεραπεία της ισχαιμίας του μυοκαρδίου έχει διερευνηθεί. Ανακαλύφθηκε ότι αυτή η εφαρμογή βελτίωσε την καρδιακή λειτουργία σε μοντέλα αρουραίων (Lu, Pompili, Das 2010). Ωστόσο, για να γίνουν εφικτές θεραπείες όπως η μεταμόσχευση CD34⁺ HSC, είναι σημαντικό να ανακαλυφθεί μια μέθοδος για την παραγωγή εκατομμυρίων βλαστοκυττάρων ex vivo με αποτελεσματικό τρόπο. Έχει αναπτυχθεί μια καθιερωμένη μεθοδολογία για τη διευκόλυνση της εκθετικής ανάπτυξης των CD34⁺ αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων χρησιμοποιώντας ικρίωματα που αποτελούνται από νανοϊνες αμινωμένης πολυαιθεροσουλφόνης (PES). Με τη χρήση αυτής της μεθοδολογίας, επιτεύχθηκε μια εντυπωσιακή αύξηση 225 φορές χωρίς να προκληθεί κυτταρική διαφοροποίηση. Αυτό δείχνει ότι η ανάπτυξη πιθανών θεραπευτικών βλαστοκυττάρων δεν πρέπει να παρεμποδίζεται από την καλλιέργεια της απαιτούμενης ποσότητας βλαστοκυττάρων έξω από το σώμα (Lu et al. 2010). Με τη χρησιμοποίηση αυτής της μεθόδου πολλαπλασιασμού, δημιουργήθηκε ένας σημαντικός αριθμός κυττάρων, τα οποία στη συνέχεια τροποποιήθηκαν για να υπερεκφράζουν προαγγειογόνους παράγοντες. Μετά από αυτό, μέσω της νεοαγγείωσης (Das et al., 2009, Joseph et al., 2014), αυτά τα κύτταρα μεταμοσχεύθηκαν για τη θεραπεία βλαβών που προκλήθηκαν από ισχαιμία των άκρων.

Η θεραπευτική δυνατότητα των CD34⁺ αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCs) στο πλαίσιο νευρολογικών διαταραχών, όπως η νόσος του Πάρκινσον (PD) και ο εκφυλισμός του ντοπαμινεργικού νευρώνα, έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνας. Η μελέτη περιελάμβανε τη χορήγηση 1 μεθυλ-4-φαινυλ-1, 2, 3, 6-τετρεντροπυρίνης (MPTP-ποντίκια) για την πρόκληση εγκεφαλικής βλάβης σε μύς. Τα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα (HSCs) που εκφράζουν CD34⁺ καλλιεργήθηκαν και πολλαπλασιάστηκαν με τη βοήθεια νανοϊνών PES. Ένας πολλαπλασιασμός 4,5

εκατομμυρίων κυττάρων προέκυψε από την εγκατάσταση ενός αρχικού πληθυσμού 20.000. Στη συνέχεια, τα κύτταρα καλλιεργήθηκαν *in vitro* για μια περίοδο τριών εβδομάδων χρησιμοποιώντας ένα μέσο συμπληρωμένο με στοιχεία νευρικής διαφοροποίησης. Η αποτελεσματική διαφοροποίηση αναγνωρίστηκε από την παρουσία έκφρασης νευρικού δείκτη, ο οποίος περιελάμβανε ολίγο2, νεστίνη, GFAP και MAP2. Παρατηρήθηκε έλλειψη έκφρασης για οποιονδήποτε από αυτούς τους δείκτες στα μη διαφοροποιημένα κύτταρα που χρησιμοποιήθηκαν ως έλεγχος. Τα διαφοροποιημένα κύτταρα παρουσίασαν μορφολογικές αλλοιώσεις την τρίτη ημέρα, υποθέτοντας την εμφάνιση νευρώνων και νευρογλοιακών κυττάρων. Μετά την εισαγωγή διαφοροποιημένων από νευρωνικά HSCs στην περιφέρεια, αναγεννήθηκαν ντοπαμινεργικοί νευρώνες και σχηματίστηκαν νέα αιμοφόρα αγγεία στις περιοχές της μέλαινας ουσίας και των βασικών γαγγλίων (κερκοφόρος/κέλυφος) των εγκεφάλων των ποντικών MPTP. Οι επιπτώσεις αυτής της ανακάλυψης για την εφαρμογή θεραπειών με βλαστοκύτταρα στη θεραπεία νευρολογικών διαταραχών είναι σημαντικές (Lu et al., 2013). Οι πρόσφατες εξελίξεις στην έρευνα για τα βλαστοκύτταρα και η εξέταση των επιδράσεων των βλαστοκυττάρων σε μοντέλα της νόσου του Πάρκινσον υποδηλώνουν ότι οι θεραπείες με βλαστοκύτταρα έχουν σημαντικές δυνατότητες στη θεραπεία του ισχαιμικού ΑΕΕ.

Ανησυχία έχει επίσης εκφραστεί σχετικά με την πιθανή εφαρμογή βλαστικών κυττάρων οδοντικού πολφού (DPSCs) στη θεραπεία νευροεκφυλιστικών διαταραχών. Τα κύτταρα αυτά διαθέτουν την ικανότητα να αυξάνουν ουσιαστικά τη νευροαναγέννηση μετά από τραυματικά γεγονότα όπως το ισχαιμικό ΑΕΕ (Varga, Gerber 2014). Είναι εξαιρετικά κατάλληλα για την αντικατάσταση νευρωνικών κυττάρων που καταστρέφονται σε νευροεκφυλιστικές διαταραχές, όπως το ισχαιμικό ΑΕΕ, λόγω της προέλευσής τους στη νευρική ακρολοφία (Kiraly et al., 2011). Το Matrigel χρησιμοποιήθηκε για την καλλιέργεια DPSC σε συνδυασμό με φέτες ιππόκαμπου που προμηθεύτηκαν από ενήλικα τρωκτικά, όπως περιγράφεται λεπτομερώς σε μια δημοσίευση από το 2017. Τα DPSC όχι μόνο διαφοροποιούνται σε νευρώνες όπως αναμενόταν όταν αναπτύχθηκαν παράλληλα με τις φέτες του ιππόκαμπου, αλλά εκκρίνουν επίσης νευροτροφικούς παράγοντες που προάγουν την ανάπτυξη και διατήρηση υγιούς ιστού του ιππόκαμπου (Xiao et al., 2017). Μια πρόσθετη έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε τρωκτικά που είχαν εκτεθεί μόνο για τρεις ημέρες έδειξε την ικανότητα των DPSC να ενσωματώνονται σε έναν κατεστραμμένο

εγκέφαλο. Η εμφύτευση βλαστικών κυττάρων οδοντικού πολφού με νευρικά διαφοροποιημένα κύτταρα (DPSCs) στον νωτιαίο σωλήνα συνέβη μετά τον σχηματισμό μιας βλάβης στο κρανίο πάνω από την περιοχή του κινητήρα που ευθύνεται για την κίνηση του πρόσθιου άκρου μέσω της εφαρμογής μιας μεταλλικής στάμπας που ψύχθηκε στους -60 °C. Οι εγκέφαλοι αρουραίου περιείχαν τα επισημασμένα κύτταρα στις νευρικές προγονικές ζώνες τους. Επιπλέον, αυτά τα κύτταρα εντοπίστηκαν στην τραυματισμένη περιοχή του εγκεφάλου τέσσερις εβδομάδες μετά τον αρχικό τραυματισμό.

Περαιτέρω, εκτός από την εξαρτώμενη από την τάση δραστηριότητα διαύλου ιόντων [93], αυτά τα κύτταρα εμφάνισαν νευρωνικούς δείκτες συμπεριλαμβανομένων των GFAP και NeuN. Ενώ η έρευνα αποτυγχάνει να αναπαράγει τις ακριβείς περιστάσεις ενός ισχαιμικού ΑΕΕ, η αποτελεσματική έγχυση προ-διαφοροποιημένων DPSC στον εγκέφαλο με βλάβη του αρουαίου αντιπροσωπεύει μια ενθαρρυντική εξέλιξη. Αυτό το αποτέλεσμα παρέχει περαιτέρω σκεπτικό για τη διεξαγωγή περαιτέρω εξετάσεων σε ένα σενάριο προσομοιωμένου ισχαιμικού ΑΕΕ, το οποίο βρίσκεται επί του παρόντος υπό διερεύνηση (Nagpal et al., 2016, Leong et al., 2012, Zhang et al 2018).

Ως συνέπεια της αποτελεσματικότητας των ενισχυμένων μεθοδολογιών για τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των HSC και DPSC, τα βλαστοκύτταρα αποτελούν επί του παρόντος αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας ως πιθανή θεραπεία για το ΑΕΕ. Τα DPSC και τα CD34⁺ HSCs έχουν επιδείξει πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση, ενδείξεις νευρικής αναγέννησης και αγγειογένεση. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν ότι τα βλαστοκύτταρα έχουν σημαντικές δυνατότητες ενσωμάτωσης στον τομέα της έρευνας για τα ΑΕΕ.

Παρά τη συνεχιζόμενη δυσκολία στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων για το ισχαιμικό ΑΕΕ, υπάρχει μια πληθώρα εναλλακτικών θεραπειών που απαιτούν πρόσθετη έρευνα. Για τη θεραπεία του ισχαιμικού εγκεφαλικού, υπάρχει ακόμη ένας μεγάλος αριθμός επιλογών που πρέπει να διερευνηθούν, συμπεριλαμβανομένων θεραπειών με βλαστοκύτταρα, συνδυαστικών θεραπειών που περιλαμβάνουν rtPA και διαχείρισης φλεγμονωδών παραγόντων.

2. Κινητική δυσλειτουργία άνω άκρου μετά από εγκεφαλικό

Το μοντέλο Διεθνούς Ταξινόμησης της Λειτουργίας, της Αναπηρίας και της Υγείας (ICF) (Geyh, Cieza et al. 2004) ορίζει τις βλάβες είτε ως (α) αποκλίσεις ή απώλειες σε νευρομυοσκελετικές λειτουργίες και λειτουργίες που σχετίζονται με την κίνηση, όπως η κινητικότητα των αρθρώσεων, η μυϊκή δύναμη, ο μυϊκός τόνος, ή ακούσιες κινήσεις, ή (β) αποκλίσεις στη δομή του νευρικού συστήματος ή στις δομές που εμπλέκονται στην κίνηση, όπως το άνω ή το κάτω άκρο. Ένα ΑΕΕ μπορεί να οδηγήσει και στους δύο τύπους αναπηρίας.

Οι λειτουργικοί περιορισμοί στη χρήση του προσβεβλημένου άνω άκρου μετά από ΑΕΕ προκαλούνται από βλάβες στο άνω άκρο. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να έχουμε πλήρη επίγνωση αυτών των βλαβών προκειμένου να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία. Ωστόσο, η κατανόηση των περιορισμών των άνω άκρων σε έναν ασθενή είναι περίπλοκη λόγω δύο παραγόντων: 1) Οι βλάβες είναι δυναμικές, πράγμα που σημαίνει ότι καθώς προχωρά η κινητική ανάκαμψη, ο τύπος και τα χαρακτηριστικά των βλαβών μπορεί να ποικίλλουν. Κατά συνέπεια, η θεραπεία θα πρέπει να προσαρμοστεί για να αντιμετωπίσει τη συγκεκριμένη βλάβη που προκαλεί δυσλειτουργία σε μια συγκεκριμένη στιγμή. 2) Είναι πιθανό ένας ασθενής να έχει πολλαπλές βλάβες ταυτόχρονα. Για παράδειγμα, ένας ασθενής μπορεί να παρουσιάσει αδυναμία στο άνω άκρο αμέσως μετά από ένα ΑΕΕ, το οποίο μπορεί να εξακολουθεί να υπάρχει όταν η σπαστικότητα αναπτύσσεται μερικές εβδομάδες ή μήνες αργότερα. Αυτή η διαστρωμάτωση των βλαβών με την πάροδο του χρόνου μπορεί να καταστήσει δύσκολο τον προσδιορισμό του ποια βλάβη πρέπει να αντιμετωπιστεί πρώτα. Η εξέταση της διαδικασίας ανάκτησης κίνησης όπως περιγράφεται από τους Twitchell (1951) και Brunnstrom (1956) μπορεί να προσφέρει πολύτιμες γνώσεις για το πώς τα ελλείμματα μπορεί να συσσωρεύονται με την πάροδο του χρόνου.

Μια αποτελεσματική προσέγγιση για την κατανόηση της επίδρασης των βλαβών στη δυσλειτουργία των άνω άκρων είναι η ανάλυσή τους με βάση τα λειτουργικά τους αποτελέσματα. Το άνω άκρο επηρεάζεται από το εγκεφαλικό με τρεις κύριους τρόπους: (1) εκμαθημένη μη χρήση, (2) εκμαθημένη κακή χρήση και (3) λήθη. Αυτές οι συνέπειες καθορίζονται μέσω της ανάλυσης συμπεριφοράς των εργασιών, όπως το να πιάσουμε ένα σφαιρίδιο τροφής και να το φέρουμε στο στόμα, σε ζωικά μοντέλα ΑΕΕ (Whishaw, Alaverdashvili et al. 2008). Αυτά ισχύουν εξίσου για την

ανθρώπινη συμπεριφορά. Η επόμενη ενότητα παρέχει λεπτομερείς εξηγήσεις τόσο για τις λειτουργικές επιδράσεις όσο και για τις υποκείμενες ελλείψεις.

2.1. Εκμαθημένη μη χρήση

Μετά από ένα ΑΕΕ, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έλλειψη χρήσης του παρετικού άνω άκρου, υποδηλώνοντας ένα φαινόμενο γνωστό ως εκμαθημένη μη χρήση. Η μη χρήση μπορεί να προκύψει αρχικά ως αποτέλεσμα μυϊκής αδυναμίας, παράλυσης ή αισθητηριακής βλάβης. Με τον καιρό, η έλλειψη χρήσης μπορεί να γίνει συνήθεια και το άκρο να μην ενσωματωθεί αποτελεσματικά σε λειτουργικές δραστηριότητες, παρά την ικανότητα του ατόμου να το κινήσει. Αυτό έχει μετατραπεί σε μια συμπεριφορά που έχει αποκτηθεί μέσω της μάθησης και είναι κοινώς γνωστή ως «εκμαθημένη μη χρήση».

Ο πρωταρχικός παράγοντας που οδηγεί σε δυσλειτουργία μετά από ΑΕΕ είναι η παρουσία αδυναμίας ή παράλυσης (Canning, Ada et al. 2004; Wagner, Lang et al. 2007). Η απουσία μετάδοσης σήματος από τον κινητικό φλοιό, που είναι υπεύθυνος για τη δημιουργία κινητικών παρορμήσεων, στον νωτιαίο μυελό, ο οποίος εκτελεί την κίνηση στέλνοντας σήματα στους μύες, είναι η κύρια αιτία αυτού του φαινομένου. Ως αποτέλεσμα, υπάρχει καθυστέρηση στην έναρξη και στο τέλος της μυϊκής συστολής (Chae, Yang et al. 2002) και μια αργή ανάπτυξη δυνάμεων (Canning, Ada et al. 1999), η οποία οδηγεί σε αδυναμία κίνησης, με αποτέλεσμα δυσμενή λειτουργικά αποτελέσματα. Η συσχέτιση ηλεκτρομυογραφήματος-δύναμης που απαιτείται για κίνηση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην πάσχουσα πλευρά. Αυτό δείχνει ότι οι ασθενείς με εγκεφαλικό απαιτούν μεγαλύτερη προσπάθεια για να παράγουν μια συγκεκριμένη δύναμη (Suresh, Zhou et al. 2008). Αυτό πιστεύεται ότι συμβαίνει λόγω ενός συνδυασμού άτυπων μοτίβων ρυθμού πυροδότησης και αλλαγών στον έλεγχο της μονάδας κίνησης. Η αδυναμία μπορεί δυνητικά να επηρεάσει όλες τις μυϊκές ομάδες στο άνω άκρο ή μπορεί να είναι συγκεκριμένη και να επηρεάσει ορισμένες μυϊκές ομάδες σε μεγαλύτερο βαθμό από άλλες. Υπάρχουν σημαντικές διακυμάνσεις μεταξύ των ατόμων όσον αφορά τη μυϊκή αδυναμία σε διαφορετικές μυϊκές ομάδες. Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι δεν υπάρχει σταθερό πρότυπο αδυναμίας από το κέντρο του σώματος προς τα άκρα, ούτε υπάρχει σταθερή τάση οι εκτεινόντες μύες να είναι πιο αδύναμοι από τους καμπήρες (Mercier and Bourbonnais 2004, Tyson, Chillala et. al.

2006). Αν και η συνολική δύναμη μιας συγκεκριμένης μυϊκής ομάδας δεν φαίνεται να είναι ενδεικτική της λειτουργίας, η ταχύτητα με την οποία δημιουργείται δύναμη στους εκτείνοντες του καρπού και τους μύες της παλάμης (Renner, Bungert-Kahl et al. 2009) χρησιμεύει ως αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης της λειτουργίας των άνω άκρων. Ασυνηθιστες περιπτώσεις ΑΕΕ μπορεί να οδηγήσουν μόνο σε κινητικά ελλείμματα στο ένα άκρο, χωρίς άλλη νευρολογική σημειολογία. Αυτές οι περιπτώσεις συχνά διαγιγνώσκονται λανθασμένα και απαιτούν προσεκτική εξέταση και αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου του ΑΕΕ (Castaldo, Rodgers et al. 2003; Hiraga 2011). Όταν υπάρχει τραύμα μαζί με την αγγειακή βλάβη, είναι σημαντικό να αναλύεται διεξοδικά το πρότυπο αδυναμίας για να αποκλειστεί η πιθανότητα τραυματισμού του νωτιαίου μυελού ή τραυματισμού περιφερικού νεύρου. Η αδυναμία μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη κινητικότητας, η οποία μπορεί να προκαλέσει μια σειρά προβλημάτων που μπορεί να επιδεινώσουν την κινητική βλάβη, όπως εξηγείται παρακάτω.

Μετά από ένα ΑΕΕ, είναι σύνηθες να εμφανιστεί απώλεια της αίσθησης σε απτικές, ιδιοδεκτικές και υψηλότερης τάξης αισθητηριακές δράσεις. Αυτό μπορεί να εκδηλωθεί ως δυσκολία στη διάκριση δύο σημείων, στη στερεογνωσία και στη γραφαισθησία. Η σοβαρότητα αυτών των ελλειμμάτων μπορεί να συνδέεται με τον βαθμό αδυναμίας και τη σοβαρότητα του ΑΕΕ, καθώς και με την κινητικότητα του ατόμου, την ανεξαρτησία στις καθημερινές δραστηριότητες και την πρόοδο της ανάρρωσης (Tyson, Hanley et al. 2008). Συγκεκριμένες βλάβες στον βρεγματικό φλοιό μπορεί να προκαλέσουν αισθητηριακές ανωμαλίες χωρίς κινητική αδυναμία (Bassetti, Bogousslavsky et al. 1993). Μια μελέτη που συνέκρινε την ικανότητα των ατόμων με ημιπάρεση και των υγιών ατόμων να παράγουν συμμετρικές δυνάμεις και με τα δύο χέρια αποκάλυψε ότι οι μέγιστες δυνάμεις της άρθρωσης και τα ελλείμματα ιδιοδεκτικότητας στον προσβεβλημένο βραχίονα ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες στην αντιστοίχιση δύναμης (Mercier, Bertrand et al., 2004). Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι τα αισθητηριακά ελλείμματα μπορούν να οδηγήσουν σε ανακριβή απόδοση κίνησης, παρά το γεγονός ότι έχουν επαρκείς κινητικές ικανότητες για την ολοκλήρωση της εργασίας. Η φράση "εκμαθημένη μη χρήση" προήλθε από παρατηρήσεις σε πιθήκους, οι οποίοι είχαν την ικανότητα να κινούνται αλλά επέλεξαν να μην το κάνουν (Taub, Heitmann et al. 1977). Η χρόνια απώλεια της αίσθησης μπορεί να οδηγήσει σε κινητική εξασθένηση επειδή προκαλεί ελαττωματικές διανοητικές αναπαραστάσεις της εργασίας και αδυναμία αποτελεσματικού ελέγχου της κινητικής

απόδοσης λόγω έλλειψης πληροφοριών σχετικά με τις συνέπειες της κινητικής δραστηριότητας.

Η αδυναμία έχει ως αποτέλεσμα την έλλειψη κίνησης, η οποία μπορεί να ταξινομηθεί ως λειτουργική έκπτωση σύμφωνα με την ταξινόμηση ICF (Geyh, Cieza et al. 2004). Η ακινησία μπορεί να προκαλέσει έναν επιβλαβή κύκλο προβλημάτων, όπως αλλαγές στους μαλακούς ιστούς που περιβάλλουν την πληγείσα περιοχή, οι οποίες με τη σειρά τους μειώνουν την ευκαμψία των ιστών. Αυτό μπορεί να ενισχύσει περαιτέρω τους αντανακλαστικούς μηχανισμούς και τη σπαστικότητα, καταλήγοντας τελικά σε μυϊκή ίνωση και συμβάλλοντας σε ανώμαλη τοποθέτηση των άκρων, πόνο και μειωμένη λειτουργικότητα (Stecco, et al. 2014). Σύμφωνα με τον Ward (2012), επί του παρόντος πιστεύεται ότι η σπαστικότητα είναι αποτέλεσμα των συσπάσεων και όχι η αιτία τους. Ως εκ τούτου, είναι ζωτικής σημασίας η εφαρμογή πρώιμων θεραπειών που στοχεύουν στη μείωση της ακινησίας και στη διατήρηση του εύρους κίνησης, είτε με παθητικά είτε με ενεργητικά μέσα, ακόμη και με την παρουσία μυϊκής αδυναμίας. Οι κύριοι παράγοντες που συνήθως συμβάλλουν στη μείωση του ενεργού εύρους κίνησης είναι ο παθητικός περιορισμός του ιστού και η αποδυνάμωση των μυών, παρά η συγκράτηση στους μύες (Reinkensmeyer, Schmit et al. 1999). Η ακινησία μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στην οστική πυκνότητα, γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης οστεοπόρωσης στην πληγική πλευρά, ιδιαίτερα στο άνω άκρο (Hamdy, Krishnaswamy et al., 1993; Hamdy, Moore et al., 1995). Τα κατάγματα συμβαίνουν συχνά στην εξασθενημένη πλευρά μετά από ΑΕΕ (Ramnemark, Nyberg et al. 1998). Οι επαγγελματίες θα πρέπει να δίνουν προτεραιότητα στην παρακολούθηση των αλλαγών στην οστική πυκνότητα μετά από ένα ΑΕΕ και να εφαρμόζουν προληπτικά παρεμβάσεις για την πρόληψη των επιπλοκών που προκύπτουν από την ακινησία.

Τα κινητικά και αισθητηριακά ελλείμματα και η ακινησία συνδέονται με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης πόνου που σχετίζεται με το ΑΕΕ (Lundstrom, Terent et al. 2008). Η ακινησία ενός άκρου μπορεί να προκαλέσει ακαμψία στον συνδετικό ιστό, ο οποίος μπορεί να ενεργοποιήσει τις ελεύθερες νευρικές απολήξεις και τους ιδιοϋποδοχείς, όπως τα σωματίδια Pacini και Rufini. Αυτή η ενεργοποίηση μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή πόνου στον ιστό. Μελέτες των Yahia, Rhalimi et al. (1992), Stecco, Gagey et al. (2007) και Tesarz, Hoheisel et al. (2011) υποστήριξαν αυτήν την ιδέα. Οι Bell and Holmes (1992) και οι Stecco, Meneghini et al. (2014) έχουν επίσης βρει ενδείξεις πόνου που παράγεται στον ιστό λόγω αυτής της ακαμψίας. Ο

πόνος στον ώμο στην εξασθενημένη πλευρά εμφανίζεται συχνά μετά από ένα ΑΕΕ και συνδέεται στενά με μια ανώμαλη εκτίμηση της άρθρωσης του ώμου, αισθητηριακές ανωμαλίες στην ίδια πλευρά και αδυναμία στο άνω άκρο (Gamble, Barberan et al., 2002). Η εξασθένιση και η αισθητηριακή απώλεια μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση νευρικής υπερευαισθησίας και τελικά επίμονο κεντρικό πόνο (Boivie, Leijon et al. 1989; Rausell, Cusick et al. 1992; Klit, Finnerup et al. 2009), τον οποίο είναι συχνά δύσκολο να διαχειριστεί κανείς. Ο πόνος μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη εκμαθημένης μη χρήσης, η οποία μπορεί να συνεχίσει να υπάρχει ακόμα και μετά την επούλωση του πόνου.

2.2. Εκμαθημένη κακή χρήση

Όταν το άκρο που επηρεάζεται από παράλυση αναγκάζεται να κινηθεί, η παρουσία αδυναμίας, αισθητηριακών ανωμαλιών και πόνου μπορεί να εμποδίσει την εκτέλεση της «φυσιολογικής» κίνησης. Αντίθετα, τα άτομα βασίζονται σε αντισταθμιστικά μέτρα για την ολοκλήρωση των εργασιών (McCrea, Eng et al. 2005). Επιπλέον, η έλλειψη κίνησης και η εμφάνιση σπαστικότητας και παρεκκλίνουσας κινητικής συνέργειας μπορεί να οδηγήσει σε δυσκαμψία, συσπάσεις και αντισταθμιστικές κινήσεις. Η χρήση αντισταθμιστικών μεθόδων στον τρόπο που αγγίζει και πιάνει πράγματα ο ασθενής μετά από ένα ΑΕΕ έχει τεκμηριωθεί διεξοδικά (Levin, Kleim et al. 2009). Οι ασθενείς με ΑΕΕ επιδεικνύουν προτίμηση στην κάμψη του κορμού έναντι της επέκτασης του αγκώνα όταν πιάνουν αντικείμενα (Cirstea and Levin 2000). Τείνουν επίσης να χρησιμοποιούν πρηνισμό του αντιβραχίου και κάμψη του καρπού αντί να διατηρούν μια ουδέτερη θέση του αντιβραχίου και την έκταση του καρπού όταν προσανατολίζουν το χέρι τους για να πιάσουν αντικείμενα. Επιπλέον, τείνουν να κάμπτουν τις μετακαρποφαλαγγικές (MCP) αρθρώσεις τους παρά τις εγγύς μεσοφαλαγγικές (PIP) αρθρώσεις τους όταν πιάνουν αντικείμενα (Raghavan, Santello et al. 2010).

Αν και τα αντισταθμιστικά μέτρα μπορεί αρχικά να οδηγήσουν σε επιτυχή ολοκλήρωση της εργασίας, η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητά τους μειώνεται λόγω της χαμηλής ακρίβειας, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα αποτυχίας. Οι περιστασιακές επιτυχίες που ενισχύουν την ανώμαλη στρατηγική μπορούν τελικά να τη μετατρέψουν σε επιζήμια συνήθεια με την πάροδο του χρόνου (Skinner 1938). Παρά

την εκτεταμένη εκπαίδευση, η απόδοση θα επιδεινωθεί επειδή η μη φυσιολογική συμπεριφορά επαναλαμβάνεται και ενισχύεται σε βάρος του σωστού μοτίβου συμπεριφοράς (Dickinson 1985). Επομένως, χωρίς να λαμβάνεται η κατάλληλη ανατροφοδότηση και διόρθωση της ακατάλληλης κινητικής δραστηριότητας, εμφανίζεται ένα φαινόμενο γνωστό ως «εκμαθημένη κακή χρήση». Όταν η θεραπεία στοχεύει στη μείωση των αντισταθμιστικών συμπεριφορών, όπως η συγκράτηση του κορμού κατά την εξάσκηση, έχει ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση ενός πιο τυπικού σχεδίου προσέγγισης με επέκταση του αγκώνα, καθώς και μείωση της συνολικής βλάβης (Michaelson, Luta et al. 2001 Woodbury, Howland et al. 2009). Οι μη φυσιολογικές κινητικές συνέργειες μπορούν να προκαλέσουν σπαστικότητα και έλλειψη συντονισμού, που μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη επίκτητων δυσπροσαρμοστικών συμπεριφορών.

Η σπαστικότητα είναι μια κατάσταση κατά την οποία υπάρχει αύξηση του μυϊκού τόνου και υπερβολικά τραντάγματα των τενόντων. Προκαλείται από την υπερδιέγερση του οστεοτενόντιου αντανακλαστικού, το οποίο είναι ένα μέρος του συνδρόμου του άνω κινητικού νευρώνα (Lance 1980). Η συχνότητα της σπαστικότητας αυξάνεται με το χρόνο κατά την εξέλιξη του ΑΕΕ (Watkins, Leathley et al. 2002) και συνδέεται με την επακόλουθη επίδραση της μυϊκής αποδυνάμωσης και ακινησίας στους σκελετικούς μύες (Hufschmidt and Mauritz 1985; Dietz and Berger 1995; Terent Lundstrom et al. 2008). Αρχικά, η σπαστικότητα θεωρείται ευνοϊκό φαινόμενο, καθώς υποδηλώνει ότι το νευρικό σύστημα αρχίζει να ενεργοποιεί διαδικασίες αποκατάστασης προκειμένου να αποκαταστήσει τον μυϊκό τόνο και την κίνηση. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν σπαστικότητα βρίσκονται σε πιο προχωρημένο στάδιο ανάρρωσης σε σύγκριση με άτομα που έχουν χαλαρότητα (Brunnstrom 1966· Brunnstrom 1970). Ωστόσο, καθώς η μετάδοση του σήματος για την κίνηση προς το νωτιαίο μυελό, μέσω του φλοιονωτιαίου δεματίου υφίσταται προοδευτική αναδιοργάνωση, το όριο για αντανακλαστική δραστηριότητα μειώνεται. Κατά συνέπεια, οι περιφερικές δομές των μυών, των μυϊκών ατράκτων και της περιτονίας γίνονται ακόμη πιο κοντές, οδηγώντας στην ανάπτυξη ευαίσθητων στο τέντωμα μορφών σπαστικότητας, όπως η σπαστική συν-σύσπαση (Gracies 2005).

Η σπαστική συν-σύσπαση είναι ο όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη λανθασμένη ενεργοποίηση των αντίθετων μυών ως απόκριση σε μια συγκεκριμένη εντολή (Gracies 2005). Από κλινική άποψη, η σπαστική συν-σύσπαση οδηγεί σε

ακούσια κίνηση που έρχεται σε αντίθεση με την επιθυμητή εκούσια κίνηση, οδηγώντας σε μείωση της ενεργού λειτουργίας. Η έρευνα έχει δείξει μια θετική συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου της σπαστικής συν-σύσπασης και της βαθμολογίας Fugl-Meyer (Chae, Yang et al. 2002; Aluru, Lu et al. 2014). Αυτό υποδηλώνει ότι οι ασθενείς με σπαστική συν-σύσπαση, παρά το γεγονός ότι παρουσιάζουν σημαντική βλάβη, σημειώνουν πρόοδο στην αποκατάστασή τους. Η σπαστικότητα και η σπαστική συν-σύσπαση μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη δυσπροσαρμοστικών συμπεριφορών. Μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση ενέσεων βοτουλινικής τοξίνης μπορεί να μειώσει τη σπαστικότητα, οδηγώντας σε βελτιώσεις στις κινηματικές μετρήσεις, συμπεριλαμβανομένης της ταχύτητας και της ομαλότητας. Ωστόσο, δεν παρατηρούνται ουσιαστικές αλλαγές στα κλινικά αποτελέσματα όπως η λειτουργία του άνω άκρου (Bensmail, Robertson et al. 2010). Υπάρχει πιθανότητα η εξασθένηση και η ατροφία που προκαλούν οι ενέσεις να ακυρώσουν τα οφέλη της βελτιωμένης κίνησης ή να είναι απαραίτητη η έντονη ταυτόχρονη θεραπεία για τη λειτουργική βελτίωση (Canning 2009).

Η εμφάνιση μη φυσιολογικών κινητικών συνεργειών μετά από ΑΕΕ έχει τεκμηριωθεί διεξοδικά (Brunnstrom, 1970). Κατά την πράξη του αγγίγματος, ο ώμος πρέπει να υποστεί κάμψη ενώ ο αγκώνας υφίσταται επέκταση. Ωστόσο, σε ασθενείς με ΑΕΕ, οι εκούσιες προσπάθειες να φτάσουν προς τα εμπρός συνήθως οδηγούν σε απαγωγή του ώμου και κάμψη του αγκώνα. Αυτό προκαλείται από τον περιοριστικό αντίκτυπο των ανωμαλιών του φθίνοντος σήματος της κινητικής εντολής (Beer, Ellis et al., 2007). Οι άτυπες μυϊκές συνέργειες δεν συσχετίστηκαν με αδυναμία στους εγγύς μύες ή ανισορροπίες στη δύναμη μεταξύ των καμπτήρων και εκτεινόντων μυών του αγκώνα. Πρόσφατη έρευνα ανακάλυψε ότι η κοινή νευρική σύνδεση μεταξύ των μυών που εμπλέκονται στην προσέγγιση των κινήσεων, όπως ο πρόσθιος δελτοειδής και ο τρικέφαλος βραχιόνιος, εξασθενεί μετά από ένα ΑΕΕ. Αυτή η εξασθένηση πιθανότατα προκαλείται από μια διαταραχή στη μετάδοση πληροφοριών κατά μήκος της φλοιονωτιαίας οδού (Kisiel-Sajewicz, Fang et al. 2011). Η παρουσία αυτών των άτυπων μυϊκών συνεργειών έχει αποδειχθεί ότι δεν σχετίζεται με μυϊκή αδυναμία, καθυστερημένη μυϊκή ενεργοποίηση, υπερβολική ταυτόχρονη σύσπαση και σπαστικότητα. Αντίθετα, υποδηλώνει μείωση της ικανότητας δημιουργίας προτύπων μυϊκής ενεργοποίησης που ευθυγραμμίζονται με τις χωρικές και χρονικές απαιτήσεις του περιβάλλοντος (Canning, Ada et al. 2000). Μπορεί να είναι απαραίτητο να

χρησιμοποιηθούν τακτικές εκπαίδευσης που ενθαρρύνουν την κίνηση που είναι διαφορετική από τα μη φυσιολογικά κινητικά μοτίβα, προκειμένου να αποκατασταθούν πιο τυπικά μοτίβα κίνησης.

2.3. Λήθη

Μόλις αποκτηθεί μια κινητική δεξιότητα μέσω της εκπαίδευσης, αναμένεται να διατηρηθεί μόνιμα, ακόμη και σε περιόδους χωρίς εξάσκηση ή θεραπεία, παρόμοια με το πώς κανείς δεν ξεχνά ποτέ πώς να οδηγήσει ποδήλατο. Ωστόσο, οι αρουραίοι που είχαν τραυματισμό του κινητικού φλοιού παρουσιάζουν μείωση της απόδοσης κατά τη διάρκεια περιόδων χωρίς εξάσκηση, απαιτώντας επιπλέον εκπαίδευση για την αποκατάσταση της απόδοσης στα προ-προπονητικά επίπεδα (Whishaw, Alaverdashvili et al., 2008). Οι διακοπές στη διαδικασία αποκατάστασης έχουν παρόμοιο αποτέλεσμα στο να κάνουν τα άτομα που έχουν υποστεί ΑΕΕ να ξεχάσουν τις κινητικές ικανότητες των άνω άκρων τους. Αυτό έχει παρατηρηθεί σε μελέτες που διεξήχθησαν από τους Takahashi και Reinkensmeyer το 2003, καθώς και από τον Krakauer το 2006. Επομένως, οι νέες δεξιότητες, αν και μάλλον σταθερές σε υγιή άτομα, είναι πιο προσωρινές μετά από ένα ΑΕΕ.

Η απόκτηση δεξιοτήτων απαιτεί την παρουσία τουλάχιστον τριών διακριτών διαδικασιών που λαμβάνουν χώρα σε διάφορες χρονικές περιόδους (Huang, Haith et al., 2011). Η αρχική ανάπτυξη των ακριβών αντιστοιχίσεων αισθητηριακών-κινητικών εργασιών λαμβάνει χώρα μέσω της διαδικασίας προσαρμογής δοκιμής και σφάλματος κατά την εξάσκηση με ακριβή εντοπισμό σφαλμάτων. Η προσαρμογή είναι μια ταχεία διαδικασία μάθησης (Jiner and Smith 2008) που μειώνει γρήγορα τα σφάλματα κίνησης και συνήθως απαιτεί λίγες μόνο προσπάθειες (Gordon, Westling et al. 1993). Ωστόσο, είναι επιρρεπής στο να ξεχαστεί εύκολα (Benson, Anguera et al. 2011· Schweighofer, Lee et al. 2011). Η δεύτερη διαδικασία είναι η επανάληψη, η οποία τροποποιεί τις προκαταλήψεις κίνησης με βάση τα επαναλαμβανόμενα στοιχεία. Η επαναλαμβανόμενη κίνηση οδηγεί σε μια σταδιακή προσαρμογή των κατευθυντήριων προκαταλήψεων (Galea και Celnik, 2009). Μια εργασία μπορεί να επαναληφθεί με ή χωρίς τροποποίηση σε λάθη και δεν απαιτεί εντοπισμό σφαλμάτων. Η τρίτη διαδικασία είναι η ενίσχυση, στην οποία οι κινήσεις ανταμείβονται είτε εγγενώς είτε εξωτερικά. Αυτή η ανταμοιβή έχει ως αποτέλεσμα ταχύτερη επανεκμάθηση ή εξοικονόμηση

πόρων στις προσπάθειες που ακολουθούν (Haith, Huberdeau et al., 2015). Ενώ και οι τρεις διαδικασίες μπορεί να συμβαίνουν χωριστά, η έρευνα έχει δείξει ότι ο πιο αποτελεσματικός τρόπος μάθησης είναι ο συνδυασμός της αισθητηριοκινητικής προσαρμογής με την επανάληψη (Huang, Haith et al., 2011). Για παράδειγμα, για να πραγματοποιηθούν μακροχρόνιες και κατάλληλες βελτιώσεις στις δεξιότητες, είναι απαραίτητο να επαναληφθούν οι κατάλληλες αισθητηριοκινητικές χαρτογραφήσεις που έχουν γίνει βίωμα μέσω της προσαρμογής σε μια χρονική περίοδο (Bastian 2008). Μετά από ένα ΑΕΕ, η αδυναμία προσαρμογής στις αισθητηριακές και κινητικές λειτουργίες, καθώς και η απουσία ευκαιριών για εκτεταμένη εξάσκηση, μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια ή επιδείνωση των δεξιοτήτων που είχαν γίνει βίωμα προηγουμένως (Kitago, Ryan et al. 2013).

Έρευνα που διεξήχθη από πολλά εργαστήρια έχει δείξει ότι οι ασθενείς με ΑΕΕ αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην προσαρμογή των δυνατοτήτων τους, προσέγγισης και κατανόησης, ακόμη και μετά από σημαντική ποσότητα επαναλαμβανόμενων ασκήσεων με το άκρο που έχει υποστεί την βλάβη (Hermsdorfer, Hagl et al. 2003· Nowak, Hermsdorfer et al. 2003 Raghavan, Krakauer et al. 2006, Santello et al. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς μπορεί να έχουν δυσκολία να αντιληφθούν με ακρίβεια το λάθος χρησιμοποιώντας το μη λειτουργικό άκρο τους ή/και να προσαρμόσουν ανάλογα τις κινητικές τους ενέργειες. Η προσαρμογή απαιτεί συγκεκριμένες αισθητικά ερεθίσματα. Η κιναισθητική αίσθηση, που προέρχεται από τις μυϊκές δυνάμεις που χρησιμοποιούνται για την ανύψωση αντικειμένων, είναι ζωτικής σημασίας για τη δημιουργία δυνάμεων φορτίου στα άκρα των δακτύλων που είναι κατάλληλες για το βάρος του αντικειμένου (Johansson και Westling 1988). Η αίσθηση αφής, που παρέχεται από υποδοχείς αφής, είναι απαραίτητη για την παραγωγή δυνάμεων λαβής που είναι κατάλληλες για την υφή του αντικειμένου. Τα πιο λεία αντικείμενα απαιτούν υψηλότερες δυνάμεις πρόσφυσης (Johansson και Westling 1984). Επιπλέον, η οπτική είσοδος σχετικά με τα περιγράμματα του αντικειμένου καθορίζει το σχήμα του χεριού κατά τις κινήσεις προσέγγισης (Sakata, Taira et al. 1997; Santello and Soechting 1998; Marino, Stucchi et al. 2010). Σε πειράματα που περιλαμβάνουν κινήσεις προσέγγισης, τόσο η όραση όσο και η ιδιοδεκτικότητα συμβάλλουν στην αντίληψη της θέσης του άνω άκρου. Ωστόσο, εάν υπάρχει πρόβλημα με την ενσωμάτωση οπτικών και ιδιοδεκτικών σημάτων, μπορεί να οδηγήσει σε σφάλματα στον προγραμματισμό των κινήσεων. Αυτό το φαινόμενο, που παρατηρήθηκε σε μελέτες των Gordon, Forssberg

et al. (1991), Scheidt, Conditt et al. (2005) και Sarlegna, Przybyla et al. (2009), μπορεί να εξηγήσει γιατί τείνουμε να κλείνουμε τα μάτια μας όταν θέλουμε να ενισχύσουμε την αίσθηση της αφής μας. Επομένως, ενώ πολλά αισθητηριακά πλαίσια μπορεί να συνεργαστούν για να διατηρήσουν την απόδοση της εργασίας, μπορούν επίσης να συγκρουστούν και να εμποδίσουν την ανάπτυξη ακριβών αισθητηριοκινητικών συσχετισμών. Όταν υπάρχουν αισθητικά ελλείμματα μετά από ένα ΑΕΕ, είναι δυνατό ένα αισθητικό πλαίσιο να αντικαταστήσει ένα άλλο προκειμένου να βελτιωθεί η ακρίβεια των αισθητικοκινητικών χαρτών (Quaney, He et al. 2010). Η πλήρης κατανόηση της κατάλληλης χρήσης της υποκατάστασης της αισθητικότητας, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου και του τρόπου με τον οποίο θα πρέπει να χρησιμοποιείται, είναι ζωτικής σημασίας για τη διαμόρφωση αποτελεσματικών πρωτοκόλλων αποκατάστασης που στοχεύουν στην αποκατάσταση των κινητικών ικανοτήτων. Ακόμη και μικρά αισθητικά και/ή κινητικά νευρολογικά ελλείμματα μπορεί να εμποδίσουν την ικανότητα ανίχνευσης σφαλμάτων και να επηρεάσουν την προσαρμογή των κινήσεων και των δυνάμεων με το άνω άκρο που έχει υποστεί βλάβη από το ΑΕΕ (Raghavan, Krakauer et al. 2006; Raghavan, Santello et al. 2010). Επομένως, το αρχικό στάδιο για την αντιμετώπιση της επίκτητης μη ορθής χρήσης και της μνημονικής απώλειας των κινήσεων είναι η προώθηση της δημιουργίας αισθητικοκινητικών συνδέσεων ή προσαρμογής, οι οποίες μπορούν στη συνέχεια να αναπαραχθούν και να ενισχυθούν για να επιταχυνθεί η διαδικασία της εκ νέου μάθησης σε μελλοντικές περιπτώσεις.

2.4. Θεραπευτικές Θεωρήσεις

Ένας ουσιαστικός παράγοντας για τον καθορισμό της θεραπείας είναι η αρχική αξιολόγηση της συγκεκριμένης βλάβης(-ών) που επηρεάζει την τρέχουσα λειτουργική κατάσταση του ασθενούς. Σε σημαντική μυϊκή αδυναμία ή πληγία που οδηγεί σε αποφυγή χρήσης του άνω άκρου, μπορεί να είναι απαραίτητο να εξεταστούν θεραπείες που ενισχύουν την ικανότητα του εγκεφάλου να αλλάζει και να προσαρμόζεται ως απόκριση στη διέγερση. Εναλλακτικά, σε επικράτηση της σπαστικότητας, σπαστικής συν-σύσπασης και μη φυσιολογικών κινητικών συνεργιών που έχουν ως αποτέλεσμα την υιοθέτηση μη φυσιολογικών αντισταθμιστικών μηχανισμών για την ολοκλήρωση μιας εργασίας, ίσως αξίζει να εξεταστούν θεραπείες που ενισχύουν την ανασταλτική πλαστικότητα (Aluru, Lu et al. 2014). Δεδομένου ότι οι ασθενείς με πάρεση είναι

πιθανό να προχωρήσουν προς την ανάπτυξη σπαστικότητας, η παρέμβαση (-εις) θα πρέπει να προσαρμοστούν ανάλογα στο στάδιο της ανάρρωσης.

Επιπλέον, σε άτομα με μακροχρόνιες βλάβες από το εγκεφαλικό ΑΕΕ, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η αντιμετώπιση μιας βλάβης μπορεί να αποκαλύψει άλλες υποκείμενες βλάβες λόγω της συσσώρευσης βλαβών με την πάροδο του χρόνου. Η σπαστικότητα και η μυϊκή αδυναμία εμφανίζονται συχνά μαζί, για παράδειγμα. Κατά συνέπεια, η θεραπεία της σπαστικότητας μπορεί να αποκαλύψει προηγουμένως κρυφή αδυναμία που μπορεί να απαιτεί στοχευμένη αντιμετώπιση. Για βέλτιστα αποτελέσματα, θα μπορούσε να είναι απαραίτητο να αντιμετωπιστούν πολλαπλά θεμελιώδη ελλείμματα ταυτόχρονα και το σχέδιο θεραπείας μπορεί να απαιτεί προσαρμογή για κάθε συγκεκριμένο ασθενή.

2.5. Κλινικά Αποτελέσματα

Κοινά μέτρα αυτοαναφοράς που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της αδυναμίας στο άνω άκρο μετά από ΑΕΕ, όπως η κλίμακα National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) και η κλίμακα επιπτώσεων εγκεφαλικού επεισοδίου (mRS), προσφέρουν πληροφορίες για την έκταση της βλάβης, ειδικά σε άτομα με σοβαρά συμπτώματα. Ωστόσο, αυτά τα μέτρα στερούνται ευαισθησίας στην ανίχνευση ήπιας ή μέτριας αδυναμίας στο άνω άκρο μετά από ΑΕΕ (Bohannon 2004).

Η κλίμακα Fugl-Meyer προέρχεται από την εξέταση της προοδευτικής αποκατάστασης των κινητικών ικανοτήτων όπως παρατηρήθηκε από τους Twitchell (1951) και Brunnstrom (1966, 1970). Το αναφερθέν μέτρο χρησιμοποιείται εκτενώς για την ποσοτικοποίηση της ανάκτησης της κίνησης μετά από ΑΕΕ (van Wijck, Pandyan et al. 2001· Gladstone, Danells et al. 2002). Μελέτες έχουν δείξει ότι οι βαθμολογίες που προέκυψαν από αυτό το μέτρο σχετίζονται με το βαθμό βλάβης της φλοιονωτιαία οδού (Zhu, Lindenberg et al. 2010). Η λιγότερο ανιχνεύσιμη αλλαγή για τη συνιστώσα του άνω άκρου της κλίμακας Fugl-Meyer είναι περίπου το 8% της μέγιστης βαθμολογίας των 66, που ισοδυναμεί με 5,28 βαθμούς. Αυτό το εύρημα υποστηρίζει τη χρησιμότητα της κλίμακας σε κλινικά περιβάλλοντα, όπως αναφέρθηκε από τους Rabadi & Rabadi το 2006 και από τους Lin, Hsu et al. το 2009. Η κλίμακα Fugl-Meyer αναπτύχθηκε αρχικά με βάση την πεποίθηση ότι η ανάκτηση συμβαίνει σε ένα μοτίβο όπου οι εγγύς κινήσεις βελτιώνονται πριν από τις απομακρυσμένες κινήσεις

και όπου οι συνεργιστικές κινήσεις βελτιώνονται πριν από μεμονωμένες κινήσεις (Fugl-Meyer, Jaasko et al. 1975, Gladstone, Danells et al. 2002). Ωστόσο, αυτές οι υποθέσεις αμφισβητήθηκαν σε πρόσφατες μελέτες (Woodbury,VELOZO et al. 2007; Beebe and Lang 2008; Crow and Harmeling-van der Wel 2008). Επιπλέον, η κλίμακα Fugl-Meyer μπορεί να εμφανίζει άνω όριο κατά την αξιολόγηση των λεπτών κινητικών ικανοτήτων σε ασθενείς με μεγαλύτερα επίπεδα λειτουργικότητας (Thompson-Butel, Lin et al., 2014).

Η δύναμη λαβής είναι ένας πολύτιμος και αντικειμενικός τρόπος για να ποσοτικοποιηθεί η κινητική βλάβη, δηλαδή η ταχύτητα με την οποία αυξάνονται οι δυνάμεις λαβής (Renner, Bungert-Kahl et al., 2009). Ειδικές κινηματικές παράμετροι, όπως η ταχύτητα και το εύρος κίνησης μεμονωμένων αρθρώσεων, όπως μελετήθηκαν από τους Raghavan, Santello et al. (2010) και Aluru, Lu et al. (2014), θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως πολύτιμοι δείκτες της ικανότητας κίνησης λόγω της άμεσης, αντικειμενικής και αξιόπιστης φύσης τους. Η έρευνα έχει δείξει ότι το ενεργό εύρος κίνησης είναι ενδεικτικό της μελλοντικής λειτουργικής ικανότητας (Beebe and Lang, 2009). Ωστόσο, οι διαμήκεις εκτιμήσεις του ενεργού εύρους κίνησης μπορεί να μην παρουσιάζουν ένα γραμμικό μοτίβο βελτίωσης παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στην κλίμακα Fugl-Meyer, ιδιαίτερα όταν η σπαστικότητα και η σπαστική συν-σύσπαση γίνονται εμφανείς. Ως εκ τούτου, μπορεί να είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν πολλαπλοί τύποι μετρήσεων και να επανεξετάζεται τακτικά η κινητική βλάβη, προκειμένου να προσδιοριστεί η ανάγκη αλλαγής στρατηγικής για την αντιμετώπισή της. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε κλινικό πλαίσιο.

3. Βασικές αρχές της διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης (TMS) και της επαναλαμβανόμενης μαγνητικής διακρανιακής διέγερσης (rTMS)

Τις τελευταίες δεκαετίες, οι ερευνητές της νευροεπιστήμης έχουν κάνει χρήση τεχνολογικών βελτιώσεων στις μη επεμβατικές τεχνικές διέγερσης του εγκεφάλου στον άνθρωπο. Η διακρανιακή μαγνητική διέγερση (Transcranial magnetic stimulation - TMS) είναι μια τεχνική που περιλαμβάνει την παροχή ηλεκτρικών εισροών στον συνειδητό ανθρώπινο εγκέφαλο με την εφαρμογή μαγνητικών πεδίων μέσω του τριχωτού της κεφαλής. Τυπικά, η μονοπαλμική TMS, η οποία περιλαμβάνει TMS παλμού ζεύγους, χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση της λειτουργίας του εγκεφάλου. Από την άλλη πλευρά, η επαναλαμβανόμενη TMS (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation - rTMS) χρησιμοποιείται για να προκαλέσει μεταβολές στην εγκεφαλική δραστηριότητα που μπορεί να επιμείνουν πέρα από τη διάρκεια της διέγερσης. Η εφαρμογή TMS στον κινητικό φλοιό χωρίς λύση του δέρματος προκαλεί μια ξαφνική σύσπαση στον συγκεκριμένο μυ που στοχεύεται, η οποία μπορεί να ανιχνευθεί ως κινητικό προκλητικό δυναμικό (MEP) στην ηλεκτρομυογραφία. Το MEP χρησιμοποιείται συνήθως για την αξιολόγηση της διεγερσιμότητας της φλοιονωτιαίας οδού. Οι φυσιολογικοί μηχανισμοί που ευθύνονται για τις αλλαγές που προκαλούνται από την TMS και την rTMS δεν έχουν πλήρως κατανοηθεί. Η κύρια πηγή πληροφοριών εξακολουθεί να προέρχεται από μελέτες σε ζώα και *in vitro* έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε δείγμα υπόκαμπου. Ο στόχος αυτού του κεφαλαίου είναι να εξετάσει τις βασικές πτυχές της TMS προκειμένου να βελτιωθεί η κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών της.

3.1. Ζωικά μοντέλα

Τον 20ο αιώνα, τα πειράματα σε ζώα έδωσαν την αρχική απόδειξη της πρόσκρουσης ενός και μοναδικού ηλεκτρικού παλμού που χορηγήθηκε χρησιμοποιώντας έναν ανιχνευτή απευθείας τοποθετημένο στον φλοιό (Adrian, Moruzzi 1939). Κατά τη διάρκεια αυτών των δοκιμών, το κρανίο αφαιρέθηκε χειρουργικά για να εκτεθεί στη δοκιμή ο εγκέφαλος. Αυτή η πειραματική διάταξη, χρησιμοποιώντας εμφυτευμένα ηλεκτρόδια, διευκόλυνε τη σύλληψη ηλεκτρικών

εκκενώσεων που προέρχονται από υποφλοιώδεις ίνες και ίνες της πυραμιδικής αποκωδικοποίησης. Στη συνέχεια, οι Patton και Amassian έδειξαν ότι η ηλεκτρική διέγερση του κινητικού φλοιού προκάλεσε μια απόκριση στις πυραμιδικές ίνες με ένα χρονικό διάστημα που κυμαίνεται από 1 έως 2 χιλιοστά του δευτερολέπτου (Patton, Amassian 1954). Όταν η ένταση της διέγερσης έφτασε σε ένα ορισμένο επίπεδο, η ανοδική διέγερση προκάλεσε μια αρχική απόκριση στην πυραμιδική οδό. Καθώς η ένταση της διέγερσης αυξανόταν, επακόλουθες αποκρίσεις εμφανίστηκαν σε τακτά διαστήματα 1,5 ms. Εξετάστηκαν διάφορες ρυθμίσεις για να εξακριβωθούν οι πηγές αυτών των καθοδικών αποκρίσεων που προκαλούνται από ανοδική διέγερση. Το αρχικό ερέθισμα που παρατηρήθηκε δεν φάνηκε να επηρεάζεται από την ψύξη του φλοιού και παρέμεινε ακόμη και μετά την αφαίρεση της φαιάς ουσίας του φλοιού. Ωστόσο, τα ακόλουθα ερεθίσματα καταστέλλονταν με ψύξη του φλοιού και έπαψαν να υπάρχουν όταν αφαιρέθηκε η φαιά ουσία. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι η αρχική απόκριση προκλήθηκε από την άμεση διέγερση των αξόνων στην πυραμιδική οδό, που αναφέρεται ως το κύμα D. Οι επακόλουθες αποκρίσεις πιστεύεται ότι ήταν αποτέλεσμα της συναπτικής ενεργοποίησης των ίδιων νευρώνων της πυραμιδικής οδού, γνωστών ως κύματα I. Οι Kernell και Chien-Ping προσδιόρισαν με ακρίβεια τη σειρά στρατολόγησης των κατερχόμενων ερεθισμάτων στην πυραμιδική οδό μέσω ανοδικής διέγερσης. Βρήκαν ότι το κύμα D ήταν το πρώτο ερέθισμα που επιστρατεύτηκε, ακολουθούμενο από το κύμα I2 και το κύμα I3 μετά από 3 και 4,5 ms, αντίστοιχα (Kernell, Chien-Ping 1967). Παρόλα αυτά, ένα κύμα I1 προκλήθηκε αποκλειστικά με υψηλές εντάσεις διέγερσης, που εκδηλώθηκε 1,5 ms μετά το κύμα D. Επιπλέον, οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι το μέγεθος των κατερχόμενων ερεθισμάτων που δημιουργούνται στους πυραμιδικούς νευρώνες αυξήθηκε αναλογικά με τη δύναμη της διέγερσης που εφαρμόζεται στον κινητικό φλοιό.

3.2. Τα αρχικά πειράματα σε ανθρώπους

Το 1980, οι Merton και Morton πέτυχαν την ηλεκτρική διέγερση του κινητικού φλοιού σε ανθρώπους που δεν ήταν σε νάρκωση, εφαρμόζοντας διακρανιακή ηλεκτρική διέγερση (TES) μέσω του τριχωτού της κεφαλής (Merton, Morton 1980). Μια ηλεκτρική ώθηση χορηγήθηκε χρησιμοποιώντας δύο ηλεκτρόδια τοποθετημένα στο τριχωτό της κεφαλής. Το ένα ηλεκτρόδιο τοποθετήθηκε πάνω από την περιοχή του κινητικού τομέα του βραχίονα, ενώ το άλλο τοποθετήθηκε 4 cm πάνω από το πρώτο

ηλεκτρόδιο. Τα ηλεκτρόδια συνδέθηκαν με έναν πυκνωτή υψηλής χωρητικότητας (0,1 mF) που φορτίστηκε σε τάση 2000 V. Η TES προκάλεσε σύσπαση στους μύες του αντίθετου βραχίονα, με αποτέλεσμα τη δημιουργία MEP όπως παρατηρήθηκε χρησιμοποιώντας ηλεκτρομυογραφία. Παρόλα αυτά, η TES φαινόταν να προκαλεί δυσφορία και αγωνία. Πιστεύεται ότι μόνο ένα μέρος του ηλεκτρικού ρεύματος θα ταξίδευε μέσω του τριχωτού της κεφαλής και θα έφτανε στον φλοιό, ενώ το μεγαλύτερο μέρος του ρεύματος μεταξύ των δύο ηλεκτροδίων θα προκαλούσε συστολή των μυών του τριχωτού της κεφαλής και θα είχε ως αποτέλεσμα εντοπισμένο πόνο. Το 1985, ο Baker και οι συνεργάτες του πρότειναν την αντικατάσταση της TES με την TMS (Barker et al 1985). Η TMS χρησιμοποιεί ένα συρμάτινο πηνίο για να δημιουργήσει ένα μαγνητικό πεδίο με ισχύ πολλών Tesla. Το 1990, ο Tofts εισήγαγε ένα θεωρητικό πλαίσιο για την κατανόηση της εξάπλωσης των ρευμάτων που προκαλούνται από την TMS μέσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Tofts 1990). Πρότεινε ότι η ταχεία μετατόπιση του μαγνητικού πεδίου έχει ως αποτέλεσμα την επαγωγή κυκλικών ηλεκτρικών ρευμάτων. Τα ρεύματα κινούνται μέσα σε ένα επίπεδο που βρίσκεται σε ορθή γωνία με το μαγνητικό πεδίο. Το ρεύμα που δημιουργείται από την TMS σχηματίζει ένα δακτύλιο κυκλικού σχήματος κάτω από το πηνίο. Όταν το κυκλικό πηνίο τοποθετείται οριζόντια στο τριχωτό της κεφαλής, τα ηλεκτρικά ρεύματα ρέουν σε ένα επίπεδο που είναι παράλληλο τόσο με το πηνίο όσο και με το τριχωτό της κεφαλής. Το μαγνητικό πεδίο που δημιουργείται από την TMS μπορεί να εξασθενήσει από την παρουσία ιστών έξω από τον εγκέφαλο, όπως το τριχωτό της κεφαλής, τα οστά και οι μήνιγγες. Ωστόσο, εξακολουθεί να έχει την ικανότητα να δημιουργεί ένα ηλεκτρικό πεδίο που είναι αρκετά ισχυρό για να διεγείρει τους επιφανειακούς άξονες και να ενεργοποιεί δίκτυα στον φλοιό (Lefaucheur et al 2014). Λόγω της υψηλότερης αντίστασης της φαιάς ουσίας σε σύγκριση με τη λευκή ουσία, τα ερεθίσματα στις υποφλοιώδεις δομές είναι λιγότερο ισχυρά από ό,τι στα επιφανειακά στρώματα. Ως αποτέλεσμα, τα υποφλοιώδη συστήματα όπως τα βασικά γάγγλια και ο θάλαμος δεν ανταποκρίνονται στην TMS.

3.3. Διέγερση κινητικών νευρώνων της σπονδυλικής στήλης ως απόκριση στην TMS

Σύμφωνα με το μοντέλο Tofts (1990), το TMS διεγείρει ως επί το πλείστον νευρώνες που είναι οριζόντια προσανατολισμένοι σε ένα επίπεδο που είναι παράλληλο τόσο με το πηνίο όσο και με την επιφάνεια του εγκεφάλου. Παρόμοια με την TES, η TMS ενεργοποιεί τον κινητικό φλοιό και προκαλεί στα σήματα να οδηγούνται στην πυραμιδική οδό, η οποία συνδέεται με τους κινητικούς νευρώνες της σπονδυλικής στήλης. Αυτή η οδός είναι επίσης γνωστή ως φλοιονωτιαία οδός. Πρακτικά, το πλάτος κορυφής του MEP και το κινητικό κατώφλι (MT) είναι και τα δύο μέτρα που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της διεγερσιμότητας της φλοιονωτιαίας οδού. Το MT ορίζεται ως η ελάχιστη ένταση TMS που απαιτείται για την παραγωγή MEP τουλάχιστον 50 mV σε περίπου 50% από 5 έως 10 διαδοχικές δοκιμές (Borojerdi et al 2001). Μια μελέτη που διεξήχθη το 1987 αποκάλυψε ότι η αρχική κινητική μονάδα που ενεργοποιήθηκε κατά τη διάρκεια μιας ελάχιστης εκούσιας συστολής ήταν επίσης αυτή που ενεργοποιήθηκε από την TMS του κινητικού φλοιού. Η αλληλουχία ενεργοποίησης ήταν συνεπής μεταξύ της TMS και της εκούσιας συστολής (Hess et al 1987). Η διέγερση κινητικών μονάδων ακολουθεί μια συστηματική διαδικασία, ξεκινώντας από τη μικρότερη και προχωρώντας στη μεγαλύτερη, σύμφωνα με την αρχή του μεγέθους (Henneman, Mendell 1981).

3.4. Φυσιολογικές βάσεις των μέτρων TMS που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της διεγερσιμότητας του φλοιού

Φαρμακολογικές έρευνες που διεξήχθησαν με υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι μετρήσεις όπως το MT και το MEP που χρησιμοποιούνται για την ποσοτικοποίηση της κινητικής διεγερσιμότητας του φλοιού και του φλοιού της σπονδυλικής στήλης πιστεύεται ότι εξαρτώνται από διακριτούς φυσιολογικούς μηχανισμούς. Ως εκ τούτου, το MT επηρεάζεται από ουσίες που μπλοκάρουν τα κανάλια νατρίου, τα οποία είναι σημαντικά για τη ρύθμιση της διεγερσιμότητας των νευραξόνων του φλοιού και των συνδέσεών τους με τους φλοιονωτιαίους νευρώνες (Hodgkin, Huxley 1952). Επιπλέον, το MT επηρεάζεται από ουσίες που στοχεύουν ιοντοτροπικούς υποδοχείς γλουταμινικού μη-N-μεθυλ-D-ασπαρτικού (non-NMDA), όπως η κεταμίνη, που

παίζουν ρόλο στη γρήγορη διεγερτική επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων στον φλοιό (Douglas, Martin 1998). Σε αντίθεση με το γάμμα-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), η ντοπαμίνη, η νορεπινεφρίνη, η σεροτονίνη ή η ακετυλοχολίνη, άλλοι νευροδιαβιβαστές και νευρορρυθμιστικά συστήματα δεν επηρεάζουν την MT. Όσον αφορά τη MT, το MEP μπορεί να μειωθεί με φάρμακα που απενεργοποιούν τους διαύλους νατρίου, όπως τα πτητικά αναισθητικά (Schmid et al 1992). Η πτώση του MEP πιστεύεται ότι προκαλείται από τη χαμηλότερη διεγερσιμότητα των κυμάτων I λόγω της αδρανοποίησης των καναλιών νατρίου. Αυτό οδηγεί σε μείωση της πυροδότησης του δυναμικού δράσης, η οποία με τη σειρά της μειώνει την είσοδο ασβεστίου στο προσυναπτικό τερματικό και τελικά οδηγεί σε μείωση της συναπτικής μετάδοσης (Ziemann et al 1996). Επιπλέον, το πλάτος του MEP (Motor Evoked Potential) φάνηκε να κυμαίνεται μετά τη χορήγηση ρυθμιστών που επηρεάζουν την ανασταλτική και διεγερτική μετάδοση στα νευρωνικά δίκτυα. Για παράδειγμα, το MEP μειώνεται από ουσίες που ρυθμίζουν τους υποδοχείς GABA-A, ενώ ενισχύεται από αγωνιστές ντοπαμίνης και διαφορετικούς αγωνιστές νορεπινεφρίνης. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι αλλαγές στο πλάτος του MEP μπορούν να συμβούν ακόμη και όταν δεν υπάρχουν σημαντικές αλλαγές στο MT. Αυτή η παρατήρηση υποστηρίζει την ιδέα ότι υπάρχει μια βασική διάκριση στη φυσιολογία μεταξύ αυτών των δύο μετρήσεων (Ziemann 2004).

3.5. Φλοιικές κινητικές εκφορτίσεις

Το 1990, οι ερευνητές διεξήγαγαν άμεσες επισκληρίδιες καταγραφές σε συμμετέχοντες που βρισκόντουσαν ύπο αναισθησία για να εξετάσουν τις φλοιικές κινητικές εκφορτίσεις που προκαλούνται από την διακρανιακή ηλεκτρική διέγερση TES και την TMS στη φλοιονωτιαία οδό (Burke et al 1993). Το μοτίβο στρατολόγησης των φλοιονωτιαίων εκφορτίσεων που προκαλείται από την TES φαίνεται να αντικατοπτρίζει στενά το μοτίβο που προκαλείται στα ζώα από την ανοδική ηλεκτρική διέγερση του κινητικού φλοιού. Αυτό το μοτίβο περιλαμβάνει το κύμα D, ακολουθούμενο από τα όψιμα κύματα I και τελικά τα πρώιμα κύματα I. Αυτή η ανακάλυψη δείχνει ότι η TES διεγείρει επιλεκτικά τους νευρώνες του φλοιού σε ένα κάθετο επίπεδο προς την επιφάνεια του εγκεφάλου. Το Dwave, το οποίο προκαλείται από TES, πιστεύεται ότι συμβαίνει λόγω της διέγερσης των νευραξόνων της πυραμιδικής οδού στο σημείο εκκίνησής τους (Amassian et al 1987, Rothwell et al

1991). Σύμφωνα με το μοντέλο Tofts (1990), το μοτίβο των φλοιονωτιαίων εκφορτίσεων που στρατολογήθηκε στο μηχανίμα της TMS ήταν διαφορετικό από αυτό που προκλήθηκε από αυτό της TES, όπως επιβεβαιώθηκε από επισκληρίδιες καταγραφές. Καθώς η ένταση της TMS αυξανόταν, το κύμα I3 ενεργοποιήθηκε πρώτα, ακολουθούμενο από το κύμα I2 και τέλος το κύμα I1. Υψηλές εντάσεις TMS θα μπορούσαν να προκαλέσουν το κύμα D σε ορισμένους ασθενείς. Τα δεδομένα παρείχαν επιβεβαίωση ότι η TMS διεγείρει επιλεκτικά τους ενδονευρώνες του φλοιού που μεταδίδουν διεγερτικά σήματα σε πυραμιδικούς νευρώνες.

3.6. Μεταβλητότητα των αποκρίσεων που προκαλούνται από την TMS

Τα χαρακτηριστικά ενός ηλεκτρικού πεδίου που παράγεται στον εγκέφαλο μέσω της TMS επηρεάζονται από διάφορους φυσικούς και βιολογικούς παράγοντες. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν την κυματομορφή του μαγνητικού παλμού, το σχήμα και τον προσανατολισμό του πηνίου, την ένταση, τη συχνότητα και το μοτίβο της διέγερσης, τον προσανατολισμό των γραμμών ρεύματος που προκαλούνται στον εγκέφαλο και την παρουσία διεγέρσιμων νευρικών στοιχείων. Η TMS έχει την ικανότητα να χορηγεί είτε μονοφασικούς παλμούς είτε διφασικούς παλμούς. Οι μονοφασικοί μαγνητικοί παλμοί χρησιμοποιούνται συχνά για έρευνες μονήρους παλμού, αλλά οι διφασικές κυματομορφές των ερεθισμάτων είναι συνήθως απαραίτητες στην έρευνα rTMS λόγω των μειωμένων ενεργειακών απαιτήσεών τους (Sommer et al 2006). Για να συγκρίνουμε την επίδραση των μονοφασικών και διφασικών παλμών, μπορούμε να θεωρήσουμε τη δεύτερη και αποφασιστική φάση του διφασικού παλμού ισοδύναμη με τον πρώτο μονοφασικό παλμό (Lefaucheur et al 2014). Η αποτελεσματικότητα της διέγερσης φαίνεται να διαφέρει ανάλογα με τον προσανατολισμό των κυμάτων που δημιουργούνται στον κινητικό φλοιό (Kammer et al 2001). Έχει δημιουργηθεί ένα ευρύ φάσμα πηνίων με διαφορετικές γεωμετρίες και μεγέθη, συμπεριλαμβανομένου του κυκλικού πηνίου, του πηνίου οκτώ, του διπλού κώνου, του αερόψυκτου πηνίου και του πιο σύγχρονου πηνίου Hesed (Roth et al 2002), του πηνίου c-Core, και του κυκλικού πηνίου τύπου κορώνας (Lefaucheur et al 2014). Τα κυκλικά πηνία δημιουργούν κύματα που κατανέμονται εκτενώς κάτω από τις περιελίξεις και διεγείρουν τα εξωτερικά στρώματα του φλοιού. Συνιστάται να χρησιμοποιούνται κυκλικά πηνία για να διεγερθούν εκτεταμένες και επιφανειακές κινητικές περιοχές, συγκεκριμένα αυτές που σχετίζονται με τα άνω άκρα. Το πηνίο οκτώ προσφέρει στοχευμένη διέγερση συγκεντρώνοντας το μαγνητικό πεδίο στην

υψηλότερη έντασή του στο κέντρο (καυτό σημείο) όπου τέμνονται οι δύο δακτύλιοι, με αποτέλεσμα μια επακριβώς καθορισμένη περιοχή επίδρασης. Τα πηνία διπλού κώνου έχουν την ικανότητα το πεδίο τους να διεισδύει σε βαθιά φλοιώδη στρώματα. Αυτό το πηνίο προτείνεται κυρίως για τη διέγερση των κινητικών περιοχών στα κάτω άκρα, οι οποίες βρίσκονται βαθιά μέσα στη μεσοημισφαιρική σχισμή (Honey, Jalilous 2008). Ωστόσο, το πηνίο διπλού κώνου δεν μπορεί να εστιάσει. Η διέγερση του πρωτεύοντος κινητικού φλοιού (M1) με TMS χρησιμοποιώντας ένα πηνίο διπλού κώνου προκαλεί ταυτόχρονες αποκρίσεις τόσο στα άνω όσο και στα κάτω άκρα, καθώς και μια συστολή των μυών του προσώπου. Ο προσανατολισμός και η θέση του πηνίου πάνω από τους γύρους και τις αυλακώσεις του εγκεφάλου καθορίζουν την κατεύθυνση των γραμμών των κυμάτων. Τυπικά, η TMS χρησιμοποιείται για την ενεργοποίηση του M1 στην πλειονότητα των ερευνών. Όταν το πηνίο του σχήματος οκτώ είναι τοποθετημένο πάνω από το M1 σε παράλληλο προσανατολισμό προς την ενδιάμεση ημισφαιρική σχισμή, τα κύματα ρέουν προς την οπίσθια-πρόσθια κατεύθυνση. Αυτό το κύμα διεγείρει έμμεσα την πυραμιδική οδό διεγείροντας τους διεγερτικούς ενδονευρώνες. Ως εκ τούτου, τα κύματα που ρέουν προς το πίσω μέρος του εγκεφάλου πυροδοτούν ειδικά καθυστερημένες αποκρίσεις στη φλοιονωτιαία οδό. Παρόλα αυτά, όταν το πηνίο του σχήματος των οκτώ είναι τοποθετημένο σε ορθή γωνία με τη δια-ημισφαιρική σχισμή, είναι δυνατό να ανιχνευθεί ένα πρώιμο κύμα I και ακόμη και ένα κύμα D (Sakai et al 1997).

Πρόσφατα, μια τεχνική που ονομάζεται καθοδηγούμενη διέγερση του εγκεφάλου (NBS) έχει δημιουργηθεί για να ενισχύσει τη χρήση . Οι συσκευές NBS περιλαμβάνουν μια κάμερα υπέρυθρης ακτινοβολίας που ανιχνεύει ιχνηλάτες τοποθετημένους σε κεφάλι του ασθενούς. Το NBS χρησιμοποιεί δεδομένα μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου για να ανακατασκευάσει το κεφάλι του ατόμου σε τρισδιάστατη μορφή και να καταγράψει τη θέση του πηνίου. Ορισμένες τεχνολογίες έχουν την ικανότητα να ποσοτικοποιούν τόσο την ένταση όσο και τον προσανατολισμό του πεδίου που δημιουργείται στον εγκέφαλο από την TMS. Εκτός από την ενίσχυση της μέτρησης της TMS, το NBS παρέχει την ευκαιρία να διεγείρει αποτελεσματικά πολλές περιοχές του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένου του προκινητικού φλοιού, της παρεγκεφαλίδας, των αισθητικών και των γνωστικών περιοχών.

3.7. Μέθοδος ζεύγους παλμών TMS

Οι τεχνικές TMS έχουν αναπτυχθεί από τα τέλη του 20ου αιώνα. Η TMS ζευγους παλμών TMS περιλαμβάνει την παροχή δύο διαδοχικών παλμών μέσω του ίδιου πηνίου, με ένα μικρό διάστημα μεταξύ ερεθισμάτων (ISI) λίγων χιλιοστών του δευτερολέπτου ή ένα μεγάλο ISI που κυμαίνεται από δεκάδες έως εκατοντάδες χιλιοστά του δευτερολέπτου. Πρακτικά, και οι δύο παλμοί χορηγούνται στην ίδια θέση στο επικρατικό ημισφαίριο, στοχεύοντας συγκεκριμένα τον κινητικό φλοιό. Αυτή η τεχνική χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση των ανασταλτικών ή διεγερτικών δικτύων μέσα στον εγκεφαλικό φλοιό, με τα ειδικά χαρακτηριστικά της έντασης και του ISI να είναι κρίσιμοι παράγοντες (Valls-Sole et al 1992, Kujirai et al 1993, Tokimura et al 1996). Ωστόσο, η TMS με ζεύγη παλμών TMS είναι πιο αποτελεσματική στον εντοπισμό ανασταλτικών φλοιωδών δικτύων σε σύγκριση με τα διεγερτικά δίκτυα, τα οποία έχουν λάβει λιγότερη ερευνητική προσοχή. Επιπλέον, είναι δυνατή η χορήγηση δύο παλμών TMS σε κάθε ημισφαίριο του εγκεφάλου, στοχεύοντας ειδικά τον κινητικό φλοιό, προκειμένου να διερευνηθεί η δια-ημισφαιρική αναστολή. (Ferber et al 1992).

3.8. Η μέθοδος rTMS

Σε αντίθεση με τη μονοπαλμική TMS, η rTMS έχει την ικανότητα να μεταβάλλει και να ρυθμίζει τη δραστηριότητα του φλοιού πέρα από τη διάρκεια της διέγερσης, καθιστώντας την μια πιθανή θεραπευτική προσέγγιση για νευρολογικές και ψυχιατρικές παθήσεις. Οι υποκείμενοι φυσιολογικοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τις μετέπειτα επιπτώσεις της επαναλαμβανόμενης rTMS δεν έχουν ακόμη καθοριστεί οριστικά. Υπάρχουν πολλά επιχειρήματα που υποδηλώνουν ότι οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τις μετέπειτα επιπτώσεις της rTMS είναι παρόμοιοι με τις διαδικασίες μακροχρόνιας ενδυνάμωσης (LTP) και μακροχρόνιας αδράνειας (LTD) που παρατηρούνται στα ζώα.

3.9. Πιθανοί κυτταρικοί μηχανισμοί που προκαλούν LTP και LTD

Η LTP και η LTD είναι γενική ορολογία που περιγράφει διαρκείς αλλαγές στη συναπτική αποτελεσματικότητα που μπορεί να προκύψουν υπό πειραματικές συνθήκες μετά από σύντομες εκρήξεις διέγερσης υψηλής συχνότητας. Η LTP χαρακτηρίζεται από μια αύξηση της συναπτικής αποτελεσματικότητας, ενώ η LTD σημαίνει μείωση της συναπτικής αποτελεσματικότητας. Το 1973, οι Bliss και Gardner-Medwin πρότειναν αυτές τις αρχές. Διεξήγαγαν ένα πείραμα σε κονίκλους και απέδειξαν ότι η

παροχή παλμών διέγερσης υψηλής συχνότητας στους νευράξονες των πυραμιδικών κυττάρων στον ιππόκαμπο είχε ως αποτέλεσμα μια μακροχρόνια αύξηση στο εύρος των διεγερτικών μετασυναπτικών δυναμικών (Bliss, Gardner-Medwin 1973). Επομένως, όταν οι αδύναμες και ισχυρές εισροές ενεργοποιούνται ταυτόχρονα, η αλληλουχία των προ- και μετασυναπτικών αιχμών διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στον προσδιορισμό του εάν προκαλείται LTP ή LTD.

Διεγείροντας αρχικά τον προσυναπτικό νευρώνα και στη συνέχεια τον μετασυναπτικό νευρώνα μέσα σε ένα χρονικό πλαίσιο δεκάδων χιλιοστών του δευτερολέπτου, ενεργοποιείται η LTP. Αντίθετα, όταν η διέγερση συμβαίνει με την αντίθετη σειρά, από μετασυναπτική σε προσυναπτική (μετα-προ), δημιουργείται LTD. Δεν ανιχνεύθηκαν αλλαγές στη συναπτική ισχύ όταν το ISI ξεπέρασε τα 100 ms (Levy, Steward 1983). Ο τεράστιος όγκος της βιβλιογραφίας για αυτό το θέμα τονίζει ότι οι αλλαγές πλαστικότητας εξαρτώνται από τις συνάψεις και τα κυκλώματα στα οποία λειτουργούν. Πολλαπλές εκτιμήσεις υποδεικνύουν ότι η LTP μπορεί να προκληθεί από την ενεργοποίηση των υποδοχέων NMDA. Ο μετασυναπτικός υποδοχέας διαθέτει ένα εγγενές κανάλι κατιόντος που εμποδίζεται από ιόντα μαγνησίου (Mg^{2+}) όταν το κύτταρο βρίσκεται στην τυπική του κατάσταση ηρεμίας. Όταν ο συναπτικός νευρώνας φτάσει σε ένα ορισμένο επίπεδο αποπόλωσης, τα ιόντα Mg^{2+} αποβάλλονται για να ενεργοποιήσουν το κανάλι κατιόντων του υποδοχέα NMDA. Η εισροή ασβεστίου στα μετασυναπτικά κύτταρα ενεργοποιεί μια οδό σηματοδότησης που ανταποκρίνεται στο ασβέστιο (Ca^{2+}), η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί πολλούς στόχους που προκαλούν τροποποιήσεις τόσο στους προ- όσο και στους μετασυναπτικούς νευρώνες, καταλήγοντας τελικά σε ενισχυμένη συναπτική ισχύ. Ένα από τα αποτελέσματα είναι η αύξηση της ευαισθησίας του μετασυναπτικού νευρώνα στο GABA. Αυτό προκαλείται από έναν μηχανισμό που περιλαμβάνει υποδοχείς άλφα-αμινο-3-υδροξυλ-5-μεθυλ-4-ισοξαζολοπροπιονικού οξέος (AMPA) (Hoogendam et al 2010). Επιπλέον, έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε φέτες ιππόκαμπου έχουν δείξει ότι το μονοξείδιο του αζώτου (NO), ένας νευρωνικός αγγελιοφόρος που μπορεί να περάσει μέσα από τις κυτταρικές μεμβράνες, μπορεί να παίζει ρόλο στη συναπτική πλαστικότητα μέσα στον εγκέφαλο. Οι αναστολείς της συνθάσης NO (NOS) έχουν την ικανότητα να αποτρέπουν την έναρξη της LTP στον ιππόκαμπο και να εμποδίζουν τη LTD στην παρεγκεφαλίδα (Bohme et al 1991). Η συμβολή του NO στη συναπτική πλαστικότητα εξαρτάται από την ισχύ της τετανικής διέγερσης, η οποία μπορεί να μετρηθεί από την

ένταση, τη συχνότητα ή τη διάρκειά της. Επομένως, η LTP που προκαλείται από ήπια τετανική διέγερση θα παρεμποδιζόταν από αναστολείς της συνθάσης του NOS, ενώ η πιο έντονη τετανική διέγερση θα είχε ως αποτέλεσμα την ενίσχυση που δεν εξαρτάται από το NO (Malen, Chapman 1997). Επιπλέον, όταν το NO συνδυάζεται με διέγερση χαμηλής συχνότητας (0,25 Hz), οδηγεί σε LTD αντί για LTP (Zhuo et al 1994). Ο αντίκτυπος του NO στην πλαστικότητα, είτε με την ενίσχυση των οδών ενίσχυσης είτε με την καταστολή της LTD για την πρόκληση LTP, παραμένει αβέβαιος.

Όσον αφορά την LTD, η επαγωγή της έχει ως αποτέλεσμα την αντιστροφή των επιπτώσεων LTP ή η LTD παράγεται εκ νέου. Πολλαπλές ιδέες προτείνουν ότι η LTD προκαλείται επίσης από την ενεργοποίηση των υποδοχέων NMDA, η οποία στη συνέχεια οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης των ιόντων Ca^{2+} . Σε αντίθεση με την επαγωγή LTP, η οποία προκαλείται από σημαντική και ταχεία αύξηση της συγκέντρωσης ιόντων Ca^{2+} , η πρόκληση LTD συμβαίνει ως αποτέλεσμα μιας μικρής και σταδιακής αύξηση των επιπέδων Ca^{2+} . Σε εργαστηριακές συνθήκες, η LTD προκαλείται από διεγέρσεις χαμηλής συχνότητας που χορηγούνται για εκτεταμένες περιόδους (600-1000 παλμούς), ενώ η LTP εμφανίζεται μετά από σύντομες εκρήξεις διεγέρσεων υψηλής συχνότητας.

Οι αλλαγές στη συναπτική ισχύ που συμβαίνουν ως αποτέλεσμα της LTP ή της LTD τυπικά κατηγοριοποιούνται σε δύο διακριτές φάσεις:

- Η πρώτη LTP ή η LTD αναφέρεται σε μια σύντομη περίοδο όπου οι τροποποιήσεις επιμένουν για διάρκεια μόνο 30 έως 60 λεπτών.
- Υπάρχει μια παρατεταμένη περίοδος (γνωστή ως όψιμη μακροχρόνια ενίσχυση ή μακροχρόνια αδράνεια) κατά την οποία λαμβάνουν χώρα αλλαγές στη σύνθεση πρωτεϊνών (Hoogendam et al 2010).

3.10. Το πρωτόκολλο της rTMS

Οι μετέπειτα επιπτώσεις που προκαλούνται από την rTMS εξαρτώνται από τη συχνότητα και τη διάρκεια της περιόδου διέγερσης (Simonetta-Moreau 2014). Η διέγερση σε συχνότητες κάτω από 1 Hz έχει κατασταλτικό αντίκτυπο, ενώ η διέγερση σε συχνότητες άνω των 5 Hz έχει διεγερτική επίδραση στον εγκέφαλο. Η διάρκεια των μετέπειτα επιπτώσεων φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με τη διάρκεια της διέγερσης. Η

εκτεταμένη διέγερση έχει ως αποτέλεσμα παρατεταμένη διάρκεια μετέπειτα αποτελεσμάτων.

Οι διαδικασίες rTMS αποτελούνται από ξεχωριστά ερεθίσματα που είναι ομοιόμορφα τοποθετημένα με πανομοιότυπα ISI. Τυπικά, στην πλειονότητα των ερευνών χαμηλής συχνότητας rTMS, η συχνότητα διέγερσης ορίζεται στο 1 Hz. Ωστόσο, η ισχύς διέγερσης και ο αριθμός των παλμών μπορεί να διαφέρουν μεταξύ διαφορετικών ερευνών. Η χαμηλής συχνότητας rTMS στο 1 Hz είναι γνωστό ότι έχει ανασταλτικό αντίκτυπο. Ωστόσο, όταν εφαρμόζεται σε εντάσεις χαμηλότερες από το MT, η rTMS 1-Hz συχνά δεν προκαλεί αξιοσημείωτες αλλαγές στη διεγερσιμότητα του κινητικού νευρώνα. Αρκετές μελέτες υποδηλώνουν ότι η μεταβλητότητα σε απόκριση σε rTMS 1-Hz μπορεί να σχετίζεται με το επίπεδο διεγερσιμότητας στον κινητικό φλοιό του συγκεκριμένου μυός που εξετάζεται. Η 1-Hz rTMS αναστέλλει τα MEP αποκλειστικά όταν ο στοχευόμενος μυς βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας. Το μέγεθος της αδράνειας του MEP θα μπορούσε να ενισχυθεί όταν η 1-Hz rTMS προηγείται από ένα υποκατώφλι διέγερσης υψηλής συχνότητας, σε σύγκριση με την απουσία οποιουδήποτε ερεθίσματος προετοιμασίας. Η διάρκεια της καταστολής του φλοιού παρατείνεται για τουλάχιστον 60 λεπτά (Lyer et al 2003). Από την άλλη πλευρά, η υψηλής συχνότητας rTMS σε εύρος 5-25 Hz πιστεύεται ότι ενισχύει το επίπεδο δραστηριότητας στον εγκεφαλικό φλοιό. Οι Berardelli et al (1998), διαπίστωσαν ότι η εφαρμογή rTMS σε συχνότητα 5 Hz και ένταση προσαρμοσμένη στο 120% του MT είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση κατά 1 δευτερόλεπτο στα MEP του (Berardelli et al 1998). Ωστόσο, το χρονικό διάστημα που διαρκούν τα αποτελέσματα που προκαλούνται από την υψηλής συχνότητας rTMS μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την ένταση της διέγερσης, τον αριθμό των παλμών και τη συχνότητα της διέγερσης.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα αποτελέσματα της υψηλής συχνότητας rTMS μπορεί να διαρκέσουν έως και 90 λεπτά μετά τη διέγερση. Ωστόσο, οι συνέπειες που προκαλούνται από την υψηλής συχνότητας rTMS μπορούν να αντιμετωπιστούν λόγω του επιπέδου διέγερσης. Τα επίπεδα έντασης κάτω από το MT έχουν την τάση να μειώνουν τη διεγερσιμότητα του φλοιού, ενώ τα επίπεδα έντασης πάνω από το MT τείνουν να ενισχύουν τη διεγερσιμότητα του φλοιού (Modugno et al 2001). Όσον αφορά την rTMS, οι αλλαγές που προκαλούνται μετά από την υψηλής συχνότητας εξαρτώνται από το επίπεδο διεγερσιμότητας των κινητικών νευρώνων στον συγκεκριμένο μυ που στοχεύεται. Όταν τα άτομα συστέλλουν τον μυ-στόχο για λίγο

χωρίς να τον μετακινούν, η διευκόλυνση του MEP που προκαλείται από 5-Hz rTMS διαρκεί περισσότερο σε σύγκριση με όταν τα άτομα είναι σε ηρεμία (Samii et al 1996).

Εκτός από τα βασικά πρωτόκολλα rTMS, έχουν καθιερωθεί και νέα πρωτόκολλα. Η διέγερση έκρηξης θήτα (TBS) είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος, που χρησιμοποιείται σε μελέτες σε ζώα για την προώθηση της συναπτικής πλαστικότητας. Η TBS είναι δομημένη σύμφωνα με τον εγγενή θήτα ρυθμό του εγκεφάλου, δηλαδή το βασικό ρυθμό στον ιππόκαμπο. Η TBS αποτελείται από εκρήξεις διέγερσης υψηλής συχνότητας, όπως φαίνεται στην Εικόνα 7. Η ένταση ορίζεται χαμηλότερα από το MT, συχνά προσαρμόζεται στο 80% του. Τα ποικίλα μοτίβα TMS προκαλούν διακριτά αποτελέσματα στη διεγερσιμότητα του κινητικού φλοιού. Μια διαδικασία που ονομάζεται διαλείπουσα διέγερση έκρηξης θήτα (iTBS) χρησιμοποιείται για την προώθηση της διεγερσιμότητας στον κινητικό φλοιό. Αυτό περιλαμβάνει την εφαρμογή TBS για 2 δευτερόλεπτα και στη συνέχεια επανάληψη της κάθε 10 δευτερόλεπτα (Simonetta-Moreau 2014, Huang et al 2005, Di Lazzaro et al 2010). Η εφαρμογή μιας διαδικασίας συνεχούς διέγερσης θήτα (cTBS) περιλαμβάνει την επανάληψη της διέγερσης θήτα για 40 δευτερόλεπτα χωρίς διακοπές, με αποτέλεσμα μια αξιόπιστη μείωση του MEP. Η διάρκεια των μεταγενέστερων επιπτώσεων της TBS εξαρτάται από το επίπεδο διέγερσης. Όταν η iTBS εφαρμόζεται για διάρκεια 190 δευτερολέπτων, οδηγεί σε αύξηση του MEP (Motor Evoked Potential) που διαρκεί τουλάχιστον 15 λεπτά. Από την άλλη πλευρά, όταν η cTBS εφαρμόζεται για 40 δευτερόλεπτα, μειώνει το MEP για περίπου 60 λεπτά. Η TBS πιστεύεται ότι δημιουργεί έναν συνδυασμό διεγερτικών και ανασταλτικών επιδράσεων, με τις διεγερτικές να αυξάνεται ταχύτερα από τις (Huang et al 2005). Στην iTBS έχουμε ταχεία ανάπτυξη διέγερσης ενώ στην cTBS, παρά την αρχική διέγερση, επικρατεί η αναστολή τελικά. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα των πρωτοκόλλων TBS φαίνεται να είναι πιο αξιόπιστα σε σύγκριση με τα βασικά πρωτόκολλα rTMS. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στο γεγονός ότι στις έρευνες TBS, η ένταση της διέγερσης και ο αριθμός των χορηγούμενων παλμών είναι περίπου τα ίδια, κάτι που δεν συμβαίνει στα απλά πρωτόκολλα rTMS (Hoogendam et al 2010).

Η τεχνική τελικής TMS που συζητείται σε αυτό το κεφάλαιο αναφέρεται ως ζευγαρωμένη συνειρμική διέγερση (PAS), η οποία αναπτύχθηκε για πρώτη φορά από τον Stefan το έτος 2000. Οι τεχνικές PAS περιλαμβάνουν την επαναλαμβανόμενη διέγερση των σωματοαισθητικών προσαγωγών μαζί με TMS που εφαρμόζεται στον

κινητικό φλοιό στην αντίθετη πλευρά του σώματος (Simonetta-Moreau 2014). Η PAS προέρχεται από ζωικά μοντέλα LTP ή τη θεωρία Hebbian. Αυτή η ιδέα υποδηλώνει ότι εισροές από διαφορετικές πηγές, όπως τοπικές ενδοφλοιώδεις ίνες και φλοιοφλοιώδεις ή θαλαμοφλοιώδεις προσαγωγοί, μπορούν να συνδυαστούν για να τροποποιήσουν τα μοτίβα της αναπαράστασης του φλοιού σε μια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου (Stefan et al 2000). Η επαγωγή της LTP και της LTD εξαρτάται από τη χρονική αλληλουχία των προσυναπτικών και μετασυναπτικών αιχμών. Αυτό συμβαίνει όταν τόσο οι αδύναμες όσο και οι ισχυρές οδοί ενεργοποιούνται ταυτόχρονα (Levy, Steward 1983). Οι επιδράσεις που προκαλούνται από την PAS στους ανθρώπους εξαρτώνται από το μεσοδιεγερσιμο διάστημα (ISI) μεταξύ της ηλεκτρικής διέγερσης των περιφερικών νευρών και της ενεργοποίησης του εγκεφάλου. Εάν το ISI είναι μικρότερο από την καθυστέρηση του προσαγωγού, που είναι ο χρόνος που χρειάζεται για να φτάσουν οι περιφερειακές πληροφορίες προσαγωγών στον εγκέφαλο, τότε η PAS μειώνει τη διεγερσιμότητα στον κινητικό φλοιό. Από την άλλη πλευρά, εάν το ISI είναι μεγαλύτερο από το χρόνο που χρειάζεται για να φτάσουν οι αισθητικές πληροφορίες στον εγκέφαλο (καθυστέρηση προσαγωγών), η PAS θα ενίσχυε το επίπεδο δραστηριότητας στον φλοιό (Wolters et al 2003). Οι φαρμακολογικές έρευνες δείχνουν ότι οι μετέπειτα επιπτώσεις του PAS επηρεάζονται από μονοπάτια που εξαρτώνται από τους υποδοχείς NMDA και GABA-B. Επιπλέον, η ντοπαμίνη μπορεί δυνητικά να συμβάλει στην πρόκληση μετέπειτα επιπτώσεων της ενίσχυσης μετά την PAS (Hoogendam et al 2010).

4. Συνδυασμός εργοθεραπείας και rTMS

Περίπου το 55-75% των ατόμων που έχουν υποστεί ΑΕΕ εμφανίζουν μυϊκή αδυναμία μερική ή πλήρη στο άνω άκρο, μια κατάσταση γνωστή ως πάρεση ή πληγία άνω άκρου αντίστοιχα. Αυτή η κατάσταση επηρεάζει σημαντικά τόσο την ικανότητα του ασθενούς να εκτελεί καθημερινές δραστηριότητες, όσο και τη συνολική ποιότητα ζωής του (Nichols-Larsen et al., 2005; Wolf et al., 2006). Ο Duncan et al., (1992) παρατήρησαν ότι ενώ επιτεύχθηκε σημαντική βελτίωση στην κινητική λειτουργία μέσα σε ένα μήνα μετά από ΑΕΕ, η περαιτέρω πρόοδος συνεχίστηκε με μειωμένη ταχύτητα μέχρι τον έκτο μήνα.

Πρόσφατα, η rTMS έχει αποκτήσει ενδιαφέρον ως θεραπευτική μέθοδος για τις συνέπειες του ΑΕΕ. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι διάφορες συχνότητες διέγερσης έχουν διακριτές επιπτώσεις στις δραστηριότητες του εγκεφαλικού φλοιού, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Η διέγερση με συχνότητες υψηλότερες από 5 Hz ενισχύει τη διεγερσιμότητα των τοπικών νευρώνων, ενώ η διέγερση με συχνότητες χαμηλότερες από 1 Hz έχει ανασταλτικά αποτελέσματα (Lefaucheur, 2006; Butler & Wolf, 2007). Η χαμηλής συχνότητας rTMS χρησιμοποιείται για την ενίσχυση της διεγερσιμότητας στο ίδιο ημισφαίριο με την βλάβη του ΑΕΕ στοχεύοντας την αποκατάσταση της διαταραγμένης διαημισφαιρικής ισορροπίας. Αυτή η διέγερση παρέχει ταυτόχρονα ανασταλτικά αποτελέσματα στο αντίθετο ημισφαίριο της βλάβης από το ΑΕΕ. Μετα-αναλύσεις που εξετάζουν τα αποτελέσματα της rTMS σε ασθενείς με ΑΕΕ έχουν βρει ότι η χαμηλής συχνότητας rTMS προτείνεται για ασθενείς στη χρόνια φάση του ΑΕΕ (περισσότερο από 6 μήνες μετά το εγκεφαλικό). Αυτή η θεραπεία έχει δείξει μεγάλη πιθανότητα σημαντικής βελτίωσης της λειτουργίας του άνω άκρου σε αυτούς τους ασθενείς (Hsu et al., 2012; Le et al., 2014).

Ο θεραπευτικός συνδυασμός εργοθεραπείας και rTMS αναφέρεται πως έχει θετικά αποτελέσματα στον ασθενή. Συγκεκριμένα, μια ερευνητική ομάδα διεξήγαγε μια μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκε ένα πρωτόκολλο θεραπείας 15 ημερών που περιελάμβανε χαμηλής συχνότητας rTMS και ένα εξατομικευμένο πρόγραμμα αποκατάστασης για ασθενείς που είχαν πάρεση άνω άκρου μετά από ΑΕΕ. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν αξιοσημείωτη βελτίωση στην πάρεση του άνω άκρου αυτών των ασθενών (Kakuda et al., 2011, 2012, 2016). Επιπλέον, εξετάστηκε ο αντίκτυπος του θεραπευτικού σχήματος στην εγκεφαλική δραστηριότητα

και βρέθηκε μια αξιοσημείωτη αύξηση στις ακολουθίες της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) του εγκεφάλου, υποδηλώνοντας αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα στο ημισφαίριο που επηρεάστηκε από το ΑΕΕ (Yamada et al., 2013). Οι Urushidani et al (2018), διεξήγαγαν μια έρευνα σε έναν ασθενή με υποξύ ΑΕΕ (υποφλοιώδες εγκεφαλικό έμφραγμα) και πάρεση του άνω άκρου χρησιμοποιώντας fNIRS (Functional Near Infrared Spectroscopy) κατά την κίνηση των δακτύλων αφού ο ασθενής είχε υποβληθεί σε θεραπεία χαμηλής συχνότητας rTMS και Εργοθεραπεία σε ένα πρόγραμμα 15 ημερών. Συνεπώς, παρατηρήθηκαν οι αλλαγές στην εγκεφαλική δραστηριότητα πριν και μετά τη θεραπεία.

Οι Wataru et al (2009) εφαρμόζοντας ένα πρωτόκολλο έξι ημερών συνδυάζοντας rTMS και Εργοθεραπεία βρήκαν βελτίωση στις κλίμακες (FMA), Wolf Motor Function Test (WMFT) & Ten – Second Test μετά από τέσσερις εβδομάδες. Ωστόσο, αναφέρουν πως χρειάζεται μεγαλύτερο δείγμα ούτως ώστε να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα. Αργότερα χρονικά, το 2023 οι Tishifumi et al (2023), διεξήγαγαν μία αφηγηματική ανασκόπηση η οποία αναφέρει πως ο συνδυασμός rTMS και εντατικού προγράμματος αποκατάστασης μεγιστοποιεί την αποκατάσταση του άνω άκρου. Αυτή η έρευνά είχε δείγματα 1.254 ασθενών.

Στον πίνακα 1 απεικονίζονται οι άνω μελέτες και η αποτελεσματικότητα της παρέμβασης.

Μελετητές	Έτος	Διάγνωση	Πρωτόκολλο	Αποτέλεσμα
Kakuda et al.	2011,2012,2016	Ημιπάρεση ΑΑ	Low – Frequency rTMS + one to one OT treatment/ self - treatment	Μείωση MAS score/ βελτίωση FMA + μείωση χρόνου διεξαγωγής του WMFT
Yamada et al	2013	Ημιπάρεση ΑΑ	15 days OT + Lf rTMS – 12 sessions/40 min.	Αύξηση νευρωνικής δραστηριότητας στην fMRI
Urushidani et al	2018	υποφλοιώδεις εγκεφαλικό έμφραγμα και ημιπάρεση του άνω άκρου	15 days Lf – rTMS & OT/60 min.	Βελτίωση BA4, BA6
Wataru et al	2009	Ημιπάρεση ΑΑ	6 ημερών, Low – frequency rTMS + εντατική Ε/Θ	Βελτίωση FMA, WMFT, and Ten-Second Test
Tishifumi et al	2023	Μικτοί τύποι	NEURO	Βελτίωση FMA score μόνο σε όσους είχαν πριν τη θεραπεία μέσους όρους στο FMA

Πίνακας 1. Μελέτες θεραπευτικού συνδυασμού rTMS & Εργοθεραπείας

Συντομογραφίες:

ΑΑ – Άνω Άκρο, **ΟΤ** – Εργοθεραπεία,

MAS - Modified Ashworth Scale,

FMA - Fugl-Meyer Assessment,

WMFT - Wolf Motor Function Test,

fMRI - Functional magnetic resonance imaging,

NEURO -- NovEl intervention Using Repetitive TMS and intensive Occupational therapy,

BA4 – Πρωτοταγής κινητικός φλοιός, **BA6** – Προκινητικός φλοιός

4.1. Ενδοκράνια αιμορραγία

Οι ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (ICH) τυπικά παρουσιάζουν πιο σοβαρά συμπτώματα σε σύγκριση με εκείνους με το ισχαιμικό ΑΕΕ κατά την κλινική παρουσίαση του. Η ICH συνδέεται με σημαντικά ποσοστά θνησιμότητας, ιδιαίτερα

εντός των πρώτων τριών μηνών μετά την εκδήλωση της (Andersen et al 2009). Επιπλέον, υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον βαθμό των κινητικών και αισθητικών ελλειμμάτων που προκαλεί και στην απαιτούμενη διάρκεια αποκατάστασης τους, διακρίνοντας τις περιπτώσεις ισχαιμικού και αιμορραγικού ΑΕΕ (Steinke et al 1992). Η αποκατάσταση του ΑΕΕ εστιάζει πρωτίστως στην αντιμετώπιση της μυϊκής αδυναμίας, ανάλογα του μεγέθους και της θέσης της εγκεφαλικής βλάβης (Edwardson et al 2017).

Η νευροαποκατάσταση χρησιμοποιεί την παρέμβαση Neuro ως μία από τις στρατηγικές της. Το πρόγραμμα συνδυασμού της rTMS με την Εργοθεραπεία (NEURO - Neuro intervention Using Repetitive TMS and intensive Occupational therapy) είναι μια πρόσθετη θεραπεία για την κινητική αποκατάσταση μετά το ΑΕΕ. Βοηθά στη ρύθμιση της ανισορροπίας της λειτουργίας των δύο ημισφαιρίων που προκαλείται μετά το ΑΕΕ (Ueda et al 2019, Yuan et al 2020, Ueda et al 2020). Το NEURO χρησιμοποιεί rTMS) για να ρυθμίσει το επίπεδο δραστηριότητας στον κινητικό φλοιό. Ο στόχος του είναι να αυξήσει την κινητικότητα στους παρετικούς μύες του άνω άκρου και να ενθαρρύνει ενεργές δραστηριότητες για τους (Kakuda et al 2016). Η τυπική συχνότητα rTMS των 10 Hz διεγείρει την ενεργοποίηση του εγκεφάλου, ενώ μια συχνότητα 1 Hz την αναστέλλει. Η ισχύς της διέγερσης κυμαίνεται από 1,5 έως 2,0 Tesla, ενώ το βάθος διέγερσης κυμαίνεται από 1,5 έως 3,0 cm (Rossi et al 2009). Προκειμένου να μειωθεί η υπερβολική δραστηριότητα του αντίθετου από τη βλάβη, φυσιολογικού, κινητικού φλοιού που υπάρχει σε περιπτώσεις ήπιας έως μέτριας πάρεσης του άνω άκρου κατά την χρόνια φάση του ΑΕΕ, χρησιμοποιείται χαμηλής συχνότητας rTMS στον μη επηρεασμένο κινητικό φλοιό. Επιπλέον, η rTMS υψηλής συχνότητας εφαρμόζεται στον κινητικό φλοιό στο ημισφαίριο της βλάβης για τη βελτίωση της κινητικής λειτουργίας κατά την πρόωμη φάση. Η κινησιοθεραπεία με τη μορφή εντατικής άσκησης έχει αποδειχθεί ότι βοηθάει σε περιπτώσεις πληγίας άνω άκρου στη χρόνια φάση (Edwardson et al 2017). Ωστόσο, μια προηγούμενη μελέτη υποδηλώνει ότι η χρήση χαμηλής συχνότητας rTMS τόσο πριν όσο και μετά την θεραπεία έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη βελτίωση της λειτουργίας των άνω άκρων σε σύγκριση με την κινησιοθεραπεία.

Το κλινικό ερώτημα είναι εάν το NEURO έχει διακριτές επιδράσεις σε περιπτώσεις αιμορραγικού και ισχαιμικού ΑΕΕ. Οι γιατροί θα πρέπει ιδανικά να παρέχουν στους ασθενείς πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα του

NEURO στη θεραπεία της κινητικής παράλυσης που προκύπτει από τα ΑΕΕ. Στην περίπτωση ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία NEURO, οι οποίοι βρίσκονται συνήθως στη χρόνια φάση του ΑΕΕ, η συγκεκριμένη αιτία της μυϊκής αδυναμίας, είτε πρόκειται για αιμορραγικό είτε για ισχαιμικό ΑΕΕ, δεν αποτελεί σημαντική ανησυχία. Η αποτελεσματικότητα του προγράμματος NEURO έχει επικυρωθεί από πολλαπλές τυχαιοποιημένες ερευνητικές μελέτες (Urushidani et al 2017, Abo et al 2014) και πολλοί ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με NEURO μέχρι στιγμής. Ωστόσο, δεν έχει γίνει εκτεταμένη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων σε ασθενείς με αιμορραγικό ΑΕΕ.

Μέσω της ανάλυσης των μελετών για το πρόγραμμα NEURO, οι Tatsuno et al (2021) επαλήθευσαν ότι η κινητικότητα του άνω άκρου ασθενών με ΑΕΕ παρουσίασε σημαντική βελτίωση με τη χρήση του NEURO. Το αποτέλεσμα ήταν σύμφωνο με τα ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας (Kakuda et al 2016, Urushidani et al 2017, Abo et al 2014). Επιπλέον, σημαντικό εύρημα αυτής της μελέτης ήταν ότι δεν υπήρχε ευδιάκριτη διαφοροποίηση στα αποτελέσματα της θεραπείας NEURO με βάση τον τύπο του εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα ευρήματα δείχνουν ότι το NEURO μπορεί εξίσου να ενισχύσει τη αποκατάσταση της μυϊκής αδυναμίας των μυών του άνω άκρου σε ασθενείς με τόσο με ισχαιμικό όσο και αιμορραγικό ΑΕΕ.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με NEURO, ο ασθενής συμμετέχει στην διαδικασία με εκούσιες κινήσεις του άνω άκρου υπό την καθοδήγηση ενός εργοθεραπευτή μετά από μια συνεδρία rTMS. Είναι σημαντικό ότι με τη θεραπείας NEURO μετά τη ρύθμιση της διεγερσιμότητας του κινητικού φλοιού με τη χρήση rTMS ο ασθενής εμπλέκεται ενεργά και κινητοποιεί το άνω άκρο του. Η χρήση χαμηλής συχνότητας rTMS στο φυσιολογικό ημισφαίριο όπως είπαμε ρυθμίζει την διημισφαιρική ανισορροπία με αποτέλεσμα αύξηση της κινητικότητας στο παρετικό άκρο. Αυτό σε συνδυασμό με την εργοθεραπεία ενισχύει το αποτέλεσμα την αποκατάσταση στο άνω άκρο, οδηγώντας σε βελτίωση της κλίμακας FMA.

Συνήθως η έκταση της βλάβης που προκαλείται από ένα αιμορραγικό ΑΕΕ είναι μεγαλύτερη από αυτή των ισχαιμικών. Οι Edwardson et al. (2017) διαπίστωσαν ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ΑΕΕ (αιμορραγικά και ισχαιμικά) αφορούν την υποφλοιώδη μοίρα του εγκεφάλου. Η εντόπιση της βλάβης και η βαρύτητα του ΑΕΕ αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες της αποκατάσταση του κινητικού ελλείμματος,

ωστόσο, οι νευρολογικοί παράγοντες τόσο σε ασθενείς που βρίσκονται σε οξύ στάδιο, όσο και σε ασθενείς με χρόνιο ΑΕΕ δεν διαφέρουν.

4.2. Η χρήση λειτουργικής φασματοσκοπίας με υπέρυθρη ακτινοβολία

Η λειτουργική φασματοσκοπία με υπέρυθρη ακτινοβολία (fNIRS) έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στις έρευνες νευροαποκατάστασης, ιδιαίτερα σε αυτές που επικεντρώνονται στο ΑΕΕ (Miyai et al 2001). Η fNIRS μετρά μη επεμβατικά τις αλλαγές στη ροή του αίματος στους ιστούς, ειδικά στα μικρά αιμοφόρα αγγεία στον φλοιό. Αυτό το επιτυγχάνει ανιχνεύοντας τα φάσματα απορρόφησης της αιμοσφαιρίνης χρησιμοποιώντας ανιχνευτές υπέρυθρου φωτός. Ως αποτέλεσμα, μπορεί να αξιολογήσει τις περιφερειακές αλλαγές στη ροή του αίματος που συμβαίνουν κατά την ενεργοποίηση του εγκεφαλικού φλοιού. Η fNIRS, μπορεί συνεπώς να χρησιμοποιηθεί ως μέσο για την αξιολόγηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας του φλοιού. Τα ευρήματα που προκύπτουν από την fNIRS είναι συγκρίσιμα με αυτά που λαμβάνονται με την fMRI (Miyai et al 2001). Επί του παρόντος, δεν υπάρχει συμφωνία μεταξύ των ειδικών σχετικά με τις αλλαγές στα πρότυπα ενεργοποίησης του εγκεφάλου σε σχέση με την αποκατάσταση της λειτουργίας του άνω άκρου.

Η μελέτη των Urushidani et al (2018) είχε ως στόχο να προσδιορίσει την εξέλιξη της ανισορροπίας που προκαλείται μεταξύ των δύο ημισφαιρίων μετά το ΑΕΕ και να εξεταστεί η επίδραση της θεραπείας με χαμηλή συχνότητα rTMS και εργοθεραπείας, όπως μετράται με fNIRS. Προκειμένου να επιτευχθεί αυτός ο στόχος, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα fNIRS για την αξιολόγηση της μεσοημισφαιρικής ανισορροπίας (Interhemispheric Imbalance - IHI) σε έναν ασθενή που μόλις είχε υποστεί ΑΕΕ και εμφάνιζε αδυναμία στο άνω άκρο. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε ασφαλή συνδυασμένη θεραπεία χαμηλής συχνότητας rTMS και εργοθεραπείας τέσσερις μήνες μετά την έναρξη του ΑΕΕ. Αυτή η θεραπεία βασίστηκε στην παρατήρηση ότι η ενεργοποίηση του φλοιού είχε αλλάξει στο φυσιολογικό ημισφαίριο, όπως επιβεβαιώθηκε από την fNIRS. Η θεραπεία 15 ημερών χαμηλής συχνότητας rTMS και εργοθεραπείας οδήγησε σε βελτιωμένη κινητική λειτουργία του παρετικού άκρου και προώθησε μια αλλαγή στην ενεργοποίηση του εγκεφάλου προς το ημισφαίριο που επηρεάστηκε από το ΑΕΕ.

Η ευεργετική επίδραση της rTMS στην αποκατάσταση της λειτουργικής κινητικής δραστηριότητας μετά από ένα ΑΕΕ έχει επιβεβαιωθεί (Lefaucheur et al 2014, Abo et al 2014). Ωστόσο, η συζήτηση σχετικά με τον βέλτιστο χρόνο και το πρωτόκολλο εφαρμογής χαμηλής συχνότητας rTMS για ασθενείς με υποξύ εγκεφαλικό επεισόδιο παραμένει σε εξέλιξη.. Σε χρόνιο ΑΕΕ η συνδυασμένη θεραπεία rTMS και εργοθεραπείας ενίσχυσε σημαντικά την κινητική λειτουργία του προσβεβλημένου άνω άκρου σε μια μελέτη από τους Abo et al. (Abo et al 2014). Ωστόσο, στην περίπτωση του οξέος ΑΕΕ, οι Sasaki et al. (2013) διαπίστωσαν ότι η υψηλής συχνότητας rTMS στο προσβεβλημένο ημισφαίριο ήταν πιο αποτελεσματική από την χαμηλής συχνότητας στο φυσιολογικό ημισφαίριο.

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη ασθενών-μαρτύρων, οι Hosomi et al. (2016) διερεύνησαν τα θεραπευτικά αποτελέσματα της υψηλής συχνότητας rTMS στην κινητική απόδοση του άνω άκρου σε ασθενείς με υποξύ ΑΕΕ. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε αυτούς που έλαβαν πραγματική θεραπεία και σε αυτούς που έλαβαν εικονική θεραπεία. Διαπίστωσαν ότι υπήρξε σημαντική βελτίωση στη βαθμολογία του άνω άκρου στην κλίμακα Brunnstrom και στην NIHSS στους ασθενείς που έλαβαν την κανονική θεραπεία σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν την εικονική..

Παρόμοια έρευνα πραγματοποιήθηκε από τους Tamashiro et al (2018). Τα ευρήματα αυτής της μελέτης έδειξαν παίζει σημαντικό ρόλο και αν έχει προσβληθεί το κυρίαρχο ημισφαίριο ή όχι. Οι ασθενείς με βλάβη στο μη κυρίαρχο ημισφαίριο είχαν μεγαλύτερη κινητική ανάκαμψη μετά από θεραπεία με χαμηλής συχνότητας rTMS και εργοθεραπεία. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η χρήση χαμηλής συχνότητας rTMS και εργοθεραπείας μπορεί δυνητικά να προβλέψει την ανάκαμψη της κινητικής λειτουργίας αξιολογώντας την ασυμμετρία στην διέγερση των δύο ημισφαιρίων μετά το ΑΕΕ με τη χρήση της fNIRS.

Προηγούμενη έρευνα έχει δείξει ότι η χρήση της χαμηλής συχνότητας rTMS ή της εργοθεραπείας) σε άτομα που έχουν υποστεί ΑΕΕ και έχουν μυϊκή αδυναμία στο άνω άκρο οδηγεί σε βελτίωση της αναδιάρθρωσης της εγκεφαλικής δραστηριότητας, με αποτέλεσμα βελτιωμένη λειτουργικότητα. Οι Takekawa et al. (2014) χρησιμοποίησαν υπολογιστική τομογραφία εκπομπής φωτονίου (SPECT) για να εξετάσουν τα αποτελέσματα της χαμηλής συχνότητας rTMS σε συνδυασμό με εργοθεραπεία. Βρήκαν μια αξιοσημείωτη θετική σχέση μεταξύ των βελτιώσεων στην FMA και των

αλλαγών στον δείκτη πλευρικότητας (LI) της άνω μετωπιαίας έλικας και της μέσης μετωπιαίας έλικας. Επιπλέον, οι Kondoh et al. (2013, 2015) απέδειξαν μέσω νευροφυσιολογικών μελετών ότι η χρήση της χαμηλής συχνότητας rTMS και εργοθεραπείας οδήγησε σε σημαντική μείωση της διεγερσιμότητας του κινητικού νευρώνα.

Οι Yamada et al. (2013) διεξήγαγαν μια μελέτη όπου χρησιμοποίησαν fMRI για να παρατηρήσουν αλλαγές στην εγκεφαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια εργασιών με τα δάχτυλα πριν και μετά τη θεραπεία χαμηλής συχνότητας rTMS και εργοθεραπείας. Βρήκαν ότι αυτή η θεραπεία μπορεί να προκαλέσει μια μετατόπιση της εγκεφαλικής δραστηριότητας προς το κατεστραμμένο ημισφαίριο στις περιοχές Brodmann 4 και 6. Αυτή η μετατόπιση οδηγεί στην ανάκτηση της κινητικής λειτουργίας στο προσβεβλημένο άνω άκρο. Η έρευνα έδειξε ότι η χαμηλής συχνότητας rTMS και εργοθεραπείας φαίνεται να διευκολύνει την αναδιάταξη της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Η έρευνα των Tamashiro et al (2018) είναι η αρχική που καταδεικνύει ότι η ανισορροπία στη λειτουργία του εγκεφάλου, που αξιολογήθηκε πριν από τη χρήση της χαμηλής συχνότητας rTMS και εργοθεραπείας χρησιμοποιώντας fNIRS, είχε αντίκτυπο στην αποκατάσταση των κινητικών ικανοτήτων στο πάσχον άνω άκρο.

Η συσχέτιση μεταξύ της ασυμμετρίας του εγκεφάλου και του αποτελέσματος της θεραπείας χαμηλής συχνότητας rTMS και εργοθεραπείας μπορεί να αποδοθεί στις ανασταλτικές επιδράσεις της στο IHI (Hummel, Cohen 2006, Classen et al 1997). Μια άλλη πιθανή εξήγηση για τη συσχέτιση μεταξύ της ασυμμετρίας του εγκεφάλου και του αποτελέσματος της θεραπείας είναι η ένταση της σπαστικότητας πριν από τη θεραπεία. Σε αυτή τη μελέτη, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με βλάβη στο επικρατές ημισφαίριο είχαν την τάση να έχει σοβαρότερη σπαστικότητα στο προσβεβλημένο άνω άκρο.

Σύμφωνα με μια μελέτη, η χαμηλής συχνότητας rTMS βρέθηκε να είναι πιο αποτελεσματική σε άτομα που έχουν σπαστικότητα (Kakuda et al 2011). Λαμβάνοντας υπόψη τα τρέχοντα ευρήματα και τα αποτελέσματα προηγούμενων ερευνών, υποθέτουμε ότι η χαμηλής συχνότητας rTMS μπορεί να είναι ωφέλιμη για άτομα με σοβαρή σπαστικότητα.

Η διαφορά στα αποτελέσματα της τεχνικής rTMS μεταξύ της οξείας και της χρόνιας φάσης μπορεί να αποδοθεί στην καθυστερημένη ενεργοποίηση της σημαντικής

IHI μεταξύ προσβεβλημένου και μη προσβεβλημένου ημισφαιρίου, η οποία εμφανίζεται μετά την οξεία φάση. Επιπλέον, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η σοβαρή IHI δεν εκδηλώνεται σταθερά σε όλα τα άτομα που έχουν υποστεί ΑΕΕ (Yamada et al 2013). Ως εκ τούτου, υποτίθεται ότι η υψηλής διέγερσης rTMS στο ημισφαίριο της βλάβης από το ΑΕΕ είναι πιο αποτελεσματική από την εφαρμογή χαμηλής συχνότητας rTMS στο φυσιολογικό ημισφαίριο για την προώθηση της κινητικής ανάκαμψης σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν σημαντική IHI) στον εγκεφαλικό φλοιό. Επομένως, είναι επιθυμητό να προσδιοριστεί η κατάλληλη μέθοδος rTMS για μεμονωμένους ασθενείς με πάρεση άνω άκρου με βάση τη λειτουργική απεικόνιση του εγκεφάλου. Πράγματι, ο Hara και οι συνεργάτες του (2017) έχουν τεκμηριώσει στο παρελθόν τα αποτελέσματα της χρήσης επιλεκτικής θεραπείας rTMS καθοδηγούμενης από fNIRS για τη θεραπεία της αφασίας μετά από ΑΕΕ.

Απαιτούνται πρόσθετες προοπτικές δοκιμές για την επικύρωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με rTMS που βασίζεται στη νευροαπεικόνιση για την πάρεση του άνω άκρου.

Συμπεράσματα

Ο συνδυασμός εργοθεραπείας με rTMS είναι μια νέα προσέγγιση για τη βελτίωση της λειτουργικότητας των άνω άκρων σε ασθενείς με ΑΕΕ. Αυτή η θεραπεία αξιοποιεί τις νευροπλαστικές ιδιότητες της rTMS παράλληλα με την προσανατολισμένη στο έργο και λειτουργική εκπαίδευση της εργοθεραπείας.

Η rTMS χρησιμοποιεί μαγνητικά πεδία για να στοχεύσει περιοχές του εγκεφάλου προκειμένου να ρυθμίσει την εγκεφαλική δραστηριότητα με μη επεμβατικό τρόπο. Η διεγερσιμότητα του φλοιού μπορεί να μεταβληθεί κατά την αποκατάσταση του ΑΕΕ προκειμένου να προωθηθεί η ανάκαμψη. Στη διαδικασία αποκατάστασης του ΑΕΕ, η rTMS μπορεί να διεγείρει το τραυματισμένο ημισφαίριο του εγκεφάλου με υψηλής συχνότητας rTMS με αποτέλεσμα η δραστηριότητα του φλοιού να αυξάνεται για να βοηθήσει στην αποκατάσταση του προσβεβλημένου άκρου.

Η χαμηλής συχνότητας rTMS είναι μια παρέμβαση που χρησιμοποιείται στο μη προσβεβλημένο ημισφαίριο, που φυσιολογικά αυξάνει τη διεγερσιμότητα του μετά το ΑΕΕ. Αυτό βοηθά στην αποκατάσταση μιας πιο ομοιογενούς κατάστασης δραστηριότητας του φλοιού.

Ο στόχος της εργοθεραπείας είναι να διευκολύνει τη λειτουργική αυτονομία του ασθενούς και να επιστρέψει στην κανονικότητα, βελτιώνοντας την ικανότητά του να εκτελεί καθημερινές δραστηριότητες. Η εργοθεραπεία για ασθενείς με ΑΕΕ συνήθως περιλαμβάνει τη διαδικασία ανάκτησης ή ενίσχυσης κινητικών δεξιοτήτων που έχουν μειωθεί ή χαθεί.

Η εργοθεραπεία και η rTMS σε συνδυασμό αποτελούν μια ολοκληρωμένη προσέγγιση για την επαναφορά της λειτουργικότητας των ασθενών μετά από ΑΕΕ μιας και αποσκοπεί στη βελτιστοποίηση της νευροπλαστικότητας, της ικανότητας του εγκεφάλου να αναδιοργανώνεται και να προσαρμόζεται. Αυξάνοντας τη διεγερσιμότητα του φλοιού του εγκεφάλου, rTMS μπορεί να ενισχύσει την ανταπόκριση του φλοιού στη λειτουργική εκπαίδευση που παρέχεται από την εργοθεραπεία.

Η απόδειξη της αποτελεσματικότητας αυτού του συνδυασμού μπορεί να επιτευχθεί με τις βελτίωση της κινητικής αποκατάστασης. Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι η ενσωμάτωση της rTMS με την εργοθεραπεία μπορεί να ενισχύσει τη

διεγερσιμότητα του φλοιού και να διευκολύνει την κινητική ανάκαμψη. Η κινητική λειτουργία μπορεί να βελτιωθεί με το συνδυασμό αυτών των θεραπειών σε σύγκριση με την εργοθεραπεία μόνο. Η εξειδικευμένη εκπαίδευση που παρέχεται από την εργοθεραπεία ενισχύει τα νευρωνικά δίκτυα που διεγείρονται μέσω της rTMS. Αυτή η συλλογική προσπάθεια έχει τη δυνατότητα να βελτιστοποιήσει την αναδιοργάνωση των δικτύων εντός του εγκεφάλου.

Τα άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία με εργοθεραπεία και rTMS παρουσιάζουν αξιοσημείωτες βελτιώσεις στη λειτουργικότητα του άνω άκρου, όπως ενισχυμένη δύναμη, συντονισμό και ικανότητα εκτέλεσης εργασιών ρουτίνας. Η αποτελεσματικότητα της ενσωμάτωσης της εργοθεραπείας με την rTMS έχει τεκμηριωθεί από πολυάριθμες μελέτες.

Έρευνα που διεξήχθη μέσω τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών έχει δείξει ότι οι ασθενείς με ΑΕΕ στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα εργοθεραπεία και rTMS παρουσιάζουν σημαντικές βελτιώσεις στην κινητική λειτουργία των άνω άκρων τους, σε σύγκριση με εκείνους που υποβάλλονται αποκλειστικά σε εργοθεραπεία. Συχνά, η FMA και η ARAT αποκαλύπτουν ότι οι ομάδες συνδυασμένης θεραπείας παρουσιάζουν πιο ουσιαστικές βελτιώσεις.

Αξίζει να τονιστεί ότι για την αποτελεσματική διαχείριση των ειδικών αναγκών, των υπολειπόμενων κινητικών δυνατοτήτων η διαδικασία επιλογής συνδυαστικής θεραπείας θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη.

Για να βελτιστοποιηθούν τα αποτελέσματα, είναι σημαντικό να προσδιοριστεί με ακρίβεια ο βέλτιστος χρόνος (οξεία έναντι χρόνιας φάσης εγκεφαλικού επεισοδίου) και η ένταση (συχνότητα και διάρκεια των συνεδριών rTMS).

Η rTMS είναι γενικά εύκολα ανεκτή από τους ασθενείς, καθώς δεν προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, είναι επιτακτική ανάγκη να υπάρχει εγρήγορση για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της τοπικής δυσφορίας ή της ημικρανίας, στην περιοχή όπου χορηγείται η διέγερση.

Ο συνδυασμός εργοθεραπείας και rTMS παρουσιάζει μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για την αποκατάσταση της κινητικότητας του άνω άκρου μετά από ένα ΑΕΕ. Περαιτέρω διερεύνηση και ανάπτυξη τυποποιημένων πρωτοκόλλων θα αυξήσει

την αποτελεσματικότητα αυτής της συνδυαστικής θεραπείας, διευκολύνοντας έτσι την ευρύτερη εφαρμογή της σε κλινικά περιβάλλοντα.

Βιβλιογραφικές αναφορές

- Abo M, Kakuda W, Momosaki R, Harashima H, Kojima M, Watanabe S et al. Randomized, multicenter, comparative study of NEURO versus CIMT in poststroke patients with upper limb hemiparesis: the NEURO-VERIFY Study. *Int J Stroke*. 2014 Jul;9(5):607–12.
- Adrian ED, Moruzzi G. Impulses in the pyramidal tract. *J Physiol* 1939;97:153–99.
- Aluru V, Lu Y, et al. Effect of auditory constraints on motor performance depends on stage of recovery post-stroke. *Front Neurol*. 2014; 5:106. [PubMed: 25002859]
- Amantea D., et al., Rational modulation of the innate immune system for neuroprotection in ischemic stroke, *Front. Neurosci.* 9 (2015) 147.
- Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery* 1987;20:74–93.
- Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammersgaard LP. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke* 2009;40:2068–72.
- Arsava E.M., et al., The causative classification of stroke system: an international reliability and optimization study, *Neurology* 75 (14) (2010) 1277–1284.
- Avenanti A, Coccia M, Ladavas E, Provinciali L, Ceravolo MG. Lowfrequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial. *Neurology* 2012;78:256–64.
- Ay H., et al., An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke, *Ann. Neurol.* 58 (5) (2005) 688–697.
- Baik S.H., et al., Pin1 promotes neuronal death in stroke by stabilizing notch intracellular domain, *Ann. Neurol.* 77 (3) (2015) 504–516.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non invasive stimulation of the motor cortex. *Lancet* 1985;2:1106–7.
- Bassetti C, Bogousslavsky J, et al. Sensory syndromes in parietal stroke. *Neurology*. 1993; 43(10):1942–1949. [PubMed: 8413950]

- Bastian AJ. Understanding sensorimotor adaptation and learning for rehabilitation. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21(6):628–633. [PubMed: 18989103]
- Beattie E.C., et al., Control of synaptic strength by glial TNF α , *Science* 295 (5563) (2002) 2282–2285.
- Beebe JA, Lang CE. Absence of a proximal to distal gradient of motor deficits in the upper extremity early after stroke. *Clin Neurophysiol*. 2008; 119(9):2074–2085. [PubMed: 18571981]
- Beebe JA, Lang CE. Active range of motion predicts upper extremity function 3 months after stroke. *Stroke*. 2009; 40(5):1772–1779. [PubMed: 19265051]
- Beer RF, Ellis MD, et al. Impact of gravity loading on post-stroke reaching and its relationship to weakness. *Muscle Nerve*. 2007; 36(2):242–250. [PubMed: 17486581]
- Bell J, Holmes M. Model of the dynamics of receptor potential in a mechanoreceptor. *Math Biosci*. 1992; 110(2):139–174. [PubMed: 1498446]
- Benjamin E.J., et al., Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association, *Circulation* 135 (10) (2017) e146–e603.
- Bensmail D, Robertson JV, et al. Botulinum toxin to treat upper-limb spasticity in hemiparetic patients: analysis of function and kinematics of reaching movements. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010; 24(3):273–281. [PubMed: 20067949]
- Benson BL, Anguera JA, et al. A spatial explicit strategy reduces error but interferes with sensorimotor adaptation. *J Neurophysiol*. 2011; 105(6):2843–2851. [PubMed: 21451054]
- Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Curra A, Gilio F, et al. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res* 1998;122:79–84.
- Bertolucci F, Chisari C, Fregni F. The potential dual role of transcallosal inhibition in post-stroke motor recovery. *Restor Neurol Neurosci* 2018;36:83–97.

Bliss TV, Gardner-Medwin AR. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973;232:357–74.

Bohannon RW. Adequacy of simple measures for characterizing impairment in upper limb strength following stroke. *Percept Mot Skills*. 2004; 99(3 Pt 1):813–817. [PubMed: 15648475]

Bohme GA, Bon C, Stutzmann JM, Doble A, Blanchard JC. Possible involvement of nitric oxide in long-term potentiation. *Eur J Pharmacol* 1991;199:379–81.

Boivie J, Leijon G, et al. Central post-stroke pain--a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain*. 1989; 37(2):173–185. [PubMed: 2748190]

Bonaventura A., et al., Update on inflammatory biomarkers and treatments in ischemic stroke, *Int. J. Mol. Sci.* 17 (2016) 12.

Boroojerdi B, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG. Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clin Neurophysiol* 2001;112:931–7.

Brunnstrom S. Associated reactions of the upper extremity in adult patients with hemiplegia: An approach to training. *The Physical Therapy Review*. 1956; 36(4):225–236. [PubMed: 13322637]

Brunnstrom S. Motor testing procedures in hemiplegia: based on sequential recovery stages. *Phys Ther*. 1966; 46(4):357–375. [PubMed: 5907254]

Brunnstrom, S. Movement therapy in hemiplegia. A neurophysiological approach. New York: Harper & Row; 1970.

Burke D, Hicks R, Gandevia SC, Stephen J, Woodforth I, Crawford M. Direct comparison of corticospinal volleys in human subjects to transcranial magnetic and electrical stimulation. *J Physiol* 1993;470:383–93.

Butler AJ, Wolf SL (2007) Putting the brain on the map: use of transcranial magnetic stimulation to assess and induce cortical plasticity of upper-extremity movement. *Phys Ther* 87:719-736.

Canning CG, Ada L, et al. Abnormal muscle activation characteristics associated with loss of dexterity after stroke. *J Neurol Sci.* 2000; 176(1):45–56. [PubMed: 10865092]

Canning CG, Ada L, et al. Loss of strength contributes more to physical disability after stroke than loss of dexterity. *Clin Rehabil.* 2004; 18(3):300–308. [PubMed: 15137561]

Canning CG, Ada L, et al. Slowness to develop force contributes to weakness after stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999; 80(1):66–70. [PubMed: 9915374]

Canning CG. Constraint-induced movement therapy after injection of Botulinum toxin improves spasticity and motor function in chronic stroke patients. *Aust J Physiother.* 2009; 55(4):286. [PubMed: 19929775]

Castaldo J, Rodgers J, et al. Diagnosis and neuroimaging of acute stroke producing distal arm monoparesis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2003; 12(6):253–258. [PubMed: 17903936]

Chae J, Yang G, et al. Delay in initiation and termination of muscle contraction, motor impairment, and physical disability in upper limb hemiparesis. *Muscle Nerve.* 2002; 25(4):568–575. [PubMed: 11932975]

Chae J, Yang G, et al. Muscle weakness and cocontraction in upper limb hemiparesis: relationship to motor impairment and physical disability. *Neurorehabil Neural Repair.* 2002; 16(3):241–248. [PubMed: 12234087]

Chapman S.N., et al., Current perspectives on the use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (tPA) for treatment of acute ischemic stroke, *Vasc. Health Risk Manag.* 10 (2014) 75–87.

Cirstea MC, Levin MF. Compensatory strategies for reaching in stroke. *Brain.* 2000; 123(Pt 5):940–953. [PubMed: 10775539]

Classen J, Schnitzler A, Binkofski F, et al. The motor syndrome associated with exaggerated inhibition within the primary motor cortex of patients with hemiparetic stroke. *Brain.* 1997;120:605–619.

Clausen B.H., et al., Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha are expressed by different subsets of microglia and macrophages after ischemic stroke in mice, *J. Neuroinflammation* 5 (2008) 46.

Clinical Trials.gov, (2018) Available from <https://www.clinicaltrials.gov>.

Cole KJ. Lifting a familiar object: visual size analysis, not memory for object weight, scales lift force. *Exp Brain Res.* 2008; 188(4):551–557. [PubMed: 18443767]

Cotman C.W., N.C. Berchtold, L.A. Christie, Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation, *Trends Neurosci.* 30 (9) (2007) 464–472.

Cramer S.C., Chopp M., Recovery recapitulates ontogeny, *Trends Neurosci.* 23 (6) (2000) 265–271.

Crow JL, Harmeling-van der Wel BC. Hierarchical properties of the motor function sections of the Fugl-Meyer assessment scale for people after stroke: a retrospective study. *Phys Ther.* 2008; 88(12):1554–1567. [PubMed: 18927197]

Culp W.C., et al., Dodecafluoropentane emulsion extends window for tPA therapy in a rabbit stroke model, *Mol. Neurobiol.* 52 (2) (2015) 979–984.

Das H., et al., Ex vivo nanofiber expansion and genetic modification of human cord blood-derived progenitor/stem cells enhances vasculogenesis, *Cell Transplant.* 18 (3) (2009) 305–318.

Di Lazzaro V, Profice P, Pilato F, Dileone M, Oliviero A, Ziemann U. The effects of motor cortex rTMS on corticospinal descending activity. *Clin Neurophysiol* 2010;121:464–573.

Dickinson A. Actions and habits: the development of behavioral anatomy. *Phil Trans R Soc Lond.* 1985; (B308):67–78. [PubMed: 2869530]

Dietz V, Berger W. Cerebral palsy and muscle transformation. *Dev Med Child Neurol.* 1995; 37(2):180–184. [PubMed: 7851674]

Douglas R, Martin K. Neocortex. In: Sheperd GM, editor. *The synaptic organization of the brain..* New York: Oxford University Press; 1998. p. 459–509.

Duncan PW, Goldstein LB, Matchar D, Divine GW, Feussner J (1992) Measurement of motor recovery after stroke. Outcome assessment and sample size requirements. *Stroke* 23:1084-1089.

Durukan A., T. Tatlisumak, Acute ischemic stroke: overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 87 (1) (2007) 179–197.

Edwardson MA, Wang X, Liu B, et al. Stroke lesions in a large upper limb rehabilitation trial cohort rarely match lesions in common preclinical models. *Neurorehabil Neural Repair* 2017;31:509–20.

Elali A., N. Jean Leblanc, The role of monocytes in ischemic stroke pathobiology: new avenues to explore, *Front. Aging Neurosci.* 8 (2016) 29.

Endres M., et al., Mechanisms of stroke protection by physical activity, *Ann. Neurol.* 54 (5) (2003) 582–590.

Esmaeeli-Nadimi A., D. Kennedy, M. Allahtavakoli, Opening the window: ischemic postconditioning reduces the hyperemic response of delayed tissue plasminogen activator and extends its therapeutic time window in an embolic stroke model, *Eur. J. Pharmacol.* 764 (2015) 55–62.

Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992;453:525–46.

Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol.* 2006 Dec;117(12):2584–96.

Frederix K., et al., Platelet adhesion receptors do not modulate infarct volume after a photochemically induced stroke in mice, *Brain Res.* 1185 (2007) 239–245.

Fugl-Meyer AR, Jaasko L, et al. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med.* 1975; 7(1):13–31. [PubMed: 1135616]

Fukuta T., et al., Combination therapy with liposomal neuroprotectants and tissue plasminogen activator for treatment of ischemic stroke, *FASEB J.* 31 (5) (2017) 1879–1890.

Galea JM, Celnik P. Brain polarization enhances the formation and retention of motor memories. *J Neurophys.* 2009 Jul; 102(1):294–301. 2009.

Gamble GE, Barberan E, et al. Poststroke shoulder pain: a prospective study of the association and risk factors in 152 patients from a consecutive cohort of 205 patients presenting with stroke. *Eur J Pain.* 2002; 6(6):467–474. [PubMed: 12413435]

Geyh S, Cieza A, et al. ICF Core Sets for stroke. *J Rehabil Med.* 2004; (44 Suppl):135–141. [PubMed: 15370761]

Gladstone DJ, Danells CJ, et al. The fugl-meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. *Neurorehabil Neural Repair.* 2002; 16(3):232–240. [PubMed: 12234086]

Goldstein L.B., et al., Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association, *Stroke* 32 (1) (2018) 280–299.

Gordon AM, Forssberg H, et al. Visual size cues in the programming of manipulative forces during precision grip. *Exp Brain Res.* 1991; 83(3):477–482. [PubMed: 2026190]

Gordon AM, Westling G, et al. Memory representations underlying motor commands used during manipulation of common and novel objects. *J Neurophysiol.* 1993; 69(6):1789–1796. [PubMed: 8350123]

Gracies J-M. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle & Nerve.* 2005; 31:535–551. [PubMed: 15714510]

Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle Nerve.* 2005; 31(5):552–571. [PubMed: 15714511]

Gravanis I., S.E. Tsirka, Tissue-type plasminogen activator as a therapeutic target in stroke, *Expert Opin. Ther. Targets* 12 (2) (2008) 159–170.

Gronberg N.V., et al., Leukocyte infiltration in experimental stroke, *J. Neuroinflammation* 10 (2013) 115.

- Haith AM, Huberdeau DM, et al. The influence of movement preparation time on the expression of visuomotor learning and savings. *J Neurosci*. 2015; 35(13):5109–5117. [PubMed: 25834038]
- Hamdy RC, Krishnaswamy G, et al. Changes in bone mineral content and density after stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. 1993; 72(4):188–191. [PubMed: 8363812]
- Hamdy RC, Moore SW, et al. Long-term effects of strokes on bone mass. *Am J Phys Med Rehabil*. 1995; 74(5):351–356. [PubMed: 7576411]
- Hara T., Abo M., Kakita K., Masuda T., Yamazaki R. (2016). Does a combined intervention program of repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy affect cognitive function in patients with post-stroke upper limb hemiparesis? *Neural Regeneration Research*. 11(12):1932-1939.
- Hara T, Abo M, Kakita K, et al. The Effect of Selective Transcranial Magnetic Stimulation with Functional Near-Infrared Spectroscopy and Intensive Speech Therapy on Individuals with Post-Stroke Aphasia. *Eur Neurol*. 2017;77:186–194.
- Harari O.A., J.K. Liao, NF-kappaB and innate immunity in ischemic stroke, *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1207 (2010) 32–40.
- Henneman E, Mendell LM. Functional organization of the motoneuron pool and its inputs. In: Brooks VB, editor. *Handbook of Physiology Section I The Nervous System Motor Control Part 1*, vol. II. MD: American Physiological Society Bethesda; 1981. p. 423–507.
- Hermisdorfer J, Hagl E, et al. Grip force control during object manipulation in cerebral stroke. *Clin Neurophysiol*. 2003; 114(5):915–929. [PubMed: 12738439]
- Hess CW, Mills KR, Murray NM. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 1987;388:397–419.
- Hiraga A. Pure motor monoparesis due to ischemic stroke. *Neurologist*. 2011; 17(6):301–308. [PubMed: 22045279]
- Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* 1952;117:500–44.

Holmes NP, Spence C. Visual bias of unseen hand position with a mirror: spatial and temporal factors. *Exp Brain Res*. 2005; 166(3–4):489–497. [PubMed: 16032401]

Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul* 2010;3: 95–118.

Hosomi K, Morris S, Sakamoto T, Taguchi J, Maruo T, Kageyama Y et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation for poststroke upper limb paresis in the subacute period. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Jul;25(7):1655–64.

Hovey C, Jalinous R. The guide of magnetic stimulation. *Magstim Guidelines* 2008.

Hsu WY, Cheng CH, Liao KK, Lee IH, Lin YY (2012) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis. *Stroke* 43:1849-1857.

Huang L., et al., Glial scar formation occurs in the human brain after ischemic stroke, *Int. J. Med. Sci.* 11 (4) (2014) 344–348.

Huang L., et al., Human neural stem cells rapidly ameliorate symptomatic inflammation in early-stage ischemic-reperfusion cerebral injury, *Stem Cell Res Ther* 5 (6) (2014) 129.

Huang VS, Haith A, et al. Rethinking motor learning and savings in adaptation paradigms: model-free memory for successful actions combines with internal models. *Neuron*. 2011; 70(4):787–801. [PubMed: 21609832]

Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201–6.

Hufschmidt A, Mauritz KH. Chronic transformation of muscle in spasticity: a peripheral contribution to increased tone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985; 48(7):676–685. [PubMed: 4031912]

Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke. *Lancet Neurol*. 2006;5:708–712.

Inacio A.R., et al., Endogenous IFN-beta signaling exerts anti-inflammatory actions in experimentally induced focal cerebral ischemia, *J. Neuroinflammation* 12 (2015) 211.

Jackson C.A., Mishra G.D., Depression and risk of stroke in midaged women: a prospective longitudinal study, *Stroke* 44 (6) (2013) 1555–1560.

Jin R., et al., Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke, *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 6 (5) (2013) 834–851.

Johansson RS, Westling G. Coordinated isometric muscle commands adequately and erroneously programmed for the weight during lifting task with precision grip. *Exp Brain Res.* 1988; 71(1):59–71. [PubMed: 3416958]

Johansson RS, Westling G. Roles of glabrous skin receptors and sensorimotor memory in automatic control of precision grip when lifting rougher or more slippery objects. *Exp Brain Res.* 1984; 56(3):550–564. [PubMed: 6499981]

Joiner WM, Smith MA. Long-term retention explained by a model of short-term learning in the adaptive control of reaching. *J Neurophysiol.* 2008; 100(5):2948–2955. [PubMed: 18784273]

Joseph M., et al., Retention of stemness and vasculogenic potential of human umbilical cord blood stem cells after repeated expansions on PES-nanofiber matrices, *Biomaterials* 35 (30) (2014) 8566–8575.

Kakuda, W., Abo, M., Kaito, N., Ishikawa, A., Taguchi, K., & Yokoi, A. (2009). Six-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation plus occupational therapy for post-stroke patients with upper limb hemiparesis: A case series study. *Disability and Rehabilitation*, 32(10), 801–807. <https://doi.org/10.3109/09638280903295474>

Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, et al. Anti-spastic effect of low-frequency rTMS applied with occupational therapy in post-stroke patients with upper limb hemiparesis. *Brain Inj.* 2011;25:496–502.

Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Takagishi T, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ito H, Tominaga A (2011) Baseline severity of upper limb hemiparesis influences

the outcome of low-frequency rTMS combined with intensive occupational therapy in patients who have had a stroke. *PM R* 3:516-522.

Kakuda W, Abo M, Sasanuma J, Shimizu M, Okamoto T, Kimura C, Hara H (2016) Combination protocol of low-frequency rTMS and intensive occupational therapy for post-stroke upper limb hemiparesis: a 6-year experience of more than 1700 Japanese patients. *Transl Stroke Res* 7:172-179

Kakuda W, Abo M, Shimizu M, Sasanuma J, Okamoto T, Yokoi A, Taguchi K, Mitani S, Harashima H, Urushidani N, Urashima M; NEURO Investigators (2012) A multi-center study on low-frequency rTMS combined with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis in post-stroke patients. *J Neuroeng Rehabil* 9:4.

Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol* 2001;112:250–8.

Kernell D, Chien-Ping WU. Responses of the pyramidal tract to stimulation of the baboon's motor cortex. *J Physiol* 1967;191:653–72.

Khakh B.S., M.V. Sofroniew, Diversity of astrocyte functions and phenotypes in neural circuits, *Nat. Neurosci.* 18 (7) (2015) 942–952.

Khoury J.C., et al., Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population, *Stroke* 44 (6) (2013) 1500–1504.

Kiraly M., et al., Integration of neuronally predifferentiated human dental pulp stem cells into rat brain in vivo, *Neurochem. Int.* 59 (3) (2011) 371–381.

Kisiel-Sajewicz K, Fang Y, et al. Weakening of synergist muscle coupling during reaching movement in stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011; 25(4):359–368. [PubMed: 21343527]

Kitago T, Ryan SL, et al. Unlearning versus savings in visuomotor adaptation: comparing effects of washout, passage of time, and removal of errors on motor memory. *Front Hum Neurosci.* 2013; 7:307. [PubMed: 23874277]

Kleinschnitz C., et al., Blocking of platelets or intrinsic coagulation pathway-driven thrombosis does not prevent cerebral infarctions induced by photothrombosis, *Stroke* 39 (4) (2008) 1262–1268.

Klit H, Finnerup NB, et al. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol.* 2009; 8(9):857–868. [PubMed: 19679277]

Knowland D., et al., Stepwise recruitment of transcellular and paracellular pathways underlies blood-brain barrier breakdown in stroke, *Neuron* 82 (3) (2014) 603–617.

Kondo T, Kakuda W, Yamada N, et al. Effect of lowfrequency rTMS on motor neuron excitability after stroke. *Acta Neurol Scand.* 2013;127:26–30.

Kondo T, Kakuda W, Yamada N, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy on motor neuron excitability in poststroke hemiparetic patients: a neurophysiological investigation using F-wave parameters. *Int J Neurosci.* 2015;125:25–31.

Koyama Y., Signaling molecules regulating phenotypic conversions of astrocytes and glial scar formation in damaged nerve tissues, *Neurochem. Int.* 78 (2014) 35–42.

Krakauer JW. Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Curr Opin Neurol.* 2006; 19(1):84–90. [PubMed: 16415682]

Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501–19.

Labat-Gest, S V.. Tomasi, Photothrombotic ischemia: a minimally invasive and reproducible photochemical cortical lesion model for mouse stroke studies, *J. Vis. Exp.* (76) (2013).

Lakhan S.E., et al., Matrix metalloproteinases and blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke, *Front. Neurol.* 4 (2013) 32.

Lance JW. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology.* 1980; 30(12):1303–1313. [PubMed: 7192811]

Larsson S.C., A. Akesson, A. Wolk, Primary prevention of stroke by a healthy lifestyle in a high-risk group, *Neurology* 84 (22) (2015) 2224–2228.

Le Q, Qu Y, Tao Y, Zhu S (2014) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on hand function recovery and excitability of the motor cortex after stroke: a meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 93:422–430.

Lee I.M., et al., Exercise and risk of stroke in male physicians, *Stroke* 30 (1) (1999) 1–6.

Lefaucheur JP (2006) Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neurophysiol Clin* 36:105–115.

Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014;125:2150–206.

Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014 Nov;125(11):2150–206.

Leffert L.R., et al., Hypertensive disorders and pregnancy-related stroke: frequency, trends, risk factors, and outcomes, *Obstet. Gynecol.* 125 (1) (2015) 124–131.

Leong W.K., et al., Human adult dental pulp stem cells enhance poststroke functional recovery through non-neural replacement mechanisms, *Stem Cells Transl. Med.* 1 (3) (2012) 177–187.

Levin MF, Kleim JA, et al. What do motor "recovery" and "compensation" mean in patients following stroke? *Neurorehabil Neural Repair*. 2009; 23(4):313–319. [PubMed: 19118128]

Levy WB, Steward O. Temporal contiguity requirements for long-term associative potentiation/depression in the hippocampus. *Neuroscience* 1983;8: 791–7.

Lin JH, Hsu MJ, et al. Psychometric comparisons of 4 measures for assessing upper-extremity function in people with stroke. *Phys Ther.* 2009; 89(8):840–850. [PubMed: 19556333]

- Liu H., et al., Interferon-beta administration confers a beneficial outcome in a rabbit model of thromboembolic cerebral ischemia, *Neurosci. Lett.* 327 (2) (2002) 146–148.
- Lopez-Santalla M., et al., Human adipose-derived mesenchymal stem cells modulate experimental autoimmune arthritis by modifying early adaptive T cell responses, *Stem Cells* 33 (12) (2015) 3493–3503.
- Lu J., et al., A novel technology for hematopoietic stem cell expansion using combination of nanofiber and growth factors, *Recent Pat. Nanotechnol.* 4 (2) (2010) 125–135.
- Lu J., et al., Hematopoietic stem cells improve dopaminergic neuron in the MPTPmice, *Front. Biosci. (Landmark Ed.)* 18 (2013) 970–981.
- Lu J., V.J. Pompili, H. Das, Hematopoietic stem cells: ex-vivo expansion and therapeutic potential for myocardial ischemia, *Stem Cells Cloning* 3 (2010) 57–68.
- Lundstrom E, Terent A, et al. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. *Eur J Neurol.* 2008; 15(6):533–539. [PubMed: 18355307]
- Lyer MB, Schleper N, Wassermann EM. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2003;23:10867–72.
- Maaijwee N.A., et al., Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences, *Nat. Rev. Neurol.* 10 (6) (2014) 315–325.
- Malen PL, Chapman PF. Nitric oxide facilitates long-term potentiation, but not long-term depression. *J Neurosci* 1997;17:2645–51.
- Margaritescu O., et al., Histopathological changes in acute ischemic stroke, *Romanian J. Morphol. Embryol.* 50 (3) (2009) 327–339.
- Marino BF, Stucchi N, et al. Distorting the visual size of the hand affects hand pre-shaping during grasping. *Exp Brain Res.* 2010; 202(2):499–505. [PubMed: 20044746]

Martinez-Montiel Mdel P., G.J. Gomez-Gomez, A.I. Flores, Therapy with stem cells in inflammatory bowel disease, *World J. Gastroenterol.* 20 (5) (2014) 1211–1227.

McArdle P.F., et al., Agreement between TOAST and CCS ischemic stroke classification: the NINDS SiGN study, *Neurology* 83 (18) (2014) 1653–1660.

McCrea PH, Eng JJ, et al. Saturated muscle activation contributes to compensatory reaching strategies after stroke. *J Neurophysiol.* 2005; 94(5):2999–3008. [PubMed: 16014786]

McHugh M.L., Interrater reliability: the kappa statistic, *Biochem. Med.* 22 (3) (2012) 276–282.

Mercier C, Bertrand AM, et al. Differences in the magnitude and direction of forces during a submaximal matching task in hemiparetic subjects. *Exp Brain Res.* 2004; 157(1):32–42. [PubMed: 14985898]

Mercier C, Bourbonnais D. Relative shoulder flexor and handgrip strength is related to upper limb function after stroke. *Clin Rehabil.* 2004; 18(2):215–221. [PubMed: 15053131]

Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980;285:27.

Michaelson SM, Luta A, et al. Effect of trunk restraint on the recovery of reaching movements in hemiparetic patients. *Stroke.* 2001; 32(8):1875–1883. [PubMed: 11486120]

Miyai I, Tanabe HC, Sase I, Eda H, Oda I, Konishi I et al. Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study. *Neuroimage.* 2001 Nov;14(5):1186–92.

Modugno N, Nakamura Y, MacKinnon CD, et al. Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Exp Brain Res* 2001;140:453–9.

Murray K.N., A.R. Parry-Jones, S.M. Allan, Interleukin-1 and acute brain injury, *Front. Cell. Neurosci.* 9 (2015) 18.

Nagpal A., et al., TOOTH (the open study of dental pulp stem cell therapy in humans): study protocol for evaluating safety and feasibility of autologous human adult dental pulp stem cell therapy in patients with chronic disability after stroke, *Int. J. Stroke* 11 (5) (2016) 575–585.

Nguyen T.V., et al., Multiplex immunoassay characterization and species comparison of inflammation in acute and non-acute ischemic infarcts in human and mouse brain tissue, *Acta Neuropathol. Commun.* 4 (1) (2016) 100.

Nichols-Larsen DS, Clark PC, Zeringue A, Greenspan A, Blanton S (2005) Factors influencing stroke survivors' quality of life during subacute recovery. *Stroke* 36:1480-1484.

NIDCD, Aphasia (2015-08-18; Available from),, 2015.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

Nowak DA, Hermsdorfer J, et al. Deficits of predictive grip force control during object manipulation in acute stroke. *J Neurol.* 2003; 250(7):850–860. [PubMed: 12883929]

O'Collins V.E., et al., Hypertension and experimental stroke therapies, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 33 (8) (2013) 1141–1147.

Ouyang Y.B., et al., microRNAs: innovative targets for cerebral ischemia and stroke, *Curr. Drug Targets* 14 (1) (2013) 90–101.

Ouyang Y.B., R.G. Giffard, MicroRNAs affect BCL-2 family proteins in the setting of cerebral ischemia, *Neurochem. Int.* 77 (2014) 2–8.

Page S., A. Munsell, A.J. Al-Ahmad, Cerebral hypoxia/ischemia selectively disrupts tight junctions complexes in stem cell-derived human brain microvascular endothelial cells, *Fluids Barriers CNS* 13 (1) (2016) 16.

Park J.Y., et al., Neuroprotective effect of human placental extract on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats, *Brain Dev.* 35 (1) (2013) 68–74.

Patton HD, Amassian VE. Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 1954;17:345–63.

Pickering M., D. Cumiskey, J.J. O'Connor, Actions of TNF-alpha on glutamatergic synaptic transmission in the central nervous system, *Exp. Physiol.* 90 (5) (2005) 663–670.

Pluchino S., C. Cossetti, How stem cells speak with host immune cells in inflammatory brain diseases, *Glia* 61 (9) (2013) 1379–1401.

Qian C., et al., Precise characterization of the penumbra revealed by MRI: a modified photothrombotic stroke model study, *PLoS One* 11 (4) (2016) e0153756.

Quaney BM, He J, et al. Visuomotor training improves stroke-related ipsilesional upper extremity impairments. *Neurorehabil Neural Repair.* 2010; 24(1):52–61. [PubMed: 19710285]

Rabadi MH, Rabadi FM. Comparison of the action research arm test and the Fugl-Meyer assessment as measures of upper-extremity motor weakness after stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006; 87(7):962–966. [PubMed: 16813784]

Raghavan P, Krakauer JW, et al. Impaired anticipatory control of fingertip forces in patients with a pure motor or sensorimotor lacunar syndrome. *Brain.* 2006; 129(Pt 6):1415–1425. [PubMed: 16597653]

Raghavan P, Santello M, et al. Compensatory motor control after stroke: an alternative joint strategy for object-dependent shaping of hand posture. *J Neurophysiol.* 2010; 103(6):3034–3043. [PubMed: 20457866]

Ramnamark A, Nyberg L, et al. Fractures after stroke. *Osteoporos Int.* 1998; 8(1):92–95. [PubMed: 9692083]

Rasmussen P., et al., Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise, *Exp. Physiol.* 94 (10) (2009) 1062–1069.

Rathore S.S., et al., Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study, *Stroke* 33 (11) (2002) 2718–2721.

Rausell E, Cusick CG, et al. Chronic deafferentation in monkeys differentially affects nociceptive and nonnociceptive pathways distinguished by specific calcium-binding proteins and down-regulates gamma-aminobutyric acid type A receptors at

thalamic levels. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89(7):2571–2575. [PubMed: 1313562]

Reinkensmeyer DJ, Schmit BD, et al. Mechatronic assessment of arm impairment after chronic brain injury. *Technol Health Care*. 1999; 7(6):431–435. [PubMed: 10665677]

Renner CI, Bungert-Kahl P, et al. Change of strength and rate of rise of tension relate to functional arm recovery after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009; 90(9):1548–1556. [PubMed: 19735783]

Rink C., S. Khanna, MicroRNA in ischemic stroke etiology and pathology, *Physiol. Genomics* 43 (10) (2011) 521–528.

Ritzel R.M., et al., Functional differences between microglia and monocytes after ischemic stroke, *J. Neuroinflammation* 12 (2015) 106.

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

Roth Y, Zangen A, Hallett M. A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:361–70.

Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD. Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol* 1991;76:159–200.

Roy Choudhury G., et al., Involvement of p38 MAPK in reactive astrogliosis induced by ischemic stroke, *Brain Res*. 1551 (2014) 45–58.

Sacco R.L., et al., Leisure-time physical activity and ischemic stroke risk: the northern Manhattan stroke study, *Stroke* 29 (2) (1998) 380–387.

Sacco S., et al., Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European headache federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC), *J Headache Pain* 18 (1) (2017) 108.

Sakai K, Ugawa Y, Terao Y, Hanajima R, Furubayashi T, Kanazawa I. Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil. *Exp Brain Res* 1997;113:24–32.

Sakata H, Taira M, et al. The TINS Lecture. The parietal association cortex in depth perception and visual control of hand action. *Trends Neurosci.* 1997; 20(8):350–357. [PubMed: 9246729]

Samii A, Wassermann EM, Ikoma K, Mercuri B, Hallett M. Characterization of postexercise facilitation and depression of motor evoked potentials to transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1996;46:1376–82.

Santello M, Soechting JF. Gradual molding of the hand to object contours. *J Neurophysiol.* 1998; 79(3):1307–1320. [PubMed: 9497412]

Sarlegna FR, Przybyla A, et al. The influence of target sensory modality on motor planning may reflect errors in sensori-motor transformations. *Neuroscience.* 2009; 164(2):597–610. [PubMed: 19647787]

Sasaki N, Mizutani S, Kakuda W, Abo M. Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013 May;22(4):413–8.

Scheidt RA, Conditt MA, et al. Interaction of visual and proprioceptive feedback during adaptation of human reaching movements. *J Neurophysiol.* 2005; 93(6):3200–3213. [PubMed: 15659526]

Schmid UD, Boll J, Liechti S, Schmid J, Hess CW. Influence of some anesthetic agents on muscle responses to transcranial magnetic cortex stimulation: a pilot study in humans. *Neurosurgery* 1992;30:85–92.

Schneider A., et al., NF-kappaB is activated and promotes cell death in focal cerebral ischemia, *Nat. Med.* 5 (5) (1999) 554–559.

Schweighofer N, Lee JY, et al. Mechanisms of the contextual interference effect in individuals poststroke. *J Neurophysiol.* 2011; 106(5):2632–2641. [PubMed: 21832031]

Simonetta-Moreau M. Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke. *Ann Phys Rehabil Med* 2014;57:530–42.

Sims N.R., W.P. Yew, Reactive astrogliosis in stroke: contributions of astrocytes to recovery of neurological function, *Neurochem. Int.* 107 (2017) 88–103.

Skinner, B.F., editor. *The behavior of organisms: an experimental analysis*. New York Appleton-Century: 1938.

Slujitoru A.S., et al., Clinical and morphological correlations in acute ischemic stroke, *Romanian J. Morphol. Embryol.* 53 (4) (2012) 917–926.

Smith H.K., et al., Critical differences between two classical surgical approaches for middle cerebral artery occlusion-induced stroke in mice, *J. Neurosci. Methods* 249 (2015) 99–105.

Smith S.A., R.J. Travers, J.H. Morrissey, How it all starts: initiation of the clotting cascade, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 50 (4) (2015) 326–336.

Sofroniew M.V., Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation, *Trends Neurosci.* 32 (12) (2009) 638–647.

Sommer C.J., Ischemic stroke: experimental models and reality, *Acta Neuropathol.* 133 (2) (2017) 245–261.

Sommer M, Alfaro A, Rummel M, Speck S, Lang N, Tings T, et al. Half sine, monophasic and biphasic transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2006;117:838–44.

Stecco A, Meneghini A, et al. Ultrasonography in myofascial neck pain: randomized clinical trial for diagnosis and follow-up. *Surg Radiol Anat.* 2014; 36(3):243–253. [PubMed: 23975091]

Stecco A, Stecco C, et al. Peripheral mechanisms of spasticity and treatment implications. *Current Physical Medicine and Rehabilitation Reports.* 2014

Stecco C, Gagey O, et al. Anatomy of the deep fascia of the upper limb. Second part: study of innervation. *Morphologie.* 2007; 91(292):38–43. [PubMed: 17574469]

- Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000;123: 572–84.
- Steinke W, Sacco RL, Mohr JP, et al. Thalamic stroke: presentation and prognosis of infarcts and hemorrhages. *Arch Neurol* 1992;49:703–10.
- Stephenson D., et al., Transcription factor nuclear factor-kappa B is activated in neurons after focal cerebral ischemia, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 20 (3) (2000) 592–603.
- Stroke Facts, [cdc.gov](https://www.cdc.gov/stroke/facts.htm), (2017) 2017-09-06T08:10:23Z. Available from: <https://www.cdc.gov/stroke/facts.htm>.
- Suresh NL, Zhou P, et al. Abnormal EMG-force slope estimates in the first dorsal interosseous of hemiparetic stroke survivors. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2008; 2008:3562–3565. [PubMed: 19163478]
- Takahashi CD, Reinkensmeyer DJ. Hemiparetic stroke impairs anticipatory control of arm movement. *Exp Brain Res.* 2003; 149(2):131–140. [PubMed: 12610680]
- Takekawa T, Kakuda W, Uchiyama M, et al. Brain perfusion and upper limb motor function: a pilot study on the correlation between evolution of asymmetry in cerebral blood flow and improvement in Fugl- Meyer Assessment score after rTMS in chronic poststroke patients. *J Neuroradiol.* 2014;41:177–183.
- Tan Z., et al., Bryostatins extends tPA time window to 6 h following middle cerebral artery occlusion in aged female rats, *Eur. J. Pharmacol.* 764 (2015) 404–412.
- Taub E, Heitmann RD, et al. Alertness, level of activity, and purposive movement following somatosensory deafferentation in monkeys. *Ann N Y Acad Sci.* 1977; 290:348–365. [PubMed: 96722]
- Taylor R.A., L.H. Sansing, Microglial responses after ischemic stroke and intracerebral hemorrhage, *Clin. Dev. Immunol.* 2013 (2013) 746068.
- Tesarz J, Hoheisel U, et al. Sensory innervation of the thoracolumbar fascia in rats and humans. *Neuroscience.* 2011; 194:302–308. [PubMed: 21839150]

Thompson-Butel AG, Lin G, et al. Comparison of Three Tools to Measure Improvements in Upper-Limb Function With Poststroke Therapy. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014

Tofts PS. The distribution of induced currents in magnetic stimulation of the nervous system. *Phys Med Biol* 1990;35:1119–28.

Tokimura H, Ridding MC, Tokimura Y, Amassian VE, Rothwell JC. Short latency facilitation between pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;101:263–72.

Trounson A., C. McDonald, Stem cell therapies in clinical trials: progress and challenges, *Cell Stem Cell* 17 (1) (2015) 11–22.

Tishifumi, Kinoshita S, Abo M. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Rehabilitation Therapy for Upper Limb Hemiparesis in Stroke Patients: A Narrative Review. *Prog Rehabil Med*. 2023 Mar 1;8:20230005. doi: 10.2490/prm.20230005. PMID: 36866154; PMCID: PMC9970844.

Twitchell TE. The restoration of motor function following hemiplegia in man. *Brain*. 1951; 74(4):443–480. [PubMed: 14895765]

Tyson SF, Chillala J, et al. Distribution of weakness in the upper and lower limbs post-stroke. *Disabil Rehabil*. 2006; 28(11):715–719. [PubMed: 16809214]

Tyson SF, Hanley M, et al. Sensory loss in hospital-admitted people with stroke: characteristics, associated factors, and relationship with function. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008; 22(2):166–172. [PubMed: 17687023]

Ueda R, Yamada N, Abo M, Ruwan PW, Senoo A. MRI evaluation of motor function recovery by rTMS and intensive occupational therapy and changes in the activity of motor cortex. *Int J Neurosci* 2020;130:309–17.

Ueda R, Yamada N, Abo M, Senoo A. White matter changes follow low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation plus intensive occupational therapy for motor paralysis after stroke: a DTI study using TBSS. *Acta Neurol Belg* 2019;121:387–96.

Urushidani N, Okamoto T, Kinoshita S, et al. Combination treatment of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational

therapy for ataxic hemiparesis due to thalamic hemorrhage. *Case Rep Neurol* 2017;9:179–87.

Urushidani N, Kinoshita S, Okamoto T, Tamashiro H, Abo M. Low-Frequency rTMS and Intensive Occupational Therapy Improve Upper Limb Motor Function and Cortical Reorganization Assessed by Functional Near-Infrared Spectroscopy in a Subacute Stroke Patient. *Case Rep Neurol*. 2018 Aug 29;10(2):223-231. doi: 10.1159/000492381. PMID: 30283320; PMCID: PMC6167707.

Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:355–64.

van Beers RJ, Baraduc P, et al. Role of uncertainty in sensorimotor control. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2002; 357(1424):1137–1145. [PubMed: 12217180]

van Wijck FM, Pandyan AD, et al. Assessing motor deficits in neurological rehabilitation: patterns of instrument usage. *Neurorehabil Neural Repair*. 2001; 15(1):23–30. [PubMed: 11527276]

Varga G., G. Gerber, Mesenchymal stem cells of dental origin as promising tools for neuroregeneration, *Stem Cell Res Ther* 5 (2) (2014) 61.

Veldhuis W.B., et al., Interferon-beta blocks infiltration of inflammatory cells and reduces infarct volume after ischemic stroke in the rat, *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 23 (9) (2003) 1029–1039.

Vijayan M., P.H. Reddy, Stroke, vascular dementia, and Alzheimer's disease: molecular links, *J. Alzheimers Dis*. 54 (2) (2016) 427–443.

Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ishikawa A, Ito H, Tominaga A. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy for poststroke patients with upper limb hemiparesis: preliminary study of a 15-day protocol. *Int J Rehabil Res*. 2010 Dec;33(4):339-45. doi: 10.1097/MRR.0b013e32833cdf10. PMID: 20613547.

- Wagner JM, Lang CE, et al. Sensorimotor impairments and reaching performance in subjects with poststroke hemiparesis during the first few months of recovery. *Phys Ther.* 2007; 87(6):751–765. [PubMed: 17442839]
- Wang RY, Wang FY, Huang SF, Yan YR. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation enhanced treadmill training effects on gait performance in individuals with chronic stroke: a double-blinded randomized controlled pilot trial. *Gait Posture* 2019;68:382–7.
- Wang Z.K., et al., Infiltration of invariant natural killer T cells occur and accelerate brain infarction in permanent ischemic stroke in mice, *Neurosci. Lett.* 633 (2016) 62–68.
- Ward AB. A literature review of the pathophysiology and onset of post-stroke spasticity. *Eur J Neurol.* 2012; 19(1):21–27. [PubMed: 21707868]
- Watkins CL, Leathley MJ, et al. Prevalence of spasticity post stroke. *Clin Rehabil.* 2002; 16(5):515–522. [PubMed: 12194622]
- Whishaw IQ, Alaverdashvili M, et al. The problem of relating plasticity and skilled reaching after motor cortex stroke in the rat. *Behav Brain Res.* 2008; 192(1):124–136. [PubMed: 18282620]
- Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D; EXCITE Investigators (2006) Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA* 296:2095-2104.
- Wolinski P., A. Glabinski, Chemokines and neurodegeneration in the early stage of experimental ischemic stroke, *Mediat. Inflamm.* 2013 (2013) 727189.
- Wolters A, Sandbrink F, Schlottmann A, Kunesch E, Stefan K, Cohen LG, Benecke R, et al. A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 2003;89:2339–45.
- Woodbury ML, Howland DR, et al. Effects of trunk restraint combined with intensive task practice on poststroke upper extremity reach and function: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2009; 23(1):78–91. [PubMed: 18812433]

Woodbury ML, Velozo CA, et al. Dimensionality and construct validity of the Fugl-Meyer Assessment of the upper extremity. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007; 88(6):715–723. [PubMed: 17532892]

Xiao L., et al., Human dental pulp cells differentiate toward neuronal cells and promote neuroregeneration in adult Organotypic hippocampal slices in vitro, *Int. J. Mol. Sci.* 18 (8) (2017).

Xu L.J., et al., Post-stroke treatment with miR-181 antagomir reduces injury and improves long-term behavioral recovery in mice after focal cerebral ischemia, *Exp. Neurol.* 264 (2015) 1–7.

Yahia L, Rhalmi S, et al. Sensory innervation of human thoracolumbar fascia. An immunohistochemical study. *Acta Orthop Scand.* 1992; 63(2):195–197. [PubMed: 1590057]

Yamada N, Kakuda W, Senoo A, Kondo T, Mitani S, Shimizu M, Abo M (2013) Functional cortical reorganization after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation plus intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis: evaluation by functional magnetic resonance imaging in poststroke patients. *Int J Stroke* 8:422-429.

Yan H., et al., Endothelin-1-induced focal cerebral ischemia in the growth hormone/IGF-1 deficient Lewis Dwarf rat, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 69 (11) (2014) 1353–1362.

Yang, L.K.K. Shah, T.J. Abbruscato, An in vitro model of ischemic stroke, *Methods Mol. Biol.* 814 (2012) 451–466.

Yenari M.A., T.M. Kauppinen, R.A. Swanson, Microglial activation in stroke: therapeutic targets, *Neurotherapeutics* 7 (4) (2010) 378–391.

Yuan X, Yang Y, Cao N, Jiang C. Promotion of poststroke motorfunction recovery with repetitive transcranial magnetic stimulation by regulating the interhemispheric imbalance. *Brain Sci* 2020;10:

Zhang X., et al., Intravenous administration of DPSCs and BDNF improves neurological performance in rats with focal cerebral ischemia, *Int. J. Mol. Med.* 41 (6) (2018) 3185–3194.

Zhang Y., et al., Accumulation of natural killer cells in ischemic brain tissues and the chemotactic effect of IP-10, *J. Neuroinflammation* 11 (2014) 79.

Zhu LL, Lindenberg R, et al. Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke. *Stroke*. 2010; 41(5):910–915. [PubMed: 20378864]

Zhuo M, Kandel ER, Hawkins RD. Nitric oxide and cGMP can produce either synaptic depression or potentiation depending on the frequency of presynaptic stimulation in the hippocampus. *Neuroreport* 1994;5:1033–6.

Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996;40:367–78.

Ziemann U. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1717–29.