



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

« ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ »

Διευθυντής ΠΜΣ: Αναπλ. Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Μη-επεμβατικές Μέθοδοι Ερεθισμού του Εγκεφάλου στη
Νευροαποκατάσταση**

Χαράλαμπος Κάβουρας

ΛΑΡΙΣΑ, ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ, 2022

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

Υπογραφή: Χαράλαμπος Κάβουρας

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΚΑΒΟΥΡΑΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2022

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΙΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΣΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

1. Ευθύμιος Δαρδιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής Τμηματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων
2. Ξηρομερήσιου Γεωργία, Επίκουρος Καθηγήτρια Τμηματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος
3. Νάσιος Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήματος Λογοθεραπείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Μέλος

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Non-invasive Brain Stimulation in Neurorehabilitation

«Στους γονείς μου»

Περίληψη

Οι νευρολογικές παθήσεις αποτελούν ένα πολυδιάστατο φαινόμενο με σοβαρές επιπτώσεις για το ίδιο το άτομο, την κοινωνία, καθώς και τα συστήματα υγείας ανά τον κόσμο. Η ραγδαία άνοδος των νευροεπιστημών τις τελευταίες δεκαετίες έδωσε νέα ώθηση στον χώρο της νευροαποκατάστασης, καθώς οδήγησε στην αποκάλυψη των βασικών μηχανισμών που διέπουν την νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου, ενώ η τεχνολογική εξέλιξη με τη σειρά της, συντέλεσε στην κατασκευή καινοτόμων εργαλείων με νευροτροποποιητικές ιδιότητες.

Ως εκ τούτου, τα τελευταία 25 χρόνια παρατηρείται αυξημένο ενδιαφέρον ως προς τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των μη-επεμβατικών μεθόδων ερεθισμού εγκεφάλου (NIBS) στην αποκατάσταση των νευρολογικών ασθενών. Από τις μεθόδους ηλεκτρικής και ηλεκτρομαγνητικής διέγερσης, όπως ο tDCS και ο TMS αντίστοιχα, στις νεότερες μεθόδους ηλεκτρικού ερεθισμού και εν συνεχεία στη χρήση υπερήχων, το πεδίο της μη-επεμβατικής νευροτροποποίησης φαίνεται ότι θα συνεχίσει να μας απασχολεί τα επόμενα χρόνια.

Αν και τα δεδομένα των μελετών μέχρι σήμερα είναι περισσότερο ερευνητικά παρά κλινικά, ωστόσο φαίνεται ότι οι NIBS μέθοδοι μπορούν να βοηθήσουν σημαντικά στη θεραπεία των νευρολογικών ελλειμμάτων. Περισσότερες κλινικές μελέτες θα οδηγήσουν στη σχεδίαση και ανάπτυξη νέων θεραπευτικών πρωτοκόλλων για τη βελτίωση των κλινικών παρεμβάσεων.

Λέξεις-Κλειδιά: *νευροαποκατάσταση, tDCS, TMS, εστιασμένος υπέρηχος, νευροτροποποίηση, NIBS*

Abstract

Neurological disorders are a multidimensional phenomenon with a severe impact on the patient, society, as well as on health systems worldwide. The rapid rise of neurosciences in the latest decades has given a new impetus to the field of neurorehabilitation, as it has led to the discovery of mechanisms underlying brain plasticity, while technological advancements, in turn, have contributed to the development of innovative neuromodulation tools.

Therefore, in the last twenty-five years, there has been an increasing interest in investigating the effectiveness of non-invasive brain stimulation (NIBS) methods in the rehabilitation of neurological patients. From electric and electromagnetic stimulation methods, such as tDCS and TMS respectively, to novel electrical stimulation methods, as well as the use of ultrasounds, the field of non-invasive neuromodulation will draw increased attention in the immediate future.

Although the data of the studies today are mainly experimental, it seems that NIBS methods can contribute significantly to the treatment of neurological deficits. More clinical studies will lead to the development of new treatment protocols to improve clinical interventions.

Keywords: *neurorehabilitation, tDCS, TMS, focused ultrasound, neuromodulation, NIBS*

Περιεχόμενα

Περίληψη	v
Abstract	vi
Περιεχόμενα.....	vii
Πρόλογος	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο : Μηχανισμοί Νευρικής Βλάβης.....	2
1.1 Τραυματισμός Νευρώνα	2
1.2 Ισχαιμία, Υποξία και Αιμορραγία	3
1.3 Φλεγμονή και Νευροεκφύλιση	4
1.4 Όγκοι και Λοιμώξεις του ΚΝΣ	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο : Νευροπλαστικότητα και Νευρογένεση	8
2.1 Συναπτική Πλαστικότητα	8
2.2 Νευρογένεση στα Θηλαστικά	10
2.3 Λειτουργική Αναδιοργάνωση του Εγκεφάλου	12
2.4 Ενδογενείς και Εξωγενείς Παράγοντες στη Νευροπλαστικότητα	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο : Πτυχές Νευροαποκατάστασης	18
3.1 Το Κόστος των Νευρολογικών Διαταραχών	18
3.2 Συμβατική Νευροαποκατάσταση	19
3.3 Αποτελεσματικότητα της Συμβατικής Νευροαποκατάστασης	21
3.4 Σύγχρονες Τεχνικές Αποκατάστασης	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ^ο : Ηλεκτρικός Ερεθισμός Εγκεφάλου	28
4.1 Επεμβατικές Μέθοδοι Εγκεφαλικού Ερεθισμού	29
4.2 Μη-επεμβατικές Μέθοδοι Ηλεκτρικού Εγκεφαλικού Ερεθισμού	31
Διακρανιακός Ηλεκτρικός Ερεθισμός (tDCS).....	31
Μηχανισμός δράσης tDCS	32
Η χρήση του tDCS στη νευροαποκατάσταση των γνωστικών λειτουργιών	34
Η χρήση του tDCS στη κινητική νευροαποκατάσταση.....	37
4.3 Νεότερες Μορφές Ηλεκτρικού NIBS	39
4.4 Συμπεράσματα	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ^ο : Μαγνητικός Ερεθισμός Εγκεφάλου	43
5.1 Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός	43
Μηχανισμός δράσης TMS	44
5.2 Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός στη Νευροαποκατάσταση	46
TMS στις κινητικές διαταραχές και στην αφασία	46
TMS στις γνωστικές διαταραχές	48
5.3 Συμπεράσματα	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ^ο : Διακρανιακός Ερεθισμός με τη Χρήση Υπερήχων	52
6.1 Μηχανισμός Δράσης του FU	52
6.2 Νευροτροποποιητικές Ιδιότητες του LITUS	53
Πειράματα σε ζώα	54
Μελέτες σε ανθρώπους.....	55
6.3 Συμπεράσματα	57
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ^ο : Γενικά Συμπεράσματα.....	58
7.1 NIBS: Αποτελεσματικότητα και Παράμετροι Βελτιστοποίησης	58
Αποτελεσματικότητα των NIBS στη νευροαποκατάσταση	58
Παράγοντες επίδρασης στην αποτελεσματικότητα των NIBS μεθόδων.....	59
7.2 Μελλοντικές Προκλήσεις	61
Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	63



Πρόλογος

Η παρούσα εργασία αφορά τις μη-επεμβατικές μεθόδους ερεθισμού του εγκεφάλου (NIBS) και τη δυνατότητα εφαρμογής τους σε πλαίσια νευροαποκατάστασης.

Αρχικά, στα πρώτα δύο κεφάλαια παρουσιάζονται οι διαφορετικοί νευροφυσιολογικοί μηχανισμοί που ευθύνονται για την καταστροφή των νευρικών κυττάρων, ενώ αναλύονται οι βασικές διεργασίες ανάκαμψης και αναδιοργάνωσης του εγκεφάλου, διαμέσου του μηχανισμού της νευροπλαστικότητας.

Στο τρίτο κεφάλαιο, αναλύονται οι διάφορες πτυχές της νευροαποκατάστασης σήμερα, του κόστους που αυτές επιφέρουν στα εθνικά συστήματα υγείας, τις βασικές μεθόδους αποκατάστασης που εφαρμόζονται, καθώς και η αποτελεσματικότητά τους.

Ακολούθως, το τέταρτο και πέμπτο κεφάλαιο αναφέρονται στις βασικές NIBS μεθόδους που εφαρμόζονται σήμερα, τα βασικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα που τις χαρακτηρίζουν, καθώς επίσης και στα αποτελέσματα των μελετών έως σήμερα, σε μια σειρά από κινητικές και γνωστικές παθήσεις.

Στο έκτο κεφάλαιο γίνεται παρουσίαση του διακρανιακού εστιασμένου υπέρηχου, που αν και βρίσκεται σε πειραματικό στάδιο, φαίνεται ότι θα απασχολήσει την ερευνητική και κλινική κοινότητα τα επόμενα χρόνια, λόγω των μεγάλων δυνατοτήτων του.

Τέλος, στο έβδομο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τα έως τώρα δεδομένα σχετικά με τον ρόλο των NIBS μεθόδων στη νευροαποκατάσταση, τους περιορισμούς και τις δυσκολίες που χαρακτηρίζει την κάθε μέθοδο χωριστά, καθώς και στις προκλήσεις που καλείται η ερευνητική κοινότητα να αντιμετωπίσει στο μέλλον, προκειμένου να εκμεταλλευτεί στο έπακρο τις νευροτροποποιητικές ιδιότητες που παρέχουν τα εργαλεία αυτά.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: Μηχανισμοί Νευρικής Βλάβης

Το *Κεντρικό Νευρικό Σύστημα* (ΚΝΣ) αποτελείται από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Τα κύτταρα του ΚΝΣ διακρίνονται σε δύο βασικές κατηγορίες: τους *νευρώνες*, οι οποίοι μεταφέρουν χημικές και ηλεκτρικές πληροφορίες εντός του νευρικού συστήματος και τα κύτταρα της *γλοίας*, τα οποία υπερτερούν αριθμητικά των νευρώνων σε αναλογία 10 προς 1 και συμμετέχουν σε υποστηρικτές διεργασίες (Banich & Compton, 2018). Πολλές παθολογικές καταστάσεις μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στον νευρωνικό ιστό, διαταράσσοντας τη λειτουργικότητά του και προκαλώντας μια σειρά από κινητικά, γνωστικά, συναισθηματικά ή αντιληπτικά ελλείμματα στους ασθενείς.

1.1 Τραυματισμός Νευρώνα

Οι νευρώνες αποτελούνται από τρία κυρίως μέρη: το κυτταρικό σώμα, τον νευράξονα και τους δενδρίτες. Ο νευρωνικός τραυματισμός δύναται να συμβεί και να επηρεάσει οποιοδήποτε τμήμα του κυττάρου, καθώς επίσης και την επικοινωνία του με τους γειτονικούς νευρώνες. Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (TBI) ή διατομή εγκεφαλικού ιστού από αιχμηρό αντικείμενο και χειρουργικές επεμβάσεις προκαλούν νευραπραξία, αξονότμηση ή νευρότμηση διαταράσσοντας ή τερματίζοντας τη λειτουργία του κυττάρου (Farina, Jensen & Akay, 2013).

Η διατομή μιας ομάδας νευρώνων αποτελεί την πρωτογενή βλάβη. Ωστόσο, από το σημείο της βλάβης ξεκινά μία εκφυλιστική διαδικασία η οποία στρέφεται και προς τις δύο κατευθύνσεις του νευράξονα και διαρκεί αρκετούς μήνες μετά το αρχικό τραύμα. Η προσθιόδρομη εκφύλιση του νευράξονα είναι γνωστή ως *εκφύλιση Wallerian* και οδηγεί στη θραυσματοποίηση του. Εξαιτίας του γεγονότος ότι οι νευρώνες διατηρούν τροφικές ιδιότητες μεταξύ τους, η καταστροφή του νευρώνα οδηγεί σε αλυσιδωτές αντιδράσεις που πλήττουν, προσθιόδρομα αλλά και αναδρομικά, τους απομακρυσμένους νευρώνες με τους οποίους αυτός συνδέεται, μια διαδικασία που ονομάζεται *διανευρωνική ατροφία* (Mtui, Gruener & FitzGerald, 2011). Για τον λόγο αυτό, νεότερες μελέτες τείνουν να θεωρούν την εκφύλιση Wallerian ως δευτερογενή νευρωνική βλάβη και επομένως, ως πιθανό θεραπευτικό στόχο σε παθήσεις όπως η TBI (για ανασκόπηση βλ. Hill και Loreto, 2021).

Επιπλέον, η βλάβη στο ΚΝΣ διαρρηγνύει τα αιμοφόρα αγγεία και επιτρέπει την εισροή μακροφάγων στη περιοχή του τραύματος για τη φαγοκυττάρωση των αξονικών υπολειμμάτων. Παράλληλα, δύο είδη γλοϊκών κυττάρων, τα αστροκύτταρα και τα μικρογλοία πολλαπλασιάζονται και δρουν επίσης ως μακροφάγα. Ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων αυτών οδηγεί στη δημιουργία



μιας ουλής γύρω από τη ζώνη του τραύματος με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται ο επανασηματισμός συνδέσεων διαμέσου της αναγέννησης των αξόνων (Farina et al., 2013).

1.2 Ισχαιμία, Υποξία και Αιμορραγία

Ο εγκέφαλος συνιστά ένα όργανο με πολύ υψηλές μεταβολικές απαιτήσεις. Ως εκ τούτου, καταστάσεις που στερούν στα εγκεφαλικά κύτταρα την πρόσβαση σε γλυκόζη και οξυγόνο επιφέρουν καταστρεπτικά αποτελέσματα μέσα σε ελάχιστα μόλις λεπτά (Wagner & Lanier, 1994). Η ισχαιμία του εγκεφάλου αποτελεί μία κατάσταση κατά την οποία η απόφραξη μιας εγκεφαλικής αρτηρίας, λόγω ενός εμβόλου ή θρόμβου, στερεί την αιμάτωση ολόκληρου ή ενός τμήματος του εγκεφαλικού ιστού. Αυτό έχει ως συνέπεια, τη μείωση της παροχής ενέργειας, την υπερδιέγερση των γλουταμινεργικών υποδοχέων και την υπερβολική έκκριση γλουταμίνης, την αύξηση των ιόντων ασβεστίου στο εσωτερικό του κυττάρου, την απώλεια του νευρωνικού δυναμικού και εντέλει τον κυτταρικό θάνατο (Taoufik & Probert, 2008).

Οι πιο κοινές παθήσεις που περιλαμβάνουν την εγκεφαλική ισχαιμία είναι τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ), η καρδιακή προσβολή και η νόσος των μικρών αγγείων του εγκεφάλου. Παρόμοιες με την ισχαιμία είναι η υποξία και η ανοξία. Οι καταστάσεις αυτές αναφέρονται στη μερική ή ολική στέρηση του εγκεφάλου από οξυγόνο αντίστοιχα, προκαλώντας μη αναστρέψιμες βλάβες. Περίπου το 20% του οξυγόνου στο ανθρώπινο σώμα καταναλώνεται από τον εγκέφαλο, το οποίο χρησιμοποιείται για την παραγωγή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) με σκοπό τη διατήρηση του μεμβρανικού δυναμικού και την ηλεκτρική διάδοση των σημάτων (Harris, Jolivet & Attwell, 2012). Υποξία ή ανοξία παρατηρούνται κυρίως σε παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος, πνιγμό ή ασφυξία, καθώς και στα νεογνά, λόγω επιπλοκών του τοκετού.

Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, με τη σειρά της, προκαλείται από τη ρήξη μιας εγκεφαλικής αρτηρίας και συνιστά μια πολύ σοβαρή κατάσταση με πολύ υψηλό αριθμό θνησιμότητας. Αποτελεί το 10-15% των ΑΕΕ, εκ των οποίων το 50% των ασθενών πεθαίνει μέσα σε διάστημα ενός μήνα, ενώ μόνο το 20% των επιζώντων ανακτά τη λειτουργική ανεξαρτησία του (Belur, Chang, He, Emanuel & Mack, 2013). Οι πρωτογενείς βλάβες προκαλούνται κατά τις πρώτες ώρες μετά την έναρξη της αιμορραγίας, λόγω του σχηματισμού αιματώματος που συμπιέζει και καταστρέφει τους γειτονικούς ιστούς αυξάνοντας την ενδοκράνια πίεση. Οι περισσότεροι ασθενείς θα μπορούσαν να επιβιώσουν από τις πρωτογενείς βλάβες, ωστόσο, ένα δεύτερο φαινόμενο, γνωστό ως εγκεφαλικό οίδημα, δύναται να οδηγήσει σε σοβαρά νευρολογικά ελλείμματα, ακόμα και στον θάνατο (Xi, Keer & Hoff, 2006). Το εγκεφαλικό οίδημα συνιστά μια παθολογική κατάσταση κατά την οποία ο όγκος



του νερού και του εγκεφαλικού ιστού αυξάνεται, με αποτέλεσμα να αυξάνεται και η ενδοκράνια πίεση. Πρόκειται για ένα πολύπλοκο φαινόμενο στο οποίο εμπλέκονται αγγειακοί παράγοντες, ο σχηματισμός θρομβίνης, η ερυθροκυτταρική λύση και η τοξικότητα της αιμοσφαιρίνης (Hoff & Xi, 2003, Zheng, Chen, Zhang & Hu, 2016).

1.3 Φλεγμονή και Νευροεκφύλιση

Το ανοσοποιητικό σύστημα κατέχει κεντρική θέση στη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού και την αντίδραση του σε μολύνσεις ή τραυματισμούς. Στον εγκέφαλο, τα μικρογλοία ελέγχουν το μικροπεριβάλλον για την έκκριση παραγόντων που επηρεάζουν τα γειτονικά αστροκύτταρα και τους νευρώνες. Σε παθολογικές καταστάσεις, τα μικρογλοία προάγουν μια αλυσιδωτή ανοσολογική αντίδραση που έχει ως τελικό στόχο την αντιμετώπιση της μόλυνσης και την αποκατάσταση του βιολογικού ιστού (Streit, 2002).

Ωστόσο, μια πληθώρα ερευνών τα τελευταία χρόνια δείχνει ότι νευροφλεγμονώδεις διεργασίες φαίνεται να εμπλέκονται στην ανάπτυξη και πρόοδο ενός αριθμού νευροεκφυλιστικών παθήσεων. Οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις χαρακτηρίζονται από προοδευτική δυσλειτουργία συγκεκριμένων πληθυσμών νευρώνων. Η απώλεια των νευρώνων αυτών συνδέεται με την εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια συγκέντρωση μη-φυσιολογικά αναδιπλούμενων πρωτεϊνών (Jellinger, 2010). Η διαδικασία αυτή πολλές φορές συμπίπτει με την ενεργοποίηση των ανοσοποιητικών κυττάρων. Ένα τέτοιο παράδειγμα θεωρείται η νόσος Alzheimer (AD) η οποία αποτελεί το 70% των διαταραχών άνοιας που διαγιγνώσκονται και χαρακτηρίζεται από απώλεια μνήμης, προοδευτική μείωση του γνωστικού επιπέδου, καθώς επίσης και ποικίλες συμπεριφορικές και νευροψυχιατρικές διαταραχές (Bougey & Graff-Radford, 2007). Στην AD, οι βήτα αμυλοειδείς (Aβ) πρωτεΐνες συσσωρεύονται σε εξωκυττάρια αμυλοειδείς πλάκες, ενώ οι υπερφωσφορυλιωμένες ταυ πρωτεΐνες σε ενδοκυττάριας νευροϊνιδιακούς σχηματισμούς. Αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση των μικρογλοίων (*μικρογλοίωση*) και των αστροκυττάρων (*αστρογλοίωση*), με τα πρώτα να σχηματίζουν συστάδες γύρω από τις αμυλοειδείς πλάκες, προκαλώντας προοδευτική απώλεια των νευρώνων (Thies & Bleiler, 2013).

Ασφαλώς ο μηχανισμός της φλεγμονώδους νευροεκφύλισης είναι εξαιρετικά πολύπλοκος και δεν είναι πλήρως κατανοητός. Φαίνεται, ωστόσο, ότι η χρόνια φλεγμονή επιφέρει αφενός συνθήκες μικρογλοίωσης και αστρογλοίωσης που οδηγούν σε λειτουργικές και δομικές αλλαγές στους νευρώνες, όπως για παράδειγμα η μείωση της έκκρισης νευροτροφικών παραγόντων (BDNF) από τα μικρογλοία (Parkhurst et al., 2013) και αφετέρου την εμπλοκή και διαμεσολάβηση πολλών άλλων



φλεγμονωδών παραγόντων που έχουν καταστρεπτικές δράσεις στους νευρώνες (για ανασκόπηση βλ. Ising και Heneka, 2018).

Στις νόσους με μη φυσιολογική αναδίπλωση πρωτεϊνών περιλαμβάνεται και η νόσος του Parkinson (PD), η οποία αποτελεί τη δεύτερη πιο κοινή νευροεκφυλιστική διαταραχή μετά την AD. Η PD προσβάλλει το 2% των άνω των 60, ενώ τα κύρια συμπτώματα της νόσου αφορούν πρωτίστως κινητικές διαταραχές (πχ., βραδυκινησία, τρόμο, ακαμψία κ.α.) και δευτερευόντως γνωστικά, συναισθηματικά και συμπεριφορικά ελλείμματα (Glass, Saijo, Winner, Marchetto & Gage, 2010). Χαρακτηριστική ένδειξη στη νευροπαθολογία της PD αποτελεί η απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων από την περιοχή κυρίως της μέλαινας ουσίας, καθώς και η παρουσία συγκεντρώσεων ασυνουκλεϊνης στο εσωτερικό των κυττάρων που ενεργοποιούν τα μικρογλοία και ορισμένους προφλεγμονώδεις μεσολαβητές, οι οποίοι δρουν απευθείας πάνω στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες (Danzer et al., 2007, Reynolds et al., 2008, Zhang et al., 2005). Τα προϊόντα που παράγονται από την ενεργοποίηση των μικρογλοίων και αστροκυττάρων λειτουργούν συνδυαστικά αυξάνοντας την νευροτοξικότητα και προκαλώντας την απόπτωση των νευρώνων (Hirsch & Hunot, 2009, Saijo et al., 2009).

Είναι γνωστό ότι τόσο τα μικρογλοία, όσο και τα αστροκύτταρα προκαλούν ξεχωριστές βλάβες στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Ωστόσο, φαίνεται να υπάρχει μια αλληλοσύνδεση μεταξύ τους που οδηγεί στη διατήρηση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Για παράδειγμα, η παραγωγή κυτοκινών από τα αστροκύτταρα ενεργοποιεί περαιτέρω τα μικρογλοία οδηγώντας στην ανάπτυξη κινητικών και απομυελινωτικών συνδρόμων (Chiang, Powell, Gold, Samimi & Campbell, 1996). Η πιο γνωστή απομυελινωτική νόσος είναι η πολλαπλή σκλήρυνση (MS), ένα ετερογενές και σύνθετο αυτοάνοσο νόσημα, το οποίο χαρακτηρίζεται από φλεγμονή, απομυελίνωση και εκφύλιση των νευραξόνων. Η MS προσβάλλει κυρίως νεαρά άτομα, ενώ σχεδόν διπλάσιο είναι το ποσοστό στις γυναίκες συγκριτικά με τους άντρες. Σε μία πρόσφατη μελέτη των Bakirtzis et al. (2020), ο επιπολασμός της νόσου στην Ελλάδα είναι 138.7 ανά 100.000 άντρες και 253.6 ανά 100.000 γυναίκες. Η MS χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη αισθητικών, κινητικών και γνωστικών ελλειμμάτων, οπτικές διαταραχές, κόπωση και δυσκολίες στη σκέψη, καθώς επίσης και διαταραχές του αυτόνομου κεντρικού συστήματος (Compston & Coles, 2008). Κατά τα πρώτα στάδια της νόσου, περίπου το 85% των ασθενών, παρουσιάζει εξάρσεις και υφέσεις των συμπτωμάτων που μπορούν να διαρκέσουν για αρκετά χρόνια. Ωστόσο, με τον καιρό η ανάκαμψη δεν είναι πλήρης και η πλειοψηφία των ασθενών εμφανίζει δευτεροπαθή προοδευτική MS. Σε αντίθεση με την AD και PD, η MS δεν ανήκει στις παθήσεις που χαρακτηρίζονται από συσσώρευση πρωτεϊνών. Η παθολογία στην MS οφείλεται σε βλάβη του



ανοσοποιητικού μηχανισμού που στοχεύει συστατικά των ελύτρων μυελίνης των νευρώνων (Glass et al., 2010). Στην έρευνα των Liddelow et al. (2017) διαπιστώθηκε πως τα ήδη επανενεργοποιημένα μικρογλοία, παρήγαγαν τρεις φλεγμονώδεις παράγοντες (Interleukin-1α, TNFα και C1q), οι οποίοι με τη σειρά τους, προκαλούσαν έναν νευροτοξικό υπότυπο των αστροκυττάρων. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι αυτοί οι παράγοντες οδηγούν στον θάνατο των νευρώνων, ενώ εμπλέκονται και στην απώλεια των συνάψεων που παρατηρούνται στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Πράγματι, ιστολογικά ευρήματα από μελέτες σε ασθενείς μετά το θάνατό τους, έχουν εντοπίσει αυτούς τους παράγοντες και σε άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις όπως είναι η AD, η PD, η νόσος Huntington (HD) και η πλαγία αμυοτροφική σκλήρυνση (ALS) (Ising & Heneka, 2018, Liddelow et al., 2017).

1.4 Όγκοι και Λοιμώξεις του ΚΝΣ

Οι όγκοι εγκεφάλου είναι ιδιαίτερα συχνοί και σε μεγάλο ποσοστό προέρχονται μέσω της μετάστασης από άλλα σημεία του σώματος (Eichler et al., 2011). Στους όγκους εγκεφάλου εμπλέκονται τα υποστηρικτικά κύτταρα του ΚΝΣ και προκύπτουν όταν νέα κύτταρα ξεκινούν να παράγονται ανεξέλεγκτα με ακανόνιστο ρυθμό. Τα κλινικά χαρακτηριστικά ποικίλουν και εξαρτώνται από το είδος και τον βαθμό του όγκου. Τα συμπτώματά τους, μεταξύ άλλων, ενδέχεται να περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, ναυτία και εμέτους, επιληπτικές κρίσεις, ημιπάρεση και αφασία, ενώ ένα αρκετά υψηλό ποσοστό ασθενών παρουσιάζει νευροψυχολογικά ελλείμματα και γνωστική έκπτωση (Chang et al., 2007, DeAngelis, 2001, Nazemi & Butler, 2011). Τα ελλείμματα αυτά είναι δευτερογενή και προκαλούνται λόγω των χωροεκτατικών ιδιοτήτων του όγκου, όπως είναι η εκτόπιση του εγκεφαλικού ιστού εξαιτίας του αυξανόμενου μεγέθους, το οίδημα στην περιογκική περιοχή, η αυξημένη ενδοκράνια πίεση και οι μικροαγγειακές βλάβες (DeAngelis, 2001, Eichler et al., 2011).

Επιπλέον, απειλή για τον εγκέφαλο αποτελούν οι λοιμώδεις νόσοι, λόγω της έλλειψης αμυντικών μηχανισμών στο ΚΝΣ. Ιοί, βακτήρια, παράσιτα και μύκητες δύνανται να εισέλθουν στο ΚΝΣ και να προκαλέσουν σοβαρές νευρολογικές βλάβες, ακόμα και θάνατο (Ekizoğlu, 2017). Η πιο γνωστή εγκεφαλική λοίμωξη είναι η βακτηριακή μηνιγγίτιδα, η οποία προσβάλλει 1.2 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως κάθε χρόνο (Borchorst & MØller, 2012). Προκαλείται συνήθως από τα βακτήρια του πνευμονιόκοκκου και μηνιγγιόκοκκου που προσβάλλουν τις μήνιγγες του εγκεφάλου και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF) και εάν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα, μέσω της χορήγησης αντιβιοτικών, μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια ακοής, νευροαναπτυξιακές διαταραχές στα παιδιά, νευροψυχολογικά ελλείμματα και θάνατο (Ekizoğlu, 2017).



Κεφάλαιο 1^ο: Μηχανισμοί Νευρικής Βλάβης

Άλλη μορφή εγκεφαλικής νόσου αποτελεί η εγκεφαλίτιδα, η οποία προκαλείται με την απευθείας προσβολή του εγκεφαλικού παρεγχύματος από έναν ιό, συνήθως του απλού εγκεφαλικού έρπητα (Granerod et al., 2010). Η εγκεφαλίτιδα στα νεογνά συνδέεται με προβλήματα όρασης ή τύφλωση, πάρεση ή σπαστική τετραπληγία, διαταραχές του λόγου, επιληπτικές κρίσεις κλπ.(Kimberlin, 2007), ενώ στους ενήλικες συνδέεται με αναδρομική αμνησία, ανοσμία και αφασίες (Whitley, 2006). Αντιμετωπίζεται με αντιϊκή θεραπεία (Kimberlin, 2007), ωστόσο, η νόσος συνδέεται με χρόνιες φλεγμονώδεις βλάβες όπως η εγκεφαλική ατροφία, λόγω του σχηματισμού ουλών από τα μικρογλοία και της ενεργοποίησης των αστροκυττάρων (Armien et al., 2010).



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: Νευροπλαστικότητα και Νευρογένεση

Η πλαστικότητα (*νευροπλαστικότητα*) αποτελεί ένα πολύ βασικό χαρακτηριστικό του εγκεφάλου που επιτρέπει την προσαρμογή του οργανισμού σε ένα διαρκώς μεταβαλλόμενο περιβάλλον. Για πολλά χρόνια η επιστημονική κοινότητα θεωρούσε ότι ο ενήλικος εγκέφαλος είναι άκαμπος και πως οι δομικές και λειτουργικές αλλαγές του ΚΝΣ αφορούν αποκλειστικά τον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο των παιδιών. Ωστόσο, η ανάπτυξη των νευροφυσιολογικών τεχνικών και των απεικονιστικών εργαλείων κατά τις τελευταίες δεκαετίες, ανέδειξε τις μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές που συντελούνται σε κυτταρικό και ιστολογικό επίπεδο, καθώς και σε επίπεδο νευρωνικών δικτύων, καθ' όλη τη διάρκεια της ενήλικης ζωής, αλλάζοντας ριζικά την αντίληψη που υπήρχε στο πεδίο της νευροαποκατάστασης.

2.1 Συναπτική Πλαστικότητα

Η δραστηριότητά μας στην καθημερινή ζωή προέρχεται από την ηλεκτρική και χημική επικοινωνία των νευρώνων μέσω της πυροδότησης των δυναμικών ενεργείας. Η εκμάθηση νέων δεξιοτήτων και γνώσεων οδηγεί σε λειτουργικές και δομικές αλλαγές ως προς την ισχύ των συνάψεων και των νευρωνικών συνδέσεων γενικότερα. Η λειτουργία της νευροπλαστικότητας εμπλέκεται σε μια σειρά από πολύπλοκες συμπεριφορές και ικανότητες του ΚΝΣ, όπως είναι η μνήμη και η μάθηση, η αισθητηριακή επεξεργασία, οι εξαρτήσεις και οι γνωστικές λειτουργίες (Meriney & Fanselow, 2019). Επιπλέον, η νευροπλαστικότητα αποτελεί τον βασικό μηχανισμό ανάκαμψης του εγκεφάλου έπειτα από τραυματισμό. Οι πλαστικές αλλαγές στον εγκέφαλο αποτελούν μια άμεση απόκριση του ΚΝΣ στη βλάβη ή μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της θεραπευτικής παρέμβασης, μέσω αποκατάστασης.

Μέχρι σήμερα, έχουν ανακαλυφθεί διαφορετικές μορφές συναπτικής πλαστικότητας. Μια απλή μορφή βραχύχρονης λειτουργικής πλαστικότητας αποτελεί ο *κορεσμός* και η *ευαισθητοποίηση*¹. Ο κορεσμός αναφέρεται στη μείωση της συχνότητας και της έντασης των διεγερτικών μετασυναπτικών δυναμικών, λόγω επαναλαμβανόμενων, χαμηλής-έντασης, αισθητικών ερεθισμάτων (Rankin et al., 2009). Από την άλλη πλευρά, η ευαισθητοποίηση αναφέρεται στην ενίσχυση της απόκρισης σε κάποιο εν δυνάμει επικίνδυνο ερέθισμα και εκδηλώνεται μέσω της αύξησης των διεγερτικών μετασυναπτικών δυναμικών (Jin, Kandel & Hawkins, 2011).

¹ Habituation & sensitization αντίστοιχα.



Κεφάλαιο 2^ο: Νευροπλαστικότητα και Νευρογένεση

Ανάμεσα στις μακροχρόνιες μορφές λειτουργικής συναπτικής πλαστικότητας, οι πιο γνωστές είναι η *μακρά μετασυναπτική ενίσχυση* (LTP) και η *μακρά μετασυναπτική καταστολή* (LTD), οι οποίες οδηγούν σε αλλαγές στην ισχύ των συναπτικών συνδέσεων και δύνανται να διαρκέσουν για ώρες ή μέρες (Meriney & Fanselow, 2019). Όπως υποδηλώνει και η ονομασία της, η LTP, μέσω μιας διαδοχής μοριακών μεταβολών, οδηγεί στην αύξηση των υποδοχέων της μετασυναπτικής μεμβράνης και κατ' επέκταση στην ενίσχυσή της. Ειδικότερα, η δραστηριότητα των γλουταμινικών υποδοχέων (NMDA) ξεκινά ως απόκριση σε μία συνεχή μακρόχρονη διέγερση, η οποία συνοδεύεται από την αύξηση των ιόντων ασβεστίου στον ενδοκυττάριο χώρο. Η εισροή των ιόντων ασβεστίου με τη σειρά της, επιτρέπει την μετακίνηση των υποδοχέων AMPA στην κυτταρική μεμβράνη. Εφόσον η διέγερση συνεχιστεί, τότε η μετασυναπτική μεμβράνη παράγει μια νέα δενδριτική άκανθα (Lüscher, Nicoll, Malenka & Muller, 2000, Piradov, Chernikova & Suponeva, 2018). Η LTD αντιθέτως, αφορά τη μείωση των συγκεντρώσεων ασβεστίου και κατ' επέκταση τη μείωση του αριθμού μετασυναπτικών υποδοχέων, ως απάντηση στην αδράνεια των NMDA υποδοχέων. Οι LTP και LTD αποτελούν εξαιρετικά σημαντικούς παράγοντες της συναπτικής πλαστικότητας και συμβάλλουν στη μάθηση τόσο των γνώσεων όσων και των δεξιοτήτων (Gu, Janoschka & Ge, 2012).

Σε δομικό επίπεδο πρωτεύοντα ρόλο διαδραματίζουν οι δενδρίτες και κυρίως οι άκανθες τους. Οι δενδριτικές άκανθες δύνανται να αναπτυχθούν, να συρρικνωθούν, να πολλαπλασιαστούν ή να εξαλειφθούν προκειμένου να βελτιστοποιήσουν τα νευρωνικά κυκλώματα, μέσω της συναπτογένεσης (Caroni, Donato & Muller, 2012). Επιπλέον, αυτές οι μορφοποιήσεις των ακάνθων φαίνεται να αποτελούν τη δομική βάση για την κωδικοποίηση των πληροφοριών και τη μάθηση (Yang, Pan & Gan, 2009).

Οι μοριακοί μηχανισμοί που διέπουν και καθοδηγούν την ανάπτυξη και ωρίμανση των ακάνθων είναι πολύπλοκοι και εμπλέκουν, μεταξύ άλλων, τις σηματοδότησες και τους νευροτροφικούς παράγοντες, όπως τους NGF και BDNF (Meriney & Fanselow, 2019, Pasterkamp & Giger, 2009). Σε αντίθεση με το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ), το ΚΝΣ δεν παρουσιάζει αξονική πλαστικότητα λόγω της απουσίας των νευροτροφικών παραγόντων, της αναστολής της αξονικής ανάπτυξης από τα ολιγοδενδροκύτταρα και τη φαγοκυτταρική δράση των μικρογλοίων (Filous & Schwab, 2018). Η αξονική αναγέννηση αποτελεί αντικείμενο συνεχούς έρευνας, δεδομένης της σημασίας της για την ανάπτυξη νέων θεραπειών στον τομέα της νευροαποκατάστασης.



2.2 Νευρογένεση στα Θηλαστικά

Η νευρογένεση συμβαίνει λόγω της διαίρεσης των νευρικών βλαστοκυττάρων και της επακόλουθης ωρίμανσής τους σε προγόνους νευρικών κυττάρων. Αυτοί οι πρόγονοι αρχικά μεταναστεύουν και έπειτα διαφοροποιούνται και ωριμάζουν σε νευρώνες, κύτταρα της γλοίας ή συμβάλλουν στην αγγειογένεση. Για πολλά χρόνια επικρατούσε η αντίληψη ότι η νευρογένεση συνιστούσε μια ιδιότητα που λάμβανε χώρα κατά την κύηση και τερματιζόταν μετά τη γέννηση (Gage, 2019). Έτσι, η πρώτη αναφορά στη δυνατότητα παραγωγής νέων νευρώνων μετά τη γέννηση στα θηλαστικά αντιμετωπίστηκε με έντονο σκεπτικισμό και αμφιβολίες από την επιστημονική κοινότητα (Altman & Das, 1965, 1967, Rakic, 2002). Ωστόσο, ευφυείς μέθοδοι χαρτογράφησης με έκχυση βρωμοδεοξουριδίνης, καθώς και η ιστολογική ανάλυση κατά την νεκροψία οδήγησε στον εντοπισμό κυττάρων που έχουν υποστεί πρόσφατα μίτωση (Eriksson et al., 1998). Επιπλέον, οι νεκροψίες με ανοσοκυτταροχημικές αναλύσεις οδήγησαν στην ανάδειξη βιοδεικτών που αφορούν την ύπαρξη κυτταρικής έκφρασης και διαφοροποίησης στον εγκέφαλο των ανθρώπων (Curtis et al., 2003, Dennis, Suh, Rodriguez, Kril & Sutherland, 2016).

Σήμερα είναι γνωστό ότι οι βασικές κυτταρογενετικές περιοχές στον εγκέφαλο των ενηλίκων είναι δύο: η υποκοιλιακή ζώνη (subventricular zone, SVZ) των πλάγιων κοιλιών του εγκεφάλου και η υποκοκκιώδης ζώνη (subgranular zone, SGZ) της οδοντωτής έλικας του ιπποκάμπου. Από τις περιοχές αυτές προέρχονται κυρίως νευρικά βλαστοκύτταρα και δευτερευόντως κύτταρα της γλοίας (Kazanis, 2009, Seri, García-Verdugo, Collado-Morente, McEwen & Alvarez-Buylla, 2004).

Η νευρογένεση εμπλέκεται σε μια σειρά από φυσιολογικές λειτουργίες, όπως η όσφρηση, η μνήμη και η μάθηση, ενώ φαίνεται να παίζει ρόλο στις ψυχιατρικές και νευρολογικές παθήσεις (Cameron & Glover, 2015). Παράλληλα, συμβάλλει στην ομοιοστάση της φυσιολογικής λειτουργίας του εγκεφάλου μέσω της συστηματικής αντικατάστασης νευρικών και γλοιϊκών κυττάρων (Kazanis, 2012). Ήδη στο προηγούμενο κεφάλαιο έγινε αναφορά στην *αστρογλοίωση*, μια διαδικασία κατά την οποία τα αστροκύτταρα αυξάνονται σε μέγεθος, πολλαπλασιάζονται και μεταναστεύουν στο σημείο της νευρικής βλάβης, σχηματίζοντας μία ουλή γύρω από τον τραυματισμένο ιστό (Fawcett & Asher, 1999). Αντίστοιχες ιδιότητες εμφανίζουν και άλλα γλοιϊκά κύτταρα, όπως τα μικρογλοία και τα ολιγοδενδροκύτταρα, με τα τελευταία να επιστρατεύονται για την επαναμυελίνωση των νευραξόνων (Franklin, 2008).

Η ομοιοστατική λειτουργία της νευρογένεσης φαίνεται να μειώνεται σημαντικά με το γήρας, όπως προκύπτει από τη σταδιακή συρρίκνωση του μεγέθους της SVZ (Luo, Daniels, Lenington, Notti & Conover, 2006) και του όγκου του ιπποκάμπου στους ηλικιωμένους (Small, Tsai, DeLaPaz, Mayeux



& Stern, 2002), ενώ φαίνεται να συνδέεται με διαταραχές της όσφρησης (Enwere et al., 2004) και γνωστικές διαταραχές (Drapeau et al., 2003, Driscoll et al., 2006). Ωστόσο, το 2013 μια ομάδα ερευνητών βρήκε ότι ο ανθρώπινος υπόκαμπος παράγει περίπου 700 νέα κύτταρα την ημέρα, αριθμός που αντιστοιχεί στην ετήσια αντικατάσταση του 1.75% του συνολικού αριθμού των κυττάρων στη περιοχή αυτή, ενώ επηρεάζεται ελάχιστα από την ηλικία (Spalding et al., 2013). Σε μία μεταγενέστερη έρευνα, οι ερευνητές αυτοί δημοσίευσαν ευρήματα νευρογένεσης στο ραβδωτό σώμα ενηλίκων, περιοχή που έχει συνδεθεί με τα κίνητρα, την ανταμοιβή και τον κινητικό έλεγχο (Ernst et al., 2014).

Οι ιδιότητες της νευρογένεσης και των μηχανισμών που τη διέπουν βρίσκονται στο επίκεντρο αρκετών ερευνητών για την εν δυνάμει συνεισφορά της στη νευροαποκατάσταση. Πειράματα σε επίμυες και πιθήκους έχουν δείξει ότι σε καταστάσεις νευρικής βλάβης, όπως η ισχαιμία, οι νευροβλάστες² μεταναστεύουν στην περιοχή του εμφράκτου και γύρω από αυτό, όπου στη συνέχεια διαφοροποιούνται σε ολοκληρωμένους νευρώνες (Tonchev, Yamashima, Zhao, Okano & Okano 2003, Zhang, Zhang, Zhang & Chopp, 2001). Ωστόσο, το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών των νέων νευρώνων δεν κατορθώνουν να επιβιώσουν, λόγω του μικροπεριβάλλοντος το οποίο χαρακτηρίζεται από έλλειψη τροφικών παραγόντων, καθώς επίσης και την ύπαρξη χρόνιων φλεγμονωδών αποκρίσεων (Arvidsson, Collin, Kirik, Kokaia & Lindvall, 2002, Jin et al., 2003, Zhang et al., 2004). Για τον λόγο αυτό, οι έρευνες πάνω στην νευρογένεση έχουν εστιάσει στον ρόλο των μικρογλοίων και των αστροκυττάρων τα οποία από τη μία πλευρά μπορούν να ενισχύσουν την επιβίωση των νέων νευρώνων μέσω της έκκρισης προστατευτικών παραγόντων, όμως από την άλλη αποκτούν νευροτοξικές ιδιότητες σε περιπτώσεις νευρικής βλάβης (Magnusson & Frisén, 2016, Szalay et al., 2016). Παράλληλα, έχει εξεταστεί και ο ρόλος της αγγειογένεσης στη προαγωγή της νευρογένεσης, με τις έρευνες να δείχνουν ότι αυτές οι δύο ιδιότητες σχετίζονται μεταξύ τους (Madelaine et al., 2017, Zhang et al., 2019).

Εν κατακλείδι, οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη νευρογένεση και την επιβίωση των νέων νευρώνων είναι ιδιαίτερα σύνθετοι και πολύπλοκοι, ωστόσο αποτελούν αντικείμενο διαρκούς έρευνας. Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών που στοχεύουν στην τοξικότητα του μικροπεριβάλλοντος με στόχο την επιβίωση των νευρώνων, ενώ διερευνάται και η αποτελεσματικότητα της απευθείας έγχυσης βλαστοκυττάρων στον τραυματισμένο ιστό (για ανασκόπηση βλ. Rahman, Amruta, Pinteaux & Bix, 2021).

² Πρόγονοι νευρώνων



2.3 Λειτουργική Αναδιοργάνωση του Εγκεφάλου

Το 1949 ο Καναδός νευροψυχολόγος Donald Hebb στο βιβλίο του «*The Organization of Behavior*» χρησιμοποίησε τη φράση «*Neurons that fire together, wire together*»³ προκειμένου να περιγράψει τον τρόπο με τον οποίο τα νευρωνικά δίκτυα σχηματίζονται και ενισχύονται μέσα από την επανάληψη. Όσο περισσότερο ο εγκέφαλος εκτελεί ένα συγκεκριμένο έργο, τόσο ισχυρότερο γίνεται το συγκεκριμένο νευρωνικό δίκτυο και τόσο πιο αποτελεσματική η εκτέλεση του έργου.

Η *Χεμπιανή μάθηση*, όπως αποκαλείται, αφορά τη *λειτουργική και δομική αναδιοργάνωση* του εγκεφάλου που προκύπτει μέσα από τις εμπειρίες του οργανισμού και έχει τη βάση της στην συναπτική πλαστικότητα και νευρογένεση που περιγράφηκαν νωρίτερα. Το 2000 οι Maguire και οι συνεργάτες χρησιμοποιώντας μαγνητική τομογραφία (MRI), μελέτησαν τις δομικές διαφορές σε επαγγελματίες οδηγούς σε σύγκριση με μία ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο όγκος των οπίσθιων ιπποκάμπων, μιας περιοχής που θεωρείται ως έδρα των οπτικοχωρικών αναπαραστάσεων στον εγκέφαλο, ήταν αυξημένος στους επαγγελματίες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, γεγονός που υποδηλώνει μηχανισμούς νευροπλαστικότητας. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε μεταγενέστερη έρευνα (Woollett & Maguire, 2011). Παρόμοιες μελέτες δομικής νευροαπεικόνισης έχουν αναδείξει αντίστοιχες μορφολογικές διαφορές και σε άλλες επαγγελματικές κατηγορίες όπως οι μουσικοί (Gaser & Schlaug, 2003) και οι αθλητές πολεμικών τεχνών (Roberts, Bain, Day & Husain, 2012).

Στη νευροαποκατάσταση, ο όρος λειτουργική αναδιοργάνωση αναφέρεται στην ικανότητα των γειτονικών ή απομακρυσμένων εγκεφαλικών περιοχών να αποκαθιστούν μερικώς δυσλειτουργίες που προκύπτουν ύστερα από κάποια βλάβη ή τραυματισμό. Η διατάραξη των νευρωνικών δικτύων διεγείρει την αναδιοργάνωση των νευρωνικών συνδέσεων του ιστού, τόσο γύρω από το σημείο της βλάβης όσο και στο αντίπλευρο ημισφαίριο και στις υποφλοιώδεις δομές με τις οποίες η τραυματισμένη περιοχή συνδέεται λειτουργικά (Alia et al., 2017, Nudo, 2013). Αυτή η πλαστικότητα του εγκεφάλου δεν είναι πάντοτε ωφέλιμη. Παραδείγματα δυσπροσαρμοστικής πλαστικότητας αποτελεί η σπαστικότητα ή ο νευροπαθής πόνος που παρατηρείται μετά από ένα ΑΕΕ ή ακρωτηριασμό αντίστοιχα.

Εντούτοις, πολλά πειράματα σε ανθρώπους και ζώα έχουν δείξει ότι οι νευροφυσιολογικοί μηχανισμοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν, μέσω συμπεριφορικών παρεμβάσεων, με στόχο τη βελτίωση του ασθενούς (Dancause & Nudo, 2011, Kerr, Cheng & Jones, 2011). Πολύτιμες

³ Μτφ. «νευρώνες που εκπυρσοκροτούν μαζί, δένονται μαζί» (Hebb, 1949).



πληροφορίες για τη λειτουργική αναδιοργάνωση των νευρωνικών δικτύων έχουν επιβεβαιωθεί κυρίως μέσω νευροαπεικονιστικών δεδομένων. Έρευνες με χρήση λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) έχουν αναδείξει διαφορετικά πρότυπα ενεργοποίησης των εγκεφαλικών περιοχών σε διαφορετικές χρονικές περιόδους μετά τη βλάβη, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο εγκέφαλος υφίσταται κάποιας μορφής επανοργάνωση. Οι περισσότερες έρευνες εγκεφαλικής αναδιοργάνωσης στους ανθρώπους έχουν εστιάσει στο αισθητικοκινητικό σύστημα και ιδιαίτερα στον πρωτογενή κινητικό φλοιό (M1), καθώς υπάρχει μια τοπογραφική οργάνωση (mapping) των αισθητικών και κινητικών αναπαραστάσεων στην περιοχή αυτή. Μια σειρά ερευνών σε ημιπληγικούς ασθενείς με ΑΕΕ έχουν δείξει αυξημένη ενεργοποίηση τόσο των γειτονικών περιοχών της βλάβης, όσο και του αντίπλευρου ημισφαιρίου (Rehme, Eickhoff, Rottschy, Fink & Grefkes, 2012). Επιπλέον, σε ασθενείς με ελλιπή λειτουργικότητα του προσβεβλημένου άκρου, τείνουν να επιστρατεύονται κινητικές και μη κινητικές περιοχές τρεις μήνες μετά τη βλάβη (Calautti et al., 2007). Παρόμοια πρότυπα αυξημένης ενεργοποίησης άλλων περιοχών, έχουν παρατηρηθεί και σε άλλα λειτουργικά συστήματα, όπως το σύστημα της προσοχής σε ασθενείς με ημιχωρική αμέλεια (Corbetta, Kincade, Lewis, Snyder & Sapir, 2005) και το σύστημα του λόγου σε ασθενείς με αφασία (Saur et al., 2006). Οι μελέτες αυτές είναι ιδιαίτερα χρήσιμες καθώς παρέχουν δεδομένα για τους φυσιολογικούς μηχανισμούς ανάκαμψης που διέπουν τον εγκέφαλο, ενώ επίσης, επιτρέπουν την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης αποκατάστασης σε μια σειρά από νευρολογικές παθήσεις όπως η MS (Péran et al., 2020), τα ΑΕΕ και οι διαταραχές του λόγου (Alia et al., 2017, Stockert et al., 2020), καθώς επίσης και οι άνοιες (van Paasschen et al., 2013).

Η εξέλιξη της τεχνολογίας και η ανάπτυξη ευφώνων αλγορίθμων τα τελευταία χρόνια επέτρεψαν τη μοντελοποίηση των νευρωνικών δικτύων τόσο σε υγιή όσο και σε παθολογικό πληθυσμό. Προηγμένες μέθοδοι στατιστικής εκτίμησης και ανάλυσης σήματος, κατέστησαν δυνατή τη μελέτη της δομικής, λειτουργικής και αποτελεσματικής⁴ συνδεσιμότητας των νευρωνικών δικτύων, δια φωτίζοντας τον τρόπο με τον οποίο οι διαφορετικές εγκεφαλικές περιοχές συνδέονται ανατομικά και επικοινωνούν μεταξύ τους σε μια σειρά από λειτουργίες και ικανότητες του ΚΝΣ (Friston, 2011, Sala-Llonch, Bartres-Faz & Junqué, 2015). Οι μελέτες συνδεσιμότητας, συνιστούν ουσιαστικά στατιστικές αναλύσεις που προέρχονται από το εγκεφαλικό σήμα και επιτρέπουν την εκτίμηση της

⁴ Η δομική (structural) συνδεσιμότητα αναφέρεται στην ανατομική σύνδεση δύο ή περισσότερων εγκεφαλικών περιοχών μέσω νευρικών ινών. Από την άλλη πλευρά, η λειτουργική (functional) συνδεσιμότητα αφορά την στατιστική εξάρτηση δύο ή περισσότερων περιοχών που ενεργοποιούνται ή αναστέλλονται μαζί. Η αποτελεσματική (effective) συνδεσιμότητα συνιστά μια προέκταση της λειτουργικής, καθώς αναδεικνύει όχι μόνο την ύπαρξη στατιστικής εξάρτησης, αλλά και την κατεύθυνση της σχέσης αυτής. Με άλλα λόγια, η αποτελεσματική συνδεσιμότητα μας δείχνει εάν μία περιοχή προκαλεί την ενεργοποίηση ή την απενεργοποίηση μιας άλλης περιοχής (Bassett & Sporns, 2017).



αλληλεπίδρασης ενός πληθυσμού νευρώνων με κάποιον άλλον, γεγονός που αναδεικνύει μια λειτουργική σχέση μεταξύ τους (Bassett & Sporns, 2017).

Μια επέκταση των μεθόδων εκτίμησης συνδεσιμότητας αποτελούν οι αναλύσεις δικτύου ή *γράφων* οι οποίες επιχειρούν να ερμηνεύσουν τη λειτουργία του εγκεφάλου ως δίκτυο, το οποίο αποτελείται από κόμβους που συνδέονται μεταξύ τους (Bullmore & Sporns, 2009). Οι αναλύσεις γράφων του εγκεφάλου αποτελούν ένα πολύ σημαντικό βήμα για την κατανόηση του τρόπου με τον οποίον τα ανατομικά δίκτυα οργανώνονται και παράγουν πολύπλοκα δυναμικά. Αν και το πεδίο αυτό είναι ιδιαίτερα νέο στον χώρο των νευροεπιστημών, εντούτοις μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην κατανόηση των παθολογικών καταστάσεων του εγκεφάλου και του τρόπου αναδιοργάνωσης του στις νευρικές βλάβες και στην αποκατάσταση (Bigler & Allder, 2021, Fornito, Zalesky & Breakspear, 2015).

2.4 Ενδογενείς και Εξωγενείς Παράγοντες στη Νευροπλαστικότητα

Οι έρευνες έχουν αναδείξει μια σειρά από ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες που ενδέχεται να ενισχύσουν ή να παρεμποδίσουν τον μηχανισμό λειτουργίας της νευροπλαστικότητας. Ένας ενδογενής παράγοντας αποτελεί η γήρανση του εγκεφάλου, η οποία είναι πιο έντονη στον προμετωπιαίο φλοιό και στον ιππόκαμπο. Καθώς γηράσκουμε, οι νευρώνες εκφυλίζονται και η συνοχή της λευκής ουσίας μειώνεται, με αποτέλεσμα να υπάρχει μια μείωση στον συνολικό όγκο και βάρος του εγκεφάλου (Costandi, 2016). Πειράματα σε επίμυες έχουν δείξει μικρότερο αριθμό συνάψεων στον ιππόκαμπο των ηλικιωμένων σε σύγκριση με τους νεότερους επίμυες, καθώς επίσης και ελλείμματα στη διαδικασία της LTP και LTD (Burke & Barnes, 2006). Στους ανθρώπους, μελέτες fMRI έχουν δείξει διαφορετικά πρότυπα ενεργοποίησης μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων. Ειδικότερα, οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν μικρότερη ενεργοποίηση σε περιοχές των έσω κροταφικών λοβών σε σύγκριση με τους νέους, αλλά υψηλότερη ενεργοποίηση σε μετωπιαίες και βρεγματικές περιοχές (Burgmans, van Boxtel, Vuurman, Evers & Jolles, 2010). Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά δεν σημαίνουν απαραίτητα γνωστική έκπτωση στους ηλικιωμένους. Αν και η μειωμένη πλαστικότητα των ηλικιωμένων θα μπορούσε να αποδοθεί στη μειωμένη ικανότητα για νευρογένεση της SGZ με το γήρας (Drapeau et al., 2003), εντούτοις, δεν υπάρχει σαφής απάντηση αναφορικά με το κατά πόσο η απώλεια των νευρώνων στον ιππόκαμπο συνεπάγεται μειωμένη γνωστική λειτουργία, δεδομένου ότι τα ευρήματα είναι αντικρουόμενα (Deng, Aimone & Gage, 2010).

Στους ενδογενείς παράγοντες της νευροπλαστικότητας εντάσσονται και οι γενετικοί παράγοντες που εμπλέκονται στην ικανότητα αυτή. Ένας ολοένα αυξανόμενος όγκος ερευνών επιχειρεί να



Κεφάλαιο 2^ο: Νευροπλαστικότητα και Νευρογένεση

αποκωδικοποιήσει το γενετικό υπόβαθρο που συνδέεται με τη συναπτογένεση, όπως το γονίδιο *Zif268* (Knapska & Kaczmarek, 2004), καθώς επίσης και μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο CREB (cAMP response element binding protein), η ενεργοποίηση του οποίου είναι υπεύθυνη για διάφορες βιολογικές αποκρίσεις, μεταξύ των οποίων είναι η ενεργοποίηση αναπτυξιακών παραγόντων, ενζύμων και δομικών πρωτεϊνών (McClung & Nestler, 2008). Αν και η ανάλυση των μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στις διάφορες μορφές πλαστικότητας ξεφεύγει της παρούσας εργασίας, ωστόσο τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τις μελέτες τονίζουν τον κεντρικό ρόλο των γονιδίων στην πλαστικότητα, ως απόκριση στις περιβαλλοντικές αλλαγές και στην εκδήλωση νευρολογικών διαταραχών (Aizawa et al., 2015, Smith et al., 2017).

Στους εξωγενείς παράγοντες της πλαστικότητας εμπίπτουν οι επιδράσεις του περιβάλλοντος. Δεκαετίες ερευνών σε ζώα έχουν αναδείξει τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει ο εμπλουτισμός του περιβάλλοντος με πολλαπλά ερεθίσματα στη συναπτική πλαστικότητα και νευρογένεση. Συγκεκριμένα, ένα περιβάλλον εμπλουτισμένο σε ερεθίσματα φαίνεται να οδηγεί σε αύξηση τόσο του βάρους του εγκεφάλου όσο και της πυκνότητας του φλοιού. Οι αλλαγές αυτές δεν οφείλονται στην ύπαρξη υψηλότερου αριθμού νευρώνων, αλλά στην αύξηση του όγκου των κυττάρων, της δενδριτικής διακλάδωσης, της πυκνότητας των ακάνθων και του αριθμού των συνάψεων (για ανασκόπηση βλ. Eckert & Abraham, 2013). Τα οφέλη του εμπλουτισμού αυξάνονται όταν συνδυάζονται με σωματική άσκηση, καθώς η τελευταία συνδέεται με την ενίσχυση της νευρογένεσης (Olson, Eadie, Ernst & Christie, 2006b). Ενώ η άσκηση φαίνεται να ενισχύει την κυτταρική διαφοροποίηση, ο εμπλουτισμός του περιβάλλοντος συμβάλλει στην επιβίωση των νέων νευρώνων (Olson, Eadie, Ernst & Christie, 2006a). Στους ανθρώπους, η αερόβια άσκηση έχει συνδεθεί με τη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας, τη μείωση των κινητικών ελλειμμάτων, την αύξηση των νευροτροφινών, την ενίσχυση της νευρογένεσης, καθώς και τη συνοχή της λευκής ουσίας (Mattson, Moehl, Ghena, Schmaedick & Cheng, 2018).

Από την άλλη πλευρά, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά την πλαστικότητα του εγκεφάλου. Ένας από αυτούς τους παράγοντες αποτελεί το στρες. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι το προγεννητικό στρες αυξάνει τα επίπεδα κορτιζόλης και κορτικοτροπίνης στο αίμα τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου και περιορίζει τη συγκέντρωση νευροτροφικών παραγόντων, όπως ο BDNF (Mishra, Patni, Hegde, Aleya & Tewari, 2021). Επιπλέον, το χρόνιο στρες, έχει ενοχοποιηθεί για τη συρρίκνωση του υποκάμπου σε ασθενείς με κατάθλιψη, γεγονός που αρχικά είχε αποδοθεί εσφαλμένα στον θάνατο των νευρώνων λόγω των γλυκοκορτικοειδών (Czeh et al., 2001, Uno, Tarara, Else, Suleman & Sapolsky, 1989). Ωστόσο, μεταγενέστερες έρευνες έδειξαν ότι



Κεφάλαιο 2^ο: Νευροπλαστικότητα και Νευρογένεση

η διαφορά στον όγκο του ιπποκάμπου σε καταστάσεις χρόνιου στρες οφείλεται μάλλον σε μείωση των δενδριτικών ακάνθων και όχι στην απώλεια των ίδιων των νευρικών κυττάρων (Czeh & Lucassen, 2007). Ο ακριβής ρόλος των ορμονών του στρες στον εγκέφαλο και στη νευροπλαστικότητα δεν έχει αναγνωριστεί πλήρως και αποτελεί ένα εξελισσόμενο πεδίο έρευνας (Merkulov, Merkulova & Bondar, 2017).

Τα νευροδιαβιβαστικά συστήματα, με τη σειρά τους, έχουν τη δυνατότητα τροποποίησης της νευροπλαστικότητας, γεγονός που μελλοντικά μπορεί να συμβάλει στην νευροαποκατάσταση. Η ντοπαμίνη έχει βρεθεί να συνεισφέρει σημαντικά στην γλουταμινεργική συναπτική πλαστικότητα, μέσω της διεύρυνσης του χρονικού ορίου για την επίτευξη της LTP (Edelmann & Lessmann, 2011, Zhang, Lau & Bi, 2009). Ο θεραπευτικός ρόλος της ντοπαμίνης, ως ενισχυτής της πλαστικότητας, έχει διερευνηθεί σε διάφορες έρευνες. Η δια του στόματος χορήγηση λεβοντόπα (L-dopa) βρέθηκε να βελτιώνει σημαντικά την εκμάθηση κινητικών έργων του παρετικού άνω άκρου σε ασθενείς με χρόνια ΑΕΕ (Flöel et al., 2005, Rösser et al., 2008). Επιπλέον, η χορήγηση L-dopa φαίνεται να ενισχύει την φλοιϊκή διεγερσιμότητα έπειτα από διακρανιακό ηλεκτρικό ερεθισμό (tDCS) (Kuo, Paulus & Nitsche, 2007). Ωστόσο, τα ευρήματα για τα οφέλη της ντοπαμίνης στην αποκατάσταση είναι αντικρουόμενα, ενώ σε ορισμένες έρευνες δεν προκύπτει κάποιο συνολικό όφελος (Restemeyer, Weiller & Liepert, 2007).

Ακολούθως, η σεροτονίνη φαίνεται να εμπλέκεται στη μνήμη και μάθηση, στη νευρογένεση στον ιππόκαμπο (Santarelli et al., 2003), στην έκκριση του BDNF (Björkholm & Monteggia, 2016) και στη ρύθμιση της ισορροπίας μεταξύ διέγερσης/αναστολής στον εγκέφαλο (Gerdelat-Mas et al., 2005). Ως εκ τούτου, αρκετοί ερευνητές έχουν μελετήσει τον πιθανό ενισχυτικό της ρόλο στην αποκατάσταση μέσω της χορήγησης εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs). Σε μία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT) βρέθηκε ότι η άμεση χορήγηση φλουοξετίνης ενισχύει την κινητική ανάκαμψη έπειτα από ισχαιμικό ΑΕΕ (Chollet et al., 2011). Παρόμοια ευρήματα έχουν υπάρξει και για άλλους SSRIs, όπως η εσιταλοπράμη (Zittel, Weiller & Liepert, 2008).

Τα νοραδρενεργικά κυκλώματα έχουν επίσης διερευνηθεί για την χρήση τους στην αποκατάσταση, λόγω της εμπλοκής τους στην παραγωγή νευροτροφικών παραγόντων (Mannari et al., 2008). Οι Zittel, Weiller και Liepert (2007), χρησιμοποιώντας έναν εκλεκτικό αναστολέα επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης (SNDRIs), τη ρεβοξετίνη, διαπίστωσαν ότι αυξήθηκε σημαντικά η δύναμη και η ταχύτητα των δακτύλων στο παρετικό άνω άκρο ασθενών με ΑΕΕ. Άλλοι ερευνητές ανακάλυψαν ότι η ίδια ουσία αύξησε τη συνδεσιμότητα μεταξύ των κινητικών περιοχών του



εγκεφάλου (Wang et al., 2011). Η χορήγηση ατομοξετίνης, ενός άλλου SNDRI, έχει βρεθεί να βελτιώνει την γνωστική λειτουργία ατόμων με TBI (Reid & Hamm, 2008), παρά το γεγονός ότι φαίνεται να έχει ανταγωνιστική δράση στους NMDA υποδοχείς (Ludolph et al., 2010). Ωστόσο, νεότερες έρευνες δείχνουν ότι μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με κινητικά ελλείμματα (Kinoshita et al., 2016), καθώς και σε ασθενείς με αφασία, συνδυαστικά με άλλες μεθόδους αποκατάστασης (Yamada, Kakuda, Yamamoto, Momosaki & Abo, 2016).

Η τροποποίηση του γλουταμινεργικού συστήματος ενδέχεται να έχει θετικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις διεγερτοξικότητας, έπειτα από οξύ ή χρόνια τραυματισμό. Δύο ανταγωνιστές NMDA, η αμανταδίνη και η μεμαντίνη φαίνεται να βελτιώνουν τις γνωστικές λειτουργίες σε ασθενείς με TBI (Meythaler, Brunner, Johnson & Novack, 2002), το επίπεδο συνείδησης (Gosseries et al., 2014), καθώς επίσης και την ανάκαμψη έπειτα από AEE (López-Valdés et al., 2014). Άλλοι ερευνητές έχουν εστιάσει στα πιθανά οφέλη του χολινεργικού συστήματος. Αναστολείς χολινεστεράσης, όπως η ριβαστιγμίνη, έχουν βρεθεί να ενισχύουν την επίδοση σε συμπεριφορικές και γνωστικές κλίμακες σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία (Wong et al., 2009). Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για τη διερεύνηση της δράσης του χολινεργικού συστήματος στη νευροπλαστικότητα προκειμένου να εξαχθούν επαρκή συμπεράσματα. Τέλος, άλλες ουσίες που έχουν εξεταστεί για την ενίσχυση της νευροπλαστικότητας περιλαμβάνουν τις κατεχολαμίνες, κυρίως ως προς τις κινητικές δεξιότητες σε ασθενείς με AEE (Walker-Batson, 2013), ενώ πρόσφατα υπάρχει έντονο ενδιαφέρον σχετικά με τον ρόλο της κεταμίνης (Kang, 2021).

Συμπερασματικά λοιπόν, η πλαστικότητα του εγκεφάλου αποτελεί ένα ιδιαίτερα πολύπλοκο, αλλά συγχρόνως ελπιδοφόρο πεδίο στον χώρο της νευροαποκατάστασης, με τεράστιες προοπτικές. Παρά την εξέλιξη της γνώσης σχετικά με τη συναπτική πλαστικότητα και τη νευρογένεση, οι λειτουργίες αυτές δεν οδηγούν στη ίαση των νευρολογικών και νευρογνωστικών ελλειμμάτων. Απεναντίας, η συστηματική αποκωδικοποίηση των μοριακών και φυσιολογικών μηχανισμών που διέπουν τη νευροπλαστικότητα θα προσφέρουν νέες και πιο αποτελεσματικές παρεμβάσεις στο πεδίο της νευροαποκατάστασης.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: Πτυχές Νευροαποκατάστασης

3.1 Το Κόστος των Νευρολογικών Διαταραχών

Οι νευρολογικές διαταραχές συνιστούν την κυριότερη αιτία αναπηρίας παγκοσμίως, ενώ με 90 εκατομμύρια θανάτους αποτελούν τη δεύτερη μεγαλύτερη αιτία θανάτων, μετά τις καρδιολογικές παθήσεις (Carroll, 2019). Επιπλέον, ο αριθμός αυτός παρουσιάζει αυξητική τάση, καθώς με την αύξηση του προσδόκιμου ζωής, όλο και περισσότεροι άνθρωποι προσβάλλονται από νευρολογικές διαταραχές (Vos et al., 2017).

Οι νευρολογικές παθήσεις χαρακτηρίζονται από μια σειρά συμπτωμάτων, όπως κινητικές και αισθητικές διαταραχές, διαταραχές του λόγου και της επικοινωνίας, γνωστικές και συναισθηματικές διαταραχές, επιληπτικές κρίσεις, πόνο κ.ο.κ. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην καθημερινότητά τους οι οποίες ποικίλουν ανάλογα με το είδος και τη σοβαρότητα της εγκεφαλικής βλάβης. Η αναπηρία ενός ασθενή με νευρολογικές βλάβες ποικίλει και μπορεί να κυμαίνεται π.χ., από ήπια μνημονικά προβλήματα που δυσχεραίνουν την απόδοση του στον εργασιακό χώρο, μέχρι και την ολική αναπηρία του όπου έχει πλήρη εξάρτηση από έναν φροντιστή.

Η φύση των νευρολογικών διαταραχών και η αποκατάστασή τους αποτελούν σοβαρό πρόβλημα και στον χώρο των συστημάτων υγείας, καθώς αντλούν σημαντικούς οικονομικούς πόρους και ωθούν τα συστήματα αυτά στα όριά τους. Σύμφωνα με την μελέτη των Kritikou et al. (2016) σε ασθενείς με ΑΒΕ, το σχετικό κόστος νοσηλείας για ένα μέσο διάστημα 12 ημερών ήταν €1.573 για τους ασθενείς με ήπια συμπτώματα και €4.136 για τους σοβαρά ασθενείς. Παράλληλα, η αποκατάσταση των ασθενών αυτών συχνά απαιτεί την εμπλοκή μιας ολόκληρης ομάδας ειδικών, όπως ιατρούς, φυσικοθεραπευτές, νοσηλευτές και άλλους, ενώ οι συνοσηρότητες, τα αναλώσιμα και τα βοηθήματα (πχ., νάρθηκες, αναπηρικά αμαξίδια κ.α.) οδηγούν το κόστος της αποκατάστασης σε πολύ υψηλά επίπεδα, με αποτέλεσμα να μην έχουν όλοι πρόσβαση σε ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα αποκατάστασης.

Εν κατακλείδι, οι νευρολογικές παθήσεις αποτελούν ένα πρόβλημα μείζονος σημασίας στις κοινωνίες με τεράστιο ατομικό, κοινωνικό και οικονομικό κόστος τόσο για τον ίδιο τον ασθενή, όσο και για το στενό περιβάλλον του.



3.2 Συμβατική Νευροαποκατάσταση

Οι νευρολογικές διαταραχές συνιστούν ένα πολυδιάστατο φαινόμενο με διαφορετικούς μηχανισμούς βλάβης που περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα παθήσεων, όπως είναι τα ΑΕΕ, οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (TBI), οι όγκοι, οι απομυελινωτικές νόσοι, τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα και οι λοιμώξεις του ΚΝΣ.

Γενικά η νευροαποκατάσταση διακρίνεται σε τρία επίπεδα: ένα *υπεροξύ* και *οξύ* στάδιο όπου στόχος είναι η επιβίωση του ασθενή, η διαχείριση και πρόληψη των επιπλοκών και η διάσωση του νευρικού ιστού πχ., μέσω θρομβόλυσης. Αντιθέτως, στη *μετα-οξεία* περίοδο ο στόχος της νευροαποκατάστασης αφορά τη *λειτουργική* βελτίωση του ασθενούς μέσω της επανάκτησης ή της αντιστάθμισης των ελλειμμάτων (Page, Cunningham, Plow & Blazak, 2015).

Η συμβατική αποκατάσταση πραγματοποιείται είτε σε ειδικές μονάδες αποκατάστασης είτε στον χώρο του ασθενούς. Ενδεικτικά, η ομάδα επιστημόνων περιλαμβάνει τον ιατρό αποκατάστασης για την ιατρική αξιολόγηση, παρέμβαση και πρόγνωση των ασθενών, νοσηλεύτη για την ιατρική τους φροντίδα (όπως πχ., η αντιμετώπιση και πρόληψη των ελκών), φυσιοθεραπευτή και λογοθεραπευτή για την αποκατάσταση των κινητικών και λεκτικών δεξιοτήτων αντίστοιχα, νευροψυχολόγο για τη διαχείριση των γνωστικών, συναισθηματικών και συμπεριφορικών ελλειμμάτων, διαιτολόγο για τη σωστή διατροφή των ασθενών, εργοθεραπευτές για την εκπαίδευση τους στις καθημερινές δραστηριότητες και κοινωνικούς λειτουργούς για την εξεύρεση οικονομικών πόρων και επιδομάτων και την ομαλή επανένταξη των ασθενών στην κοινότητα (Playford & Nair, 2018).

Οι επανορθωτικές παρεμβάσεις που εφαρμόζονται έχουν ως στόχο να αξιοποιήσουν τη ικανότητα του εγκεφάλου να ανακάμπει μετά από έναν τραυματισμό, μια δυνατότητα η οποία εμφανίζεται αυξημένη κατά τις πρώτες φάσεις αμέσως μετά την βλάβη. Οι πιο γνωστές τεχνικές αποκατάστασης περιλαμβάνουν, τη νοερή απεικόνιση, (García Carrasco & Aboitiz Cantalapiedra, 2016), την αισθητηριακή διέγερση και τις παθητικές κινήσεις, τη θεραπεία με τη χρήση καθρέπτη (Yang et al., 2018), την Εξαναγκαστικά Προκαλούμενη Κινητική Θεραπεία (CIMT) (Taub, Crago & Uswatte, 1998), την Ιδιοδεκτική Νευρομυϊκή Διευκόλυνση (PNF) (Smedes, Heidmann, Schäfer, Fischer & Sterpień, 2016), τη Νευροαναπτυξιακή μέθοδο Bobath (Vaughan-Graham, Cott & Wright, 2015), τη τεχνική Brunnstrom (Sawner, LaVigne & Brunnstrom, 1992) και άλλες. Οι μέθοδοι αυτές έχουν ως στόχο να διευκολύνουν την αποκατάσταση των κινητικών δεξιοτήτων ενεργοποιώντας τα νευρωνικά κυκλώματα που είναι υπεύθυνα για τον σχεδιασμό και εκτέλεση των κινητικών προγραμμάτων (Playford & Nair, 2018).



Κεφάλαιο 3^ο: Πτυχές Νευροαποκατάστασης

Άλλη μορφή αποκατάστασης αποτελεί η *παθητική* ή προληπτική αποκατάσταση, η οποία επιδιώκει να αποτρέψει τυχόν επιπλοκές που παρουσιάζονται συχνά σε νευρολογικούς ασθενείς (Nair et al., 2005). Τέτοιες επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν τα έλκη εκ πίεσεως, θρομβώσεις, πόνο στον ώμο, μυϊκές συσπάσεις ή ατροφίες και μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την έκβαση και πορεία του θεραπευτικού προγράμματος. Τεχνικές όπως η σωστή θέση των άκρων και η παθητική άσκηση του *έυρους της κίνησης* βοηθούν στην αποτροπή τέτοιων καταστάσεων (Lennon, Ramdharry & Verheyden, 2018).

Η αποκατάσταση των νευροψυχολογικών διαταραχών, με τη σειρά της, είναι σημαντική καθώς τα νευρογνωστικά ελλείμματα είναι ιδιαίτερα συχνά μετά από εγκεφαλική βλάβη, δεν διαγιγνώσκονται εύκολα και μπορούν να επιδράσουν αρνητικά στην αποκατάσταση του ασθενούς. Οι νευροψυχολογικές διαταραχές περιλαμβάνουν ελλείμματα στη μνήμη, στην προσοχή, στις εκτελεστικές λειτουργίες, στην αισθητηριακή αντίληψη και στον λόγο. Η κάθε μία από τις παραπάνω κατηγορίες περιλαμβάνουν μια σειρά από επιμέρους λειτουργίες οι οποίες χρησιμοποιούν πολλά και διαφορετικά νευρωνικά κυκλώματα, καθιστώντας ιδιαίτερα πολύπλοκη τη μελέτη και αξιολόγησή τους (Lezak, Howieson, Bigler & Tranel, 2012).

Η γνωστική παρέμβαση πραγματοποιείται κατά την μετα-οξεία περίοδο και διαφέρει αναλόγως του ελλείμματος και του βαθμού αναπηρίας του ασθενούς. Η προσέγγιση εστιάζει κυρίως στη λειτουργική ανάκαμψη, δηλαδή τη βελτίωση του ασθενή σε δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Για τον λόγο αυτό, αρχικά χρησιμοποιούνται μια σειρά από εξωτερικά βοηθήματα αντιστάθμισης, όπως είναι τα ημερολόγια, τα οργανογράμματα ή τα τεχνολογικά βοηθήματα, πάντοτε σε συνεργασία με τον θεραπευτή. Με τον τρόπο αυτό μπορεί να επιτευχθεί η ανάπτυξη αυτόματων, εσωτερικών στρατηγικών μέσω της συστηματικής εξάσκησης σε συγκεκριμένα έργα και της σταδιακής αφαίρεσης των εξωτερικών βοηθημάτων (Sohlberg & Mateer, 2001). Σε ασθενείς με πιο βαριά ελλείμματα χρησιμοποιείται η διαδικαστική μάθηση μέσω δομημένης εξάσκησης και η επανάληψη. Τελικό στόχο αποτελεί η γενίκευση των νέων δεξιοτήτων σε διαφορετικά πλαίσια της καθημερινής ζωής.

Τα τελευταία χρόνια εφαρμόζονται υπολογιστικά προγράμματα αποκατάστασης, όπως η Διαδικασία Εκπαίδευσης Προσοχής (Attention Processing Training-APT) (Barker-Collo et al., 2009) τα γνωστικά προγράμματα αποκατάστασης RehaCop (Gómez-Gastiasoro et al., 2019) και RehaCom (Messinis et al., 2017), ενώ εξετάζεται και το όφελος από τη χρήση προγραμμάτων εικονικής πραγματικότητας (Virtual Reality-VR) και ηλεκτρονικών παιχνιδιών (Video Games-VG) (Barika et al., 2018).



3.3 Αποτελεσματικότητα της Συμβατικής Νευροαποκατάστασης

Για πολλές δεκαετίες η συμβατική αποκατάσταση εστίαζε σχεδόν αποκλειστικά στη βελτίωση ή αντιστάθμιση των κινητικών ελλειμμάτων, αγνοώντας το γνωστικό μέρος. Οι μέθοδοι κινητικής αποκατάστασης έχουν αναπτυχθεί, εξελιχθεί και βελτιωθεί σε βάθος πολλών ετών, ενώ έχουν εφαρμοστεί σε πάρα πολλές νευρολογικές παθήσεις με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα (Nair, González-Fernández & Panicker, 2019). Οι μέθοδοι αυτές στηρίζονται στις θεωρίες κινητικής μάθησης και επιχειρούν να αξιοποιήσουν στο έπακρο τα οφέλη της νευροπλαστικότητας.

Όπως έχει ήδη προαναφερθεί, έχουν αναπτυχθεί διάφορες φυσιοθεραπευτικές τεχνικές που οδηγούν στη βελτίωση των κινητικών ελλειμμάτων. Η πιο γνωστή τεχνική σε καταστάσεις παρετικού άνω άκρου είναι η CIMT, η οποία εξωθεί τον ασθενή να κάνει χρήση του παρετικού άνω άκρου, περιορίζοντας παράλληλα την κινητικότητα του αντίστοιχου υγιούς, μέσω της τοποθέτησης ενός νάρθηκα (Grotta et al., 2004). Μια σειρά από έρευνες, μεταξύ των οποίων και τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, έχουν πιστοποιήσει τη χρησιμότητα αυτής της μεθόδου σε ασθενείς με ΑΕΕ (Wattchow, McDonnell & Hillier, 2018). Η τεχνική του κυλιόμενου διαδρόμου (*treadmill*), με τη σειρά της, αποτελεί μια δημοφιλή τεχνική στον χώρο της αποκατάστασης για την αντιμετώπιση των διαταραχών της βάδισης. Στην μέθοδο αυτή, ο ασθενής βαδίζει πάνω σε έναν διάδρομο, ενώ παράλληλα το σωματικό του βάρος υποστηρίζεται μηχανικά (Duncan et al., 2011). Η τεχνική του διαδρόμου έχει βρεθεί ότι δύναται να βελτιώσει τη ταχύτητα βάδισης στη νόσο του Πάρκινσον και την αντοχή στην MS (Robinson, Dennett & Snowdon, 2019), ενώ αυξάνει την απόσταση βάδισης σε ασθενείς με ΑΕΕ (Gelaw, Janakiraman, Teshome & Ravichkairan, 2019). Ωστόσο, άλλες έρευνες έχουν δείξει ότι τα οφέλη αυτά στους ασθενείς με ΑΕΕ δεν έχουν μακροπρόθεσμη διάρκεια και δεν προσφέρουν μεγαλύτερη βελτίωση συγκριτικά με την τυπική επανεκμάθηση μέσω προγραμμάτων βάδισης (Baer, Salisbury, Smith, Pitman & Dennis, 2018).

Οι εξειδικευμένες τεχνικές φυσιοθεραπείας διακρίνονται σε *νευροφυσιολογικές* προσεγγίσεις και *ειδικές επί το έργον* (task-specific) τεχνικές. Οι πρώτες περιλαμβάνουν μεθόδους βασισμένες σε θεωρίες κινητικής μάθησης και κινητικού ελέγχου, όπως η PNF, η Bobath (NDT) και η Brunnstrom και στοχεύουν στην ενίσχυση της φυσιολογικής διαδικασίας ανάκαμψης μέσω της εφαρμογής αισθητηριακών ερεθισμάτων, την εκμετάλλευση των αντανεκλαστικών και της σπαστικότητας προς όφελος του ασθενή και την επανεκμάθηση των κινητικών προγραμμάτων μέσω της επανάληψης (Rao, 2020). Από την άλλη πλευρά, οι ειδικές επί το έργον μέθοδοι βασίζονται στη τμηματοποίηση ενός έργου και τη σταδιακή εκμάθηση του κάθε τμήματος ανά βήμα, διαμέσου της επανάληψης και



της διόρθωσης λαθών (Nair, González-Fernández & Panicker, 2018). Τόσο η PNF όσο και η Bobath έχουν συμβάλει στη βελτίωση του ελέγχου του κορμού σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ (Kuciel, Rutkowski, Szary, Kiper & Rutkowska), καθώς επίσης και στην MS (Keser, Kirdi, Meric, Kurne & Karabudak, 2013). Ωστόσο, οι έρευνες μέχρι σήμερα δεν έχουν εντοπίσει κάποια σαφή υπεροχή μεταξύ των νευροφυσιολογικών προσεγγίσεων στην αποκατάσταση (Díaz-Arribas, Martín-Casas, Cano-de-la-Cuerda & Plaza-Manzano, 2020, Nair et al., 2018). Αντιθέτως, οι ειδικές επί το έργον τεχνικές φαίνεται να υπερτερούν των τελευταίων στη λειτουργική αποκατάσταση τόσο του άνω, όσο και του κάτω άκρου μετά από ΑΕΕ (Scrivener et al., 2020, Winstein et al., 2016).

Άλλες τεχνικές που αξίζει να αναφερθούν είναι η νοερή απεικόνιση (mental imagery) κινήσεων και η θεραπεία καθρέπτη (mirror therapy). Στη νοερή απεικόνιση ο ασθενής καλείται να φανταστεί ότι εκτελεί μία κίνηση και με αυτόν τον τρόπο ενεργοποιούνται οι κινητικές περιοχές του εγκεφάλου που συνδέονται με τη συγκεκριμένη κίνηση (Guillot & Collet, 2010). Η νοερή απεικόνιση θεωρήθηκε ότι ενδεχομένως να βοηθάει στην προετοιμασία του εγκεφάλου να δεχθεί την αντίστοιχη παρέμβαση. Πράγματι, ορισμένες έρευνες έχουν δείξει σημαντική βελτίωση των παρετικών άκρων έπειτα από ΑΕΕ, όταν η εν λόγω μέθοδος συνδυάζεται με άλλες τεχνικές αποκατάστασης (Tong et al., 2017). Ωστόσο μια πρόσφατη μετα-ανάλυση από τους Zach, Dobersek, Filho, Inglis και Tenenbaum (2018) έδειξε ότι δεν έχει ιδιαίτερο αποτέλεσμα. Σε παρόμοιο μηχανισμό στηρίζεται και η θεραπεία με καθρέπτη. Εδώ ο ασθενής παρατηρεί συγκεκριμένες κινήσεις του υγιούς άκρου οι οποίες αντανακλώνται σε έναν καθρέπτη που βρίσκεται τοποθετημένος στη μέση γραμμή του σώματος, ενώ αποκρύπτεται η οπτική επαφή με το παρετικό άνω άκρο. Κατ' αυτόν τον τρόπο ενεργοποιούνται μετωποβρεγματικά δίκτυα που εμπλέκονται στην υλοποίηση της κίνησης και πιθανώς να ενισχύουν την ανάκαμψη (Thieme, Mehrholz, Pohl, Behrens & Dohle, 2013). Η θεραπεία καθρέπτη συνιστά μια πολύ δημοφιλή τεχνική στο πεδίο της αποκατάστασης και έχει βρεθεί να βελτιώνει τη ταχύτητα της βάδισης, την ισορροπία, τη λειτουργικότητα και το εύρος της κίνησης του άνω και κάτω άκρου (Li, Wei, Gou & He, 2018, Luo et al., 2020), ενώ επιφέρει μείωση σε καταστάσεις χρόνιου πόνου (Wittkopf & Johnson, 2017).

Μεταβαίνοντας στο πεδίο της γνωστικής αποκατάστασης παρατηρείται ότι για πολλά χρόνια υπήρχε έλλειψη όχι μόνο τεκμηριωμένων πρωτοκόλλων αποκατάστασης, αλλά επίσης και τυχαιοποιημένων μελετών που να υποστηρίζουν την εφαρμογή συγκεκριμένων μεθόδων. Η έλλειψη αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς οι νευρολογικές παθήσεις χαρακτηρίζονται από γνωστικά ελλείμματα που δυσχεραίνουν την καθημερινότητα του ασθενή και παρεμποδίζουν τη λειτουργική του επανένταξη (Touradji & Agranovich, 2019). Για τον λόγο αυτό, η Ομάδα Εργασίας Γνωστικής



Αποκατάστασης (Cognitive Rehabilitation Task Force, CRTF) του Αμερικάνικου Κογκρέσου Ιατρικής Αποκατάστασης, έχει εκδώσει κλινικές οδηγίες και προτάσεις για τη γνωστική αποκατάσταση των ασθενών, βασισμένες σε τεκμηριωμένες ερευνητικά μεθόδους (Cicerone et al., 2000, Cicerone et al., 2005, Cicerone et al., 2019, Cicerone et al., 2011).

Η γνωστική αποκατάσταση συνιστά πρόκληση, καθώς οι γνωστικές λειτουργίες διακρίνονται από πολλές επιμέρους ικανότητες που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, με την κάθε μία να ενεργοποιεί διαφορετικά νευρωνικά δίκτυα. Για παράδειγμα, η λειτουργία της προσοχής περιλαμβάνει την απλή εγρήγορση του οργανισμού και επεκτείνεται σε επιλεκτική, εστιασμένη, εναλλασσόμενη προσοχή κλπ., ενώ συνδέεται άμεσα με την ικανότητα της εργαζόμενης μνήμης (Petersen & Posner, 2012). Σύμφωνα με τους Cicerone et al. (2019), τα ελλείμματα προσοχής μπορούν να βελτιωθούν μέσω στοχευμένης παρέμβασης σε έργα επιλεκτικής προσοχής, διαμέσου του APT, καθώς επίσης και με την εκπαίδευση σε μεταγνωστικές στρατηγικές, όπως προκύπτει ύστερα από έρευνες σε ασθενείς με TBI και ΑΕΕ, κατά την μετα-οξεία περίοδο ανάκαμψης (Vallat-Azouvi, Pradat-Diehl & Azouvi, 2009, 2014, Winkens, Van Heugten, Wade, Habets & Fasotti, 2009). Παράλληλα, προτείνεται η εκπαίδευση των ασθενών σε έργα εργαζόμενης μνήμης, μέσω της χρήσης υπολογιστικών λογισμικών, όπως το Cogmed QM και το RehaCom, δεδομένου ότι έχουν βρεθεί να βελτιώνουν το γνωστικό και λειτουργικό αποτέλεσμα σε καταστάσεις επίκτητης εγκεφαλικής βλάβης (Lundqvist, Grundström, Samuelsson & Rönnberg, 2010, Richter, Mödden, Eling & Hildebrkai, 2014).

Τα οπτικοχωρικά ελλείμματα, όπως ή ημιχωρική αμέλεια και η ημιανοψία, είναι ιδιαίτερα συχνά μετά από βλάβες κυρίως του δεξιού βρεγματικού λοβού (Mesulam, 1999). Σύμφωνα με το CRTF, ενδείκνυται η εξάσκηση σε έργα οπτικής σάρωσης με χαρτί-και-μολύβι ή της λεκτικής περιγραφής εικόνων, καθώς φαίνεται να βελτιώνουν τα ελλείμματα (Cicerone et al., 2019). Επιπλέον, ο συνδυασμός μεθόδων οπτικής σάρωσης και ηλεκτρικής διέγερσης του αριστερού άνω άκρου, δύναται να επιφέρουν καλύτερο αποτέλεσμα σε ασθενείς με ΑΕΕ (Polanowska, Seniów, Paprot, Leśniak & Członkowska, 2009).

Η μνήμη, με τη σειρά της, συνιστά μια πολύ σημαντική γνωστική λειτουργία του ανθρώπου και είναι ιδιαίτερα ευάλωτη σε εγκεφαλικούς τραυματισμούς ή νευροεκφυλιστικές παθήσεις όπως η AD. Για πολλά χρόνια οι θεραπευτές χρησιμοποιούσαν έργα εξάσκησης με χαρτί και μολύβι με πολλές επαναλήψεις με σκοπό να βελτιώσουν τη μνημονική ικανότητα των ασθενών. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια η αποκατάσταση αφορά όχι μόνο τη βελτίωση της ίδιας της μνημονικής ικανότητας, αλλά και τον περιορισμό των δυσκολιών που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς στην καθημερινότητά τους. Ως εκ τούτου, για ήπια μνημονικά προβλήματα χρησιμοποιούνται εσωτερικές και εξωτερικές στρατηγικές.



Κεφάλαιο 3^ο: Πτυχές Νευροαποκατάστασης

Οι εσωτερικές στρατηγικές περιλαμβάνουν τη νοερή απεικόνιση, τις μεταγνωστικές στρατηγικές ή άλλες τεχνικές όπως ή χρήση ακρωνυμίων, ζεύγη λέξεων, συνειρμούς κλπ. (Velikonja et al., 2014). Οι εξωτερικές στρατηγικές περιλαμβάνουν την εφαρμογή βοηθημάτων απευθείας σε δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, όπως τα σημειωματάρια, τα ημερολόγια, οι λίστες, τα ψηφιακά βοηθήματα και άλλα. Οι εξωτερικές στρατηγικές συνίσταται να αφορούν την πρώτη επιλογή θεραπείας σε ασθενείς με σοβαρά μνημονικά ελλείμματα (Cicerone et al., 2019, Velikonja et al., 2014).

Ένα ακόμα συχνό φαινόμενο έπειτα από τραυματισμό κυρίως των μετωπιαίων περιοχών αποτελεί η εκτελεστική δυσλειτουργία, η οποία επιφέρει δυσκολίες στη συναισθηματική και συμπεριφορική ρύθμιση, στην αυτό-ενημερότητα, στον σχεδιασμό και οργάνωση των καθημερινών δραστηριοτήτων, στην επίλυση νέων προβλημάτων κ.κ. (Kennedy et al., 2008). Η αποκατάσταση των εκτελεστικών λειτουργιών αποτελεί ένα δύσκολο εγχείρημα, καθώς συνιστούν ένα πολυδιάστατο φαινόμενο με πολλές συμπεριφορικές προεκτάσεις που εμπλέκουν πολλά και διαφορετικά νευρωνικά κυκλώματα. Επίκεντρο της παρέμβασης στις γνωστικές λειτουργίες αποτελούν οι μεταγνωστικές στρατηγικές που στοχεύουν αφενός στην ενημερότητα του ασθενή για τα ελλείμματά του και αφετέρου στην αυτό-ρύθμιση της συμπεριφοράς του για τον σχεδιασμό, την έναρξη και εκτέλεση ενός στόχου, καθώς επίσης και στη διόρθωση των λαθών μέσω αυτοπαρατήρησης (Cicerone et al., 2019).

Οι διαταραχές του λόγου και της επικοινωνίας αποτελούν ένα ξεχωριστό ερευνητικό πεδίο και η αναλυτική περιγραφή των μεθόδων αποκατάστασης ξεφεύγει από το αντικείμενο της παρούσας εργασίας. Διαταραχές όπως η αφασία και η δυσαρθρία, είναι πολύ συχνές έπειτα από ΑΕΕ κυρίως του αριστερού ημισφαιρίου και η αποκατάστασή τους πραγματοποιείται ύστερα από εκτεταμένη αξιολόγηση του λόγου από έμπειρο λογοθεραπευτή. Υπάρχουν διάφορες τεχνικές που στοχεύουν στη βελτίωση των διαταραχών του λόγου, όπως η εκπαίδευση στην ανάκληση λέξεων, η ακρίβεια στην άρθρωση μέσω μίμησης, η χρήση λέξεων-κλειδιά κ.α. (Sebastian & Tippet, 2019). Δύο συστηματικές ανασκοπήσεις έχουν δείξει ότι οι θεραπευτικές παρεμβάσεις είναι σε θέση να βελτιώσουν τη χρήση της γλώσσας, την έκφραση και την κατανόηση του λόγου, χωρίς ωστόσο να ξεκαθαρίζεται εάν αυτά τα οφέλη έχουν διάρκεια σε βάθος χρόνου (Brady, Kelly, Godwin & Enderby, 2012, Brady, Kelly, Godwin, Enderby & Campbell, 2016). Αντίστοιχα, ανασκοπήσεις σχετικά με την αποκατάσταση της δυσαρθρίας αν και αναφέρουν ενδείξεις θετικών αποτελεσμάτων, εντούτοις δεν έχει επιβεβαιωθεί η χρησιμότητα των μεθόδων αποκατάστασης και η χρονική διάρκεια τους (Finch, Rumbach & Park, 2020, Mitchell, Bowen, Tyson, Butterfint & Conroy, 2017).



3.4 Σύγχρονες Τεχνικές Αποκατάστασης

Η εξέλιξη της τεχνολογίας και της νευροαπεικόνισης σε συνδυασμό με τη (σχετικά) περιορισμένη αποτελεσματικότητα της συμβατικής αποκατάστασης, οδήγησαν στην εισαγωγή νέων εργαλείων και καινοτόμων μεθόδων, όπως η ρομποτική τεχνολογία, τα ηλεκτρονικά παιχνίδια (VG) και η εικονική πραγματικότητα (VR), με στόχο την ενίσχυση της ανάκαμψης των νευρολογικών ασθενών.

Οι ρομποτικές και κυρίως οι υποστηρικτικές τεχνολογίες έχουν επεκταθεί ραγδαία στο πεδίο της λειτουργικής αποκατάστασης, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ατόμων που πάσχουν από ποικίλες ανικανότητες. Σε αυτό συνέβαλε η μείωση της πολυπλοκότητας του σχεδιασμού, καθώς και του όγκου και κόστους των συσκευών αυτών, γεγονός που επέτρεψε την ευρεία διαθεσιμότητα τους. Αρκετές έρευνες έχουν δείξει ότι η χρήση ρομποτικής τεχνολογίας μπορεί να βελτιώσει την κίνηση του παρετικού άνω άκρου και συγκεκριμένα την ικανότητα τραβήγματος και ώθησης, καθώς επίσης και τη δύναμη της λαβής (Prange, Jannink, Groothuis-Oudshoorn, Hermens & Ijzerman, 2009, Zhang, Davies & Xie, 2013). Ωστόσο, άλλες μελέτες έδειξαν ότι η ρομποτικά υποβοηθούμενη αποκατάσταση δεν υπερτερεί σε αποτελεσματικότητα των συμβατικών μεθόδων αποκατάστασης (Kahn, Zygmans, Rymer & Reinkensmeyer, 2006), ενώ ίσως υστερεί της εντατικής κινησιοθεραπείας (Lo et al., 2010). Φυσικά, η ρομποτική τεχνολογία στην αποκατάσταση συνιστά ένα καινοτόμο πεδίο που διαρκώς εξελίσσεται και περιλαμβάνει ένα ευρύ πεδίο εφαρμογών. Μερικά από τα πλεονεκτήματα της είναι ότι μειώνει το κόστος της θεραπείας, δεδομένου ότι δεν απαιτεί την ανθρώπινη παρουσία, βελτιώνει την ακρίβεια της παρέμβασης, μπορεί να προσφέρει αισθητηριακή ανατροφοδότηση για τη διόρθωση λαθών, ενώ παρέχει στον χρήστη και τον θεραπευτή μια σειρά από πληροφορίες (όπως είναι η σπαστικότητα και το επίπεδο εθελούσιων κινήσεων) που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της πορείας του ασθενή. Παράλληλα, εξωσκελετοί και ρομποτικά άκρα δύνανται να συνδεθούν με άλλες τεχνολογίες, όπως οι VR συσκευές και οι διεπαφές εγκεφάλου-υπολογιστή (Brain-Computer Interfaces-BCIs), διευρύνοντας το πεδίο εφαρμογών τους (για ανασκόπηση βλ. Aggogeris, Mikolajczyk & O’Kane, 2019, Chew & Turner, 2019).

Από την άλλη πλευρά, οι τεχνολογίες VR έχουν εξελιχθεί να δημιουργούν πλήρως τρισδιάστατα περιβάλλοντα, παρέχοντας μια ρεαλιστική αναπαράσταση στον χρήστη και μια «αίσθηση παρουσίας» που επιφέρει αντίστοιχες νευροφυσιολογικές αντιδράσεις ενεργοποιώντας τα νευρωνικά δίκτυα (Vecchiato et al., 2015). Αυτή η νοητική κατάσταση, μαζί με τις συναισθηματικές αντιδράσεις που προκαλεί, κρίνει σε μεγάλο βαθμό την αποτελεσματικότητα των VR θεραπευτικών τεχνικών (Kizony, Katz & Weiss, 2004). Η VR τεχνολογία έχει εξεταστεί στο παρελθόν σε μια σειρά από νευρολογικές παθήσεις, μεταξύ των οποίων η PD, η AD, η ημιχωρική αμέλεια, η εγκεφαλική



Κεφάλαιο 3^ο: Πτυχές Νευροαποκατάστασης

παράλυση και ο νευροπαθής πόνος, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα τόσο ως προς την βελτίωση των ελλειμμάτων όσο και ως προς τη μεταφορά των νέων δεξιοτήτων στην πραγματική ζωή (Foloppe, Richard, Yamaguchi, Etcharry-Bouyx & Allain, 2018, Mendes et al., 2012, Ogourtsova, Souza Silva, Archambault & Lamontagne, 2017, Osumi et al., 2017, Ravi, Kumar & Singhi, 2017). Αν και παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι τα οφέλη της VR είναι μάλλον μέτρια (Laver, George, Thomas, Deutsch & Crotty, 2012), νεότερες μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι έχει καλύτερα αποτελέσματα συγκριτικά με τη συμβατική αποκατάσταση (Howard, 2017). Επιπλέον, μελέτες γνωστικής νευροαποκατάστασης έχουν διαπιστώσει βελτίωση στη μνήμη (κυρίως στην καθυστερημένη ανάκληση πληροφοριών), στο εύρος της προσοχής, καθώς και στις εκτελεστικές λειτουργίες σε ηλικιωμένους με γνωστικά ελλείμματα (Ortale et al., 2009).

Μεγάλο πλεονέκτημα της VR αποτελεί η προσομοίωση διαφόρων καταστάσεων της πραγματικής ζωής, όπως η υπεραγορά και η οδήγηση, καθώς έρευνες με προσομοιωτές έχουν αναφέρει σημαντική βελτίωση στην οδηγική ικανότητα και στην εκτέλεση πολλαπλών έργων (multitasking), σε νευρολογικές παθήσεις (Devos et al., 2009, Raspelli et al., 2009). Συνεπώς, η VR τεχνολογία είναι σε θέση να παρέχει υπηρεσίες αποκατάστασης με πολύ υψηλή οικολογική εγκυρότητα, σε αντίθεση με τις παραδοσιακές μεθόδους που βασίζονται σε χαρτί και μολύβι (Tierì, Morone, Paolucci & Iosa, 2018).

Αντίστοιχα, τα ηλεκτρονικά παιχνίδια (VG) μπορεί να μην προσφέρουν τον βαθμό εμπύθισης του εαυτού σε έναν εικονικό κόσμο, όπως συμβαίνει με τη VR, ωστόσο είναι ευρέως διαδεδομένα και μπορούν να αποτελέσουν μια εναλλακτική και εύκολη λύση για αποκατάσταση στο σπίτι. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι τα τρισδιάστατα VG (και όχι τα 2D), μπορούν να σηματοδοτήσουν αλλαγές στη λειτουργία του ιπποκάμπου και να βελτιώσουν τη χωρική μνήμη στους ανθρώπους (Clemenson & Stark, 2015). Παρόμοια οφέλη έχουν βρεθεί και για τις λειτουργίες της προσοχής, όπως η μείωση της διάσπασης και η αύξηση της συγκέντρωσης (Mayas, Parmentier andrés & Ballesteros, 2014). Ακολούθως, ειδικά διαμορφωμένα λογισμικά έχουν αναπτυχθεί προκειμένου να βελτιώσουν τις γνωστικές λειτουργίες ασθενών, όπως το *Cogmed QM* και το *RehaCom*. Η εντατική εκπαίδευση με το *RehaCom* έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ικανότητα της προσοχής, τη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και τις εκτελεστικές λειτουργίες σε ασθενείς με MS (Bonavita et al., 2015, Flavia, Stampatori, Zanotti, Parrinello & Capra, 2010), ενώ μελέτες λειτουργικής νευροαπεικόνισης έδειξαν ότι οι αλλαγές αυτές συνδέονται με αντίστοιχη ενεργοποίηση των εγκεφαλικών δικτύων (Campbell, Langdon, Cercignani & Rashid, 2016, Cerasa et al., 2012). Αντίστοιχα, το *Cogmed QM*, το οποίο εστιάζει στην εξάσκηση της εργαζόμενης μνήμης, έχει φανεί



Κεφάλαιο 3^ο: Πτυχές Νευροαποκατάστασης

να προσφέρει σημαντικότερα οφέλη από τη συμβατική γνωστική νευροαποκατάσταση, έπειτα από εγκεφαλικές βλάβες (Åkerlund, Esbjörnsson, Sunnerhagen & Björkdahl, 2013, Björkdahl, Åkerlund, Svensson & Esbjörnsson, 2013).

Συνοψίζοντας λοιπόν όσα παρουσιάστηκαν στο κεφάλαιο αυτό, προκύπτουν τρία ουσιώδη συμπεράσματα. Πρώτον, η αποκατάσταση των νευρολογικών διαταραχών συνιστά ένα πολυδιάστατο πρόβλημα που περιλαμβάνει τόσο κινητικά, όσο και γνωστικά, συμπεριφορικά και συναισθηματικά ελλείμματα. Δεύτερον, παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει υπάρξει στο πεδίο της νευροαποκατάστασης, απαιτείται περαιτέρω εξέλιξη για να εφαρμοστούν με βεβαιότητα αποτελεσματικές παρεμβάσεις και τρίτον, με την εξέλιξη της τεχνολογίας σε συνδυασμό με τον διαρκή εμπλουτισμό των γνώσεών μας για τη λειτουργία του εγκεφάλου προκύπτουν νέοι ορίζοντες στην έρευνα της αποκατάστασης και δημιουργούνται ελπίδες για μια περισσότερο αποτελεσματική και ουσιώδη παρέμβαση σε νευρολογικούς ασθενείς



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: Ηλεκτρικός Ερεθισμός Εγκεφάλου

Ο εγκέφαλος αποτελεί ένα βιοηλεκτρικό όργανο, οργανωμένο σε νευρωνικά δίκτυα, εντός των οποίων οι νευρώνες επικοινωνούν μεταξύ τους ηλεκτροχημικά. Κατ' αυτόν τον τρόπο ο άνθρωπος είναι σε θέση να σκέφτεται, να αισθάνεται, να αντιλαμβάνεται και να αλληλεπιδρά με τον εξωτερικό κόσμο. Ως εκ τούτου, παρεμβαίνοντας ηλεκτρικά στον τρόπο επικοινωνίας των νευρώνων η εγκεφαλική λειτουργία μπορεί να τροποποιηθεί, γι' αυτό και η μέθοδος αυτή ονομάζεται *νευροτροποποίηση* (neuromodulation).

Η ιδέα της χρήσης ηλεκτρικού ρεύματος για θεραπευτικούς σκοπούς δεν είναι καινούρια και οι απαρχές της εντοπίζονται περίπου δύο χιλιετίες πίσω, όταν στην αρχαία Αίγυπτο και στη Ρωμαϊκή αυτοκρατορία τοποθετούσαν στο κεφάλι των ασθενών ζωντανά ηλεκτροφόρα ψάρια προκειμένου να τους θεραπεύσουν (Baldwin, 1992). Τον 18^ο αιώνα ακολούθησαν οι εργασίες του Luigi Galvani σχετικά με την ηλεκτρική διεγερσιμότητα των μυών και των νευρώνων των βατράχων, τις οποίες περιέγραψε αναλυτικά στο έργο του «*Animal Electricity*» (Piccolino, 1997). Στις αρχές του 19^{ου} αιώνα, ο ανιψιός του Galvani, Giovanni Aldini, πραγματοποίησε πολυάριθμα πειράματα πάνω στις θεραπευτικές ιδιότητες του *γαλβανισμού* στο ανθρώπινο σώμα, όπου μάλιστα περιέγραψε και την επιτυχή θεραπεία ενός 27χρονου αγρότη με «*melancholia*», έπειτα από έξι εβδομάδες ηλεκτρικού ερεθισμού (Aldini, 1803). Μερικά χρόνια αργότερα, οι Gustav Theodor Fritsch και Eduard Hitzig χρησιμοποίησαν ηλεκτρικό ερεθισμό στον εγκέφαλο ενός σκύλου με σκοπό τη λειτουργική χαρτογράφηση του φλοιού (Fritsch & Hitzig, 2009).

Το πρώτο μισό του 20^{ου} αιώνα αποτέλεσε περίοδο σημαντικών εξελίξεων στο πεδίο της ηλεκτροδιέγερσης του εγκεφάλου, τόσο λόγω των ερευνών των Ugo Cerletti και Lucio Bini για τις ψυχιατρικές παθήσεις, όσο και από τα κλασικά πειράματα του Penfield (1947) σε επιληπτικούς ασθενείς (Accornero, 1988). Ακολούθως, τη δεκαετία του 1960, μια σειρά πειραμάτων σε ζώα από τους Creutzfeldt, Fromm και Kapp (1962) και Bindman, Lippold και Redfearn (1964) έδειξαν ότι ο ηλεκτρικός ερεθισμός όχι μόνο μπορεί να προκαλέσει νευρική δραστηριότητα, αλλά τα αποτελέσματά της έχουν διάρκεια σε βάθος χρόνου.

Στα τέλη του 20ού αιώνα το ενδιαφέρον των ερευνητών για τη χρήση ηλεκτρικού ρεύματος στη νευροαποκατάσταση αναθερμάνθηκε, καθώς η εξέλιξη της τεχνολογίας επέτρεψε την κατασκευή νέων συσκευών ηλεκτρικής διέγερσης, με την καθεμία να χαρακτηρίζεται από διαφορετικό μηχανισμό λειτουργίας και αποτελεσματικότητας. Σήμερα, οι μέθοδοι ηλεκτρικού ερεθισμού του εγκεφάλου μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο βασικές κατηγορίες: τις *επεμβατικές* μεθόδους



εγκεφαλικού ερεθισμού (Invasive Brain Stimulation-IBS) και τις μη-επεμβατικές μεθόδους (Non-invasive Brain Stimulation-NIBS). Η παρούσα εργασία αφορά τη δεύτερη κατηγορία και ως εκ τούτου, οι κυριότερες επεμβατικές μέθοδοι θα περιγραφούν συνοπτικά.

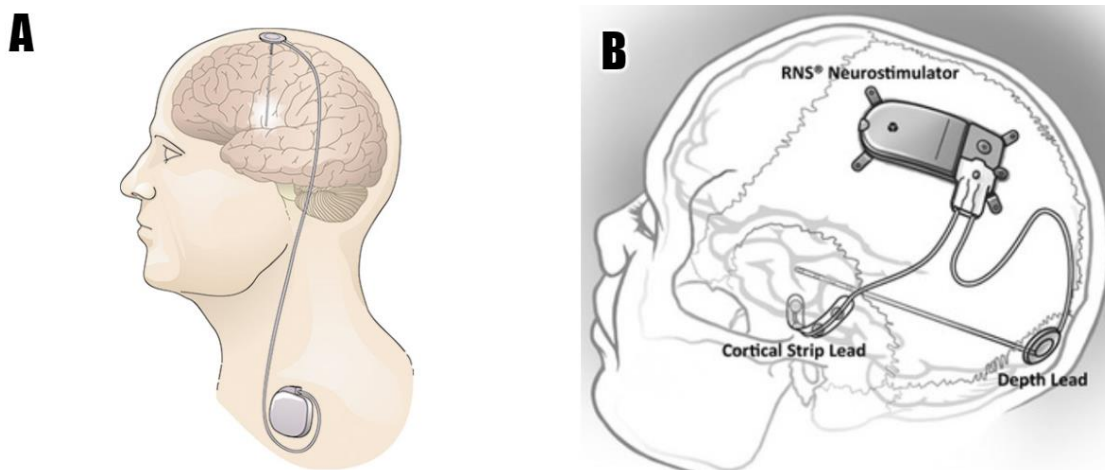
4.1 Επεμβατικές Μέθοδοι Εγκεφαλικού Ερεθισμού

Αναμφίβολα, η πιο γνωστή επεμβατική μέθοδος εγκεφαλικού ερεθισμού αποτελεί η *εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση* (Deep Brain Stimulation-DBS), η οποία για περισσότερο από 25 χρόνια αποτελεί ένα ισχυρό εργαλείο στην αντιμετώπιση ανθεκτικών κινητικών διαταραχών, όπως η PD (Lozano et al., 2019). Πρόκειται για μια νευροχειρουργική παρέμβαση που περιλαμβάνει τη τοποθέτηση ηλεκτροδίων σε συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές-στόχους εντός του εγκεφαλικού ιστού και παρέχει ένα συνεχές ή διαλείπον ηλεκτρικό ρεύμα μέσω μιας εμφυτευμένης μπαταρίας (**Εικόνα 1.Α**). Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της DBS είναι η υψηλή της χωρική ακρίβεια, καθώς είναι σε θέση να διεγείρει περιοχές σε επίπεδο χιλιοστόμετρων (Cagnan, Denison, McIntyre & Brown, 2019). Από την άλλη πλευρά, ορισμένα από τα βασικά μειονεκτήματά της σχετίζονται με την επεμβατικότητα της μεθόδου, καθώς η χειρουργική επέμβαση ενέχει τον (χαμηλό μεν αλλά υπαρκτό) κίνδυνο επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας και της μόλυνσης (Rolston, Englot, Starr & Larson, 2016). Άλλες επιπλοκές μπορεί να αφορούν προβλήματα μετά την επέμβαση, όπως η ηλεκτρική διέγερση γειτονικών ανατομικών περιοχών, εκτός της περιοχής-στόχου (Volkman et al., 2009), καθώς επίσης και προβλήματα υλισμικού (hardware), όπως η φθορά των ηλεκτροδίων και η αδυναμία πρόκλησης ερεθισμού (Jitkritsadakul et al., 2017).

Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης του DBS δεν είναι απόλυτα σαφής, φαίνεται ωστόσο ότι η μείωση των συμπτωμάτων που παρατηρείται σε συγκεκριμένες παθήσεις, όπως η PD, η δυστονία και ο ιδιοπαθής τρόμος, οφείλεται στην καταστολή της ρυθμικής νευρικής δραστηριότητας που προκύπτει λόγω της υψηλής-συχνότητας διέγερσης (Barow et al., 2014, Kühn et al., 2009, Schnitzler, Münks, Butz, Timmermann & Gross, 2009). Αυτή η ιδιότητα διερευνάται επίσης ως προς την ικανότητα να καταστέλλει δυσπροσαρμοστικές συμπεριφορές, όπως η σπαστικότητα, που παρουσιάζεται στους ασθενείς μετά από ΑΕΕ, με ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ενώ παράλληλα εξετάζεται και ο ρόλος της στην αποκατάσταση των παρετικών άκρων (Elias, Namasivayam & Lozano, 2018, Wathen, Frizon, Maiti, Baker & Machado, 2018). Από την ανακάλυψή της έως σήμερα, η DBS έχει δοκιμαστεί σε πληθώρα νευρολογικών και ψυχιατρικών νόσων, όπως η επιληψία, η AD και οι διαταραχές συνείδησης, χωρίς ωστόσο ιδιαίτερη



αποτελεσματικότητα και ως εκ τούτου παραμένει μια δευτερεύουσα επιλογή για τις κινητικές διαταραχές (Lozano et al., 2019, Vanhoecke & Hariz, 2017).



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση του (A) DBS και του (B) RNS (Ανατύπωση από:

<https://www.ninds.nih.gov/About-NINDS/Impact/NINDS-Contributions-Approved-Therapies/DBS>

και Ranjkaish & Schmid, 2020).

Μια μετεξέλιξη της DBS αποτελεί το Σύστημα Αποκριτικής Νευροδιέγερσης (Responsive Neurostimulation-RNS) το οποίο συνιστά έναν ερεθισμό κλειστού-βρόχου (closed-loop Stimulation) που επικεντρώνεται κυρίως στη θεραπεία της φαρμακοανθεκτικής επιληψίας. Το RNS περιλαμβάνει έναν μικροεπεξεργαστή που εμφυτεύεται εντός του κρανίου και ο οποίος συνδέεται με ένα ή δύο ηλεκτρόδια, τόσο καταγραφής όσο και ερεθισμού, τοποθετημένα στην επιληπτογόνο περιοχή (**Εικόνα 1.B**). Με αυτόν τον τρόπο είναι σε θέση να ανιχνεύσει την έναρξη μιας κρίσης και να διεγείρει τη συγκεκριμένη περιοχή με σκοπό την καταστολή της (για ανασκόπηση βλ. Sisterson, Wozny, Kokkinos, Constantino & Richardson, 2019). Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης του δεν είναι γνωστός, εντούτοις φαίνεται να μειώνει τη συχνότητα των κρίσεων κατά 53% στα πρώτα τρία χρόνια και κατά 73% στα έξι (Geller et al., 2017, Jobst et al., 2017).

Ωστόσο, παρά τα ήδη ελπιδοφόρα ευρήματα και το τεράστιο πεδίο εξέλιξης τους, οι μέθοδοι ερεθισμού κλειστού-βρόχου βρίσκονται ακόμα σε αρχικό στάδιο και τα θεραπευτικά αποτελέσματά τους ποικίλουν (Kokkinos, Sisterson, Wozny & Richardson, 2019). Τα βασικά μειονεκτήματά του RNS, πέρα από το γεγονός ότι αποτελεί μια επεμβατική μέθοδο, είναι κυρίως υπολογιστικής φύσεως, καθώς οι αλγόριθμοι πρόβλεψης των κρίσεων δεν επιτυγχάνουν πάντοτε να ανιχνεύσουν την προκριτική εγκεφαλική δραστηριότητα, ενώ απαιτείται η συλλογή και επεξεργασία ενός τεράστιου



όγκου δεδομένων. Επιπροσθέτως, η νευροφυσιολογία του κάθε ασθενή είναι μοναδική και διαφέρει από άτομο σε άτομο, με αποτέλεσμα να απαιτείται εξατομίκευση, γεγονός που προσδίδει περαιτέρω δυσκολία στο εγχείρημα και εμπλέκει μια ολόκληρη διεπιστημονική ομάδα (Sisterson et al., 2019).

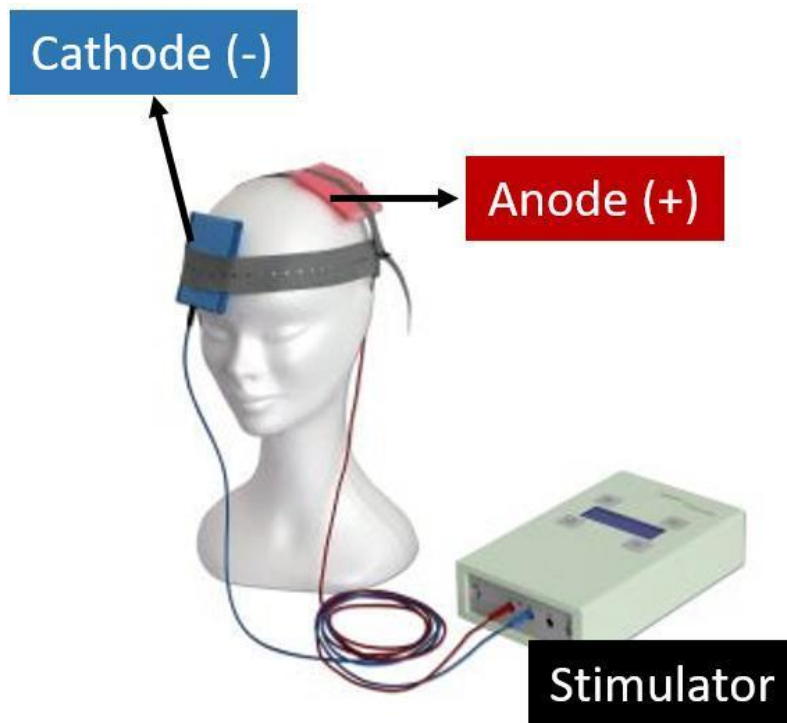
Εν κατακλείδι, οι IBS μέθοδοι και ειδικότερα η DBS, είναι σε θέση να παρέχουν άμεσο κλινικό αποτέλεσμα μόνο σε συγκεκριμένους νευρολογικούς ασθενείς. Ωστόσο, οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι επιπλοκών λόγω νευροχειρουργικής παρέμβασης, η δια βίου εμφύτευση υλισμικού και η αμφίβολη αποτελεσματικότητα σε άλλες διαταραχές, πέρα των κινητικών, περιορίζουν τη χρησιμότητά τους και οδηγούν την έρευνα σε λιγότερο απαιτητικές μεθόδους, όπως οι NIBS.

4.2 Μη-επεμβατικές Μέθοδοι Ηλεκτρικού Εγκεφαλικού Ερεθισμού

Οι μη-επεμβατικές μέθοδοι ηλεκτρικής νευροδιέγερσης αφορούν τον διακρανιακό ηλεκτρικό ερεθισμό (Transcranial Electric Stimulation-tES). Αν και ο όρος tES, περιλαμβάνει μεθόδους όπως η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (Electroconvulsive Therapy-ECT), στην παρούσα εργασία θα εστιάσουμε στις μεθόδους συνεχούς ή μη συνεχούς πολικότητας, όπως ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός (Direct Current Stimulation-tDCS) και οι παραλλαγές του, δεδομένου ότι έχουν κεντρίσει το ενδιαφέρον των ερευνητών στον χώρο της νευροαποκατάστασης (για ανασκόπηση σχετικά με την ταξινόμηση των μεθόδων tES βλ. Guleyupoglu, Schestatsky, Edwards, Fregni & Bikson, 2013).

Διακρανιακός Ηλεκτρικός Ερεθισμός (tDCS)

Ο tDCS αποτελεί μία από τις πιο δημοφιλείς NIBS μεθόδους, καθώς πρόκειται για μια συσκευή χαμηλού κόστους, η οποία είναι φορητή και εύκολη στη λειτουργία της. Στην πιο διαδεδομένη εκδοχή του αποτελείται από μια γεννήτρια παροχής ρεύματος που τροφοδοτείται με μπαταρία, καθώς και δύο ηλεκτρόδια, όπου το ένα ονομάζεται *ανοδικό* και το άλλο *καθοδικό* (**Εικόνα 2**). Τα ηλεκτρόδια είναι τύπου σπόγγου και τοποθετούνται (το ένα τουλάχιστον) στην επιφάνεια του κρανίου, ενώ απαιτούν τη χρήση ενός ηλεκτρολύτη μεταξύ του κρανίου και του ηλεκτροδίου για την ενίσχυση της αγωγιμότητας.



Εικόνα 2. Απεικόνιση της tDCS συσκευής και των δύο ηλεκτροδίων της (Ανατύπωση από:

<http://www.clinicalbrain.org/resources/techniques/tDCS/>)

Ο tDCS βασίζεται στις ιδέες των Bindman et al. (1964) σύμφωνα με τις οποίες η χορήγηση χαμηλής έντασης πολικού ρεύματος για μερικά λεπτά επιφέρει μακροχρόνιες αλλαγές στον ρυθμό με τον οποίον εκपुरσοκροτούν οι νευρώνες (Paulus, 2003). Το συνεχές ρεύμα μπορεί να είναι θετικό (ανοδικό) ή αρνητικό (καθοδικό) και συνήθως κυμαίνεται μεταξύ -2 και 2 μιλιμπέρ (mA). Μεγάλο πλεονέκτημα του tDCS αποτελεί το γεγονός ότι δεν προκαλεί καθόλου ή επιφέρει ήπιες παρενέργειες, όπως κνησμό ή πονοκέφαλο, γεγονός που τον καθιστά ασφαλή και ανεκτό από τους ασθενείς (Saxena & Pal, 2021).

Μηχανισμός δράσης tDCS

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του tDCS δεν είναι απόλυτα κατανοητός, ωστόσο φαίνεται ότι μεταβάλλει το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης, αλλάζοντας τους ρυθμούς εκपुरσοκρότησης του νευρώνα. Ο tDCS δεν προκαλεί δυναμικά ενεργείας, καθώς το ρεύμα που χορηγεί είναι πολύ χαμηλής έντασης και δεν επαρκεί για τους νευρώνες να προσεγγίσουν το όριο που απαιτείται για την έναρξη των δυναμικών ενεργείας (Jackson et al., 2016). Ωστόσο, φαίνεται πως η ένταση του ρεύματος είναι αρκετή για να τροποποιήσει σημαντικά τη δραστηριότητα των φλοιϊκών δικτύων (Zaghi, Acar, Hultgren, Boggio & Fregni, 2010). Ειδικότερα, το ανοδικό ηλεκτρόδιο πιστεύεται ότι διεγείρει



Κεφάλαιο 4^ο: Ηλεκτρικός Ερεθισμός Εγκεφάλου

(αποπολώνει) τη νευρωνική περιοχή, ενώ το καθοδικό προκαλεί την αναστολή της (υπερπόλωση). Το ανοδικό ηλεκτρόδιο συντελεί στην είσοδο του ρεύματος από το ηλεκτρόδιο στον εγκέφαλο και οδηγεί στην υπερπόλωση των κορυφαίων δενδριτών και στη συνέχεια στη διέγερση (αποπόλωση) του κυτταρικού σώματος και του εκφυτικού κώνου. Αντιθέτως, το καθοδικό ηλεκτρόδιο αποτελεί την έξοδο του ρεύματος οδηγώντας σε αποπόλωση των κορυφαίων δενδριτών (λόγω της συγκέντρωσης αρνητικού φορτίου στην εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης) και εν συνεχεία στην υπερπόλωση (αναστολή) του νευρικού σώματος (Jackson et al., 2016).

Ωστόσο θα ήταν εσφαλμένο να θεωρηθεί ότι το ανοδικό και καθοδικό ηλεκτρόδιο επιφέρουν αμιγή διεγερτικά ή ανασταλτικά φαινόμενα αντιστοίχως. Στην πραγματικότητα, εμπλέκονται μια σειρά από άλλοι παράγοντες, όπως το μέρος του κυττάρου που επηρεάζεται και ο χωρικός του προσανατολισμός. Πράγματι, έρευνες έχουν δείξει ότι η πόλωση του tDCS στις αξονικές απολήξεις είναι δύο με τρεις φορές μεγαλύτερη συγκριτικά με το κυτταρικό σώμα, γεγονός που σημαίνει ότι η επίδραση του ρεύματος αφορά τους νευράξονες των κυττάρων (Modolo, Denoyer, Wendling & Benquet, 2018). Εφόσον το παραπάνω ισχύει, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η θέση των αξόνων δεν είναι πάντοτε κάθετη, καθώς η μορφολογία του φλοιού διαφέρει αναλόγως τις έλικες και τις αύλακες. Ως εκ τούτου είναι πιθανό ο καθοδικός ερεθισμός να διεγείρει τους νευράξονες που βρίσκονται παράλληλα με την επιφάνεια του ηλεκτροδίου και να αναστέλλει όσους προσανατολίζονται καθέτως. Αντίθετα ο ανοδικός ερεθισμός πιθανώς να διεγείρει τους κάθετους νευράξονες και να αναστέλλει τους οριζόντιους (Manola, Holsheimer, Veltink & Buitenweg, 2007).

Δύο άλλες σημαντικές παράμετροι που αφορούν τη δράση του tDCS αποτελούν η ένταση και η διάρκεια της παρέμβασης. Η αύξηση της έντασης δεν είναι ανάλογη της αποτελεσματικότητας και μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, στην έρευνα των Batsikadze, Moliadze, Paulus, Kuo και Nitsche (2013) ο καθοδικός ερεθισμός της κινητικής περιοχής (M1) προκαλούσε αναστολή στα 1 mA, ενώ προξενούσε διέγερση μόλις χορηγήθηκε ρεύμα 2 mA. Αντίστοιχα, η διάρκεια του ερεθισμού έχει σημαντική επίδραση στην αποτελεσματικότητα της παρέμβασης. Για παράδειγμα, ο ανοδικός ερεθισμός διάρκειας έως 26' αυξάνει την φλοιϊκή διεγερσιμότητα, ενώ η μεγαλύτερη χρονική διάρκεια φαίνεται να οδηγεί σε μείωση ή ακόμα και αντιστροφή των αποτελεσμάτων (Hassanzahraee, Nitsche, Zoghi & Jaberzadeh, 2020).

Ωστόσο, πέρα, από τις άμεσες αλλαγές που προκύπτουν με την πόλωση της μεμβράνης, μια σειρά από άλλα νευροβιολογικά γεγονότα που συνδέονται με τη νευρογένεση και τη φλοιϊκή αναδιοργάνωση μέσω συναπτικής πλαστικότητας, λαμβάνουν χώρα έπειτα από την εφαρμογή του tDCS και οδηγούν σε μακροχρόνιες αλλαγές. (Dayan, Censor, Buch, Sandrini & Cohen, 2013).



Μερικά από αυτά είναι η επιγενετική ρύθμιση της έκφρασης των νευροτροφικών παραγόντων, η νευριτική ανάπτυξη, η ρύθμιση των ενδοθηλιακών κυττάρων και η αγωγιμότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Blood Brain Barrier-BBB), η μετανάστευση και διαφοροποίηση των νευρικών βλαστοκυττάρων κ.α. (Jackson et al., 2016, Zhang et al., 2020).

Η επίδραση του tDCS στην προσυναπτική πλαστικότητα, πιθανόν να οφείλεται σε αλλαγές στον ρυθμό εκπυρσοκρότησης των νευρώνων. Πράγματι, φαίνεται ότι η συνεχής χορήγηση χαμηλού ρεύματος ενισχύει τη συνδεσιμότητα μεταξύ δυο εγκεφαλικών περιοχών που ενεργοποιούνται ταυτόχρονα (Rahman, Lafon, Parra & Bikson, 2017). Επομένως, υπάρχει αύξηση λειτουργικής συνδεσιμότητας σε ένα εγκεφαλικό δίκτυο λόγω του συνεχούς ρεύματος, ωστόσο, δεν αρκεί όταν το δίκτυο βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας, αλλά απαιτείται συγχρόνως και η ίδια η δραστηριότητα του συγκεκριμένου δικτύου (Fritsch et al., 2010, Márquez-Ruiz et al., 2012). Ως εκ τούτου, αρκετά πρωτόκολλα του tDCS συνδυάζονται με στρατηγικές κινητικής εκμάθησης, αποκατάστασης ή και φαρμακευτικές αγωγές που προδιαθέτουν (*prime*) τον εγκέφαλο να δεχθεί τον ερεθισμό (Nitsche et al., 2003, Simonetti et al., 2017).

Συμπερασματικά, αν και ο νευροφυσιολογικός μηχανισμός δράσης του tDCS δεν είναι απόλυτα κατανοητός, φαίνεται ωστόσο, ότι η χορήγηση συνεχούς ρεύματος επιφέρει μια σειρά από διαδοχικά γεγονότα που ξεκινούν με αλλαγές στην πολικότητα των μεμβρανών, αυξάνοντας ή μειώνοντας τον ρυθμό εκπυρσοκρότησης των νευρώνων και καταλήγουν στην εκκίνηση των διεργασιών συναπτικής πλαστικότητας, όπως η LTP και LTD. Η αποτελεσματικότητα της παρέμβασης εξαρτάται από την ένταση και τη διάρκειά της, ενώ ενίοτε απαιτείται η «προενεργοποίηση» του συγκεκριμένου δικτύου.

Η χρήση του tDCS στη νευροαποκατάσταση των γνωστικών λειτουργιών

Η ευκολία της χρήσης του tDCS, το χαμηλό του κόστος, καθώς και ορισμένα ενθαρρυντικά κλινικά ευρήματα που έχουν προκύψει, έχουν οδηγήσει στην ολοένα αυξανόμενη χρήση του για σκοπούς αποκατάστασης σε κλινικά πλαίσια (ή και στο σπίτι), σε πληθώρα νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών. Η εφαρμογή του tDCS στη νευροαποκατάσταση βασίζεται στη διέγερση συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών, οι οποίες εξυπηρετούν μια συγκεκριμένη λειτουργία, με σκοπό την ενίσχυση (ή καταστολή) της δραστηριότητάς τους, καθώς και των περιοχών με τις οποίες αυτές συνδέονται (Pellicciari & Miniussi, 2018).

Λόγω της ποικιλομορφίας των ελλειμμάτων των νευρολογικών παθήσεων ο μη επεμβατικός ηλεκτρικός ερεθισμός του εγκεφάλου θα πρέπει να εφαρμόζεται εξατομικευμένα. Για παράδειγμα, τα γνωστικά ελλείμματα της AD, όπως η διαταραχή της μνήμης, της προσοχής, των οπτικοχωρικών



Κεφάλαιο 4^ο: Ηλεκτρικός Ερεθισμός Εγκεφάλου

ικανοτήτων, του λόγου και των εκτελεστικών λειτουργιών διαφέρουν αναλόγως του σταδίου της νόσου και ενδείκνυται να αντιμετωπίζονται ως φάσμα που περιλαμβάνει ένα προ-κλινικό στάδιο (πχ., ήπια γνωστική διαταραχή-MCI) έως και τις σοβαρές κλινικές εκφάνσεις του (Aisen et al., 2017).

Έρευνες σε ασθενείς με MCI έχουν αναφέρει σημαντικές βελτιώσεις σε νευροψυχολογικά ελλείμματα. Οι Meinzer et al. (2015) συνέκριναν την ικανότητα ανάσυρσης σημασιολογικών λέξεων εφαρμόζοντας ανοδικό (*active*) tDCS (a-tDCS, 1 mA για 20') στην αριστερή κάτω μετωπιαία έλικα (LIFG) στη μία ομάδα και ψευδή (*sham*⁵) ερεθισμό σε μία άλλη ομάδα ασθενών, ενώ παράλληλα εκτιμήθηκε και η επίδοση των υγιών ατόμων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο a-tDCS βελτίωσε την επίδοση της πειραματικής ομάδας, προσεγγίζοντας μάλιστα το επίπεδο των υγιών ατόμων, γεγονός που δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα που εφαρμόστηκε ψευδής ερεθισμός. Επιπλέον, η απεικόνιση με fMRI έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν ερεθισμό παρουσίασαν μείωση της υπερδραστηριότητας του μετωπιαίου φλοιού σε κατάσταση ηρεμίας, υποδηλώνοντας μια επαναφορά των εγκεφαλικών δικτύων στο φυσιολογικό επίπεδο. Σε μία άλλη έρευνα, οι Yun, Song και Chung (2016) εξέτασαν τη μνημονική ικανότητα σε ασθενείς με MCI σε δύο ομάδες (*active* vs *sham*), έπειτα από παρέμβαση τρεις φορές την εβδομάδα για τρεις εβδομάδες. Η πειραματική ομάδα έλαβε 2 mA για 30' a-tDCS στον αριστερό ραχιαίο έξω προμετωπιαίο φλοιό (DLPFC) και καθοδικό ερεθισμό (c-tDCS) στον δεξιό DLPFC. Παράλληλα, εκτιμήθηκε ο μεταβολισμός του εγκεφάλου μέσω της FDG-PET. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική βελτίωση της μνημονικής ικανότητας, μόνο στην πειραματική ομάδα. Επιπλέον, ο μεταβολισμός της γλυκόζης του εγκεφάλου αυξήθηκε μετά τις τρεις εβδομάδες παρέμβασης στην ίδια ομάδα, ειδικότερα στη νήσο, στον υπόκαμπο και στις παραϊπποκάμπιες περιοχές.

Έρευνες σε πρόιμη AD έχουν αναδείξει αντίστοιχες σημαντικές βελτιώσεις σε διάφορες γνωστικές λειτουργίες όπως η αναγνώριση λέξεων και εικόνων (Boggio et al., 2009, Ferrucci et al., 2008). Ωστόσο, προηγούμενες ανασκοπήσεις καταλήγουν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του tDCS στην AD (Pellicciari & Miniussi, 2018). Εντούτοις, οι μελέτες αυτές χαρακτηρίζονται από μεγάλο βαθμού ανομοιογένεια ως προς το δείγμα, τη μεθοδολογία, την ένταση και τη διάρκεια της παρέμβασης, καθώς και την ανατομική περιοχή. Επιπλέον, το γεγονός ότι δεν υπήρξε βελτίωση δεν σημαίνει απαραίτητα ότι ο ερεθισμός δεν προσέφερε κάποιο όφελος. Πράγματι, νεότερες μελέτες έχουν δείξει ότι ακόμα και εάν δεν υπάρχει άμεση βελτίωση στην επίδοση στα γνωστικά έργα, ο a-tDCS μπορεί να σταθεροποιήσει ή να επιβραδύνει τη γνωστική

⁵ Στην συνθήκη ψευδούς ερεθισμού (*sham*) ο διεγέρτης ενεργοποιείται για μερικά δευτερόλεπτα και έπειτα απενεργοποιείται.



έκπτωση που εξελίσσεται προοδευτικά στην AD (Im et al., 2019). Σε μία πρόσφατη έρευνα των Gangemi, Colombo και Fabio (2021), οι ασθενείς που έλαβαν 2 mA των 20' για δέκα διαδοχικές ημέρες επί οκτώ μήνες στην αριστερή μετωποκροταφική περιοχή, διατήρησαν το επίπεδο της γνωστικής τους λειτουργίας σε σύγκριση με την ομάδα εικονικής παρέμβασης (sham). Μάλιστα, η ομάδα εικονικής παρέμβασης, παρουσίασε μείωση του ρυθμού *άλφα* και *βήτα*, όπως καταγράφηκε στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG), γεγονός που δεν ανιχνεύτηκε στην ομάδα παρέμβασης. Επιπλέον, κλινικές μελέτες δείχνουν ότι πέντε συνεδρίες επί δύο εβδομάδες a-tDCS στην αριστερή και δεξιά κροταφοβρεγματική περιοχή οδηγούν σε βελτίωση της σφαιρικής⁶ γνωστικής ικανότητας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια AD. Ακόμα πιο ενδιαφέρον όμως, είναι το γεγονός ότι αυτή η βελτίωση συσχετίζεται θετικά με τα αλλαγές στα επίπεδα συγκέντρωσης της αμυλοειδούς β (A β 1-142) (Khedr, Salama, Abdel Hameed, Abo Elfetoh & Seif, 2019).

Τα συμπεράσματα λοιπόν, που προκύπτουν βάσει βιβλιογραφίας, δείχνουν ότι ο a-tDCS μπορεί να βελτιώσει τις γνωστικές λειτουργίες σε άτομα με ήπια γνωστική έκπτωση, καθώς επίσης και να επιβραδύνει ή να αναστείλει τον ρυθμό νοητικής έκπτωσης στη μέτρια AD. Συγχρόνως, νεότερες μελέτες παρέχουν δεδομένα που θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως βιοδείκτες για τον βαθμό αποτελεσματικότητας της παρέμβασης. Εντούτοις, παρά τη σημαντική πρόοδο, υπάρχει ετερογένεια στις παραμέτρους που σχετίζονται με τον tDCS, ενώ απουσιάζουν μακροχρόνιες μελέτες που να εδραιώνουν τα οφέλη της παρέμβασης σε βάθος πολλών μηνών ή ακόμα και ετών (Saxena & Pal, 2021).

Πέρα από τις γνωστικές λειτουργίες ο tDCS έχει διερευνηθεί για την αποτελεσματικότητά του στις διαταραχές του λόγου και στην πρωτοπαθή προοδευτική αφασία (Primary Progressive Aphasia-PPA). Στην επίκτητη διαταραχή του λόγου, που ονομάζεται αφασία, η προσέγγιση κινείται σε δύο στόχους: αφενός την ενεργοποίηση, μέσω a-tDCS, του αριστερού ημισφαιρίου που είναι υπεύθυνο για τον λόγο και αφετέρου την αναστολή του δεξιού «ανταγωνιστικού» ημισφαιρίου, μέσω c-tDCS (Picano, Quadri, Pisano & Marangolo, 2021). Και στην περίπτωση της αφασίας, υπάρχει μια μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Βελτίωση στην κατονομασία έχει βρεθεί ύστερα από ανοδικό ερεθισμό της περιοχής Broca (LIFG), της αριστερής κροταφικής έλικας, αλλά και των αντίστοιχων ομόλογων περιοχών του δεξιού ημισφαιρίου (Alharbi, Armijo-Olivo & Kim, 2017). Ο ανοδικός ερεθισμός της LIFG έχει βρεθεί να βελτιώνει την κατονομασία των λέξεων (Fiori et al.,

⁶ Η σφαιρική γνωστική ικανότητα αναφέρεται σε αδρή εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας των ατόμων, όπως εκτιμάται από τους ερευνητές μέσω των δοκιμασιών του Mini Mental State Examination (MMSE) ή του Montreal Cognitive Assessment (MoCA).



2013), τη λεκτική ευχέρεια (Campana, Caltagirone & Marangolo, 2015), την επανάληψη (Vila-Nova, Lucena, Lucena, Armani-Franceschi & Campbell, 2019) και την ανάγνωση (Woodhead et al., 2018). Συχνά η παρέμβαση εφαρμόζεται συνδυαστικά με συμπεριφορικές τεχνικές για καλύτερα αποτελέσματα (Cipollari et al., 2015). Αναφορικά με τη δοσολογία, οι περισσότεροι ερευνητές στην αποκατάσταση της αφασίας εφαρμόζουν ρεύμα έντασης μεταξύ 1-2 mA, με μια ήπια υπεροχή στην αποτελεσματικότητα των 2 mA έναντι του ενός (Fiori, Nitsche, Cucuzza, Caltagirone & Marangolo, 2019).

Η PPA, με τη σειρά της, διαφέρει από την επίκτητη αφασία καθώς πρόκειται για νευροεκφυλιστική πάθηση που εξελίσσεται συνεχώς, αν και τα προεξέχοντα συμπτώματά της χαρακτηρίζονται από σοβαρή διαταραχή στην ικανότητα του λόγου (Mesulam et al., 2014). Τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τις έως τώρα έρευνες συνηγορούν υπέρ της χρήσης του tDCS στην PPA, αν και αυτό εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον κλινικό υπότυπο της νόσου και την περιοχή της εκφύλισης. Σε γενικές γραμμές, ακολουθείται η ίδια στρατηγική που εφαρμόζεται και στην επίκτητη αφασία, με ερεθισμό είτε της ίδια της περιοχής που πλήττεται, είτε του ανταγωνιστικού ημισφαιρίου. Η διέγερση της LIFG στη *μη-ρέουσα* PPA φαίνεται να συνδέεται με καλύτερα αποτελέσματα, ενώ η διέγερση της αριστερής πρόσθιας κροταφικής περιοχής, καθώς και της κροταφοβρεγματικής περιοχής πιθανόν να ευνοούν τη βελτίωση των άλλων υποτύπων της νόσου (για αναλυτική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση βλ. Coemans et al., 2021, Cotelli et al., 2020).

Η χρήση του tDCS στη κινητική νευροαποκατάσταση

Ο tDCS έχει εξεταστεί ως προς την ικανότητά του να ενισχύει την κινητική αποκατάσταση τόσο μέσω της ενίσχυσης των μηχανισμών της νευροπλαστικότητας, όσο και διαμέσου της καταστολής των δυσπροσαρμοστικών κινητικών προτύπων. Στις περιπτώσεις ασθενών με ΑΕΕ μελέτες κινητικής αποκατάστασης έχουν πραγματοποιηθεί κατά την οξεία και μετα-οξεία περίοδο, καθώς και σε χρόνιους ασθενείς, με θετικά αποτελέσματα. Οι Sattler et al. (2015) διερεύνησαν τα οφέλη του a-tDCS της M1 περιοχής του ομόπλευρου της βλάβης φλοιού, σε συνδυασμό με ερεθισμό του περιφερικού νεύρου σε ασθενείς λίγες μόλις ημέρες μετά από ΑΕΕ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η κινητικότητα του άνω άκρου βελτιώθηκε στην πειραματική ομάδα τόσο κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες της παρέμβασης, όσο και κατά την επανεκτίμηση (4 εβδομάδες αργότερα), κάτι που δεν ίσχυε για την ομάδα εικονικού-ερεθισμού. Αντίστοιχα, οι Andrade et al. (2017) εξέτασαν τη βελτίωση της λειτουργίας του κάτω άκρου σε τέσσερις διαφορετικές ομάδες ασθενών κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ. Η παρέμβαση των 2 mA διήρκησε δύο εβδομάδες με πέντε διαδοχικές συνεδρίες ανά



εβδομάδα και περιλάμβανε a-tDCS στη M1 ομόπλευρα της βλάβης, c-tDCS στη M1 αντίπλευρα της βλάβης, αμφίπλευρο ερεθισμό (bilateral, b-tDCS) και μία ομάδα ψευδούς ερεθισμού. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι τρεις πειραματικές ομάδες παρουσίασαν μείωση του κινδύνου για πτώση και βελτίωση στην ισορροπία. Ως προς τη λειτουργικότητα του κάτω άκρου, η ομάδα που έλαβε b-tDCS παρουσίασε την μεγαλύτερη βελτίωση από όλες.

Αναφορικά με τα οφέλη εφαρμογής του tDCS στη μετα-οξεία περίοδο (1-6 μήνες μετά το ΑΕΕ), οι έρευνες δείχνουν διαφορετικά αποτελέσματα (Orrù, Conversano, Hitchcott & Gemignani, 2020). Η πλειοψηφία των ερευνητών έχει εστιάσει στη M1 περιοχή (ομόπλευρα και αντίπλευρα) και στην προκινητική περιοχή (Premotor Cortex-PMC) σε συνδυασμό με άλλες συμπεριφορικές ή ρομποτικές τεχνικές αποκατάστασης. Για παράδειγμα, οι Mazzoleni, Do Tran, Iardella, Dario και Posteraro (2017) συνδύασαν a-tDCS στη M1 με ρομποτική θεραπεία άνω άκρου. Αν και οι ασθενείς βελτιώθηκαν στις περισσότερες συμπεριφορικές κλίμακες, εντούτοις δεν υπήρξε στατιστική διαφορά με την ομάδα ελέγχου. Μικρές βελτιώσεις σε κλίμακες εκτίμησης κάτω άκρου έχουν αναφερθεί σε ορισμένες έρευνες με a-tDCS στη M1 ομόπλευρα της βλάβης σε συνδυασμό με φυσικοθεραπεία, αλλά δίχως βελτίωση άλλων παραμέτρων, όπως η βάδιση (Chang, Kim & Park, 2015).

Παρομοίως, οι Andrade et al. (2017) συνδύασαν tDCS με Εξαναγκαστικά Προκαλούμενη Κινητική Θεραπεία (CIMT) για τη βελτίωση του άνω άκρου σε ασθενείς 1-3 μήνες μετά από ΑΕΕ. Ο a-tDCS εφαρμόστηκε είτε στη M1 είτε στην PMC. Η σημαντικότερη βελτίωση παρατηρήθηκε στην παρέμβαση της PMC και ακολούθησε η παρέμβαση της M1, με τελευταία την ομάδα ελέγχου. Η βελτίωση αφορούσε διάφορους τομείς, όπως η λειτουργική ανεξαρτησία του άκρου, ο μυϊκός τόνος και η μυϊκή δύναμη.

Στους χρόνιους ασθενείς (>6 μηνών), τα αποτελέσματα των ερευνών συμφωνούν στην πλειοψηφία τους και επισημαίνουν ότι ο a-tDCS μπορεί να συνεισφέρει στη βελτίωση των παρετικών άκρων. Ειδικότερα, οι Ilic et al. (2016) εφάρμοσαν a-tDCS (2 mA) στη M1 ομόπλευρα της βλάβης, για 10 συνεδρίες συνολικά σε διάστημα δύο εβδομάδων, σε συνδυασμό με εργοθεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα που έλαβε τον ηλεκτρικό ερεθισμό παρουσίασε σημαντική βελτίωση στις λεπτές κινήσεις του άνω άκρου, σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν μόνο εργοθεραπεία. Αντίστοιχα αποτελέσματα βρέθηκε και σε μια άλλη μελέτη που αφορούσε συνδυασμό a-tDCS με CIMT (Figlewski et al., 2017). Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη, ο συνδυασμός a-tDCS στον κινητικό φλοιό του κάτω άκρου με ρομποτική θεραπεία για δύο εβδομάδες συνεχόμενα, βελτίωσε τη βάδιση περισσότερο από εκείνους που έλαβαν μόνο ρομποτική θεραπεία (Seo et al., 2017). Από την άλλη πλευρά, σε μία πρόσφατη έρευνα σχετικά με την εκμάθηση κινητικών δεξιοτήτων, φάνηκε ότι



ο αν και ο a-tDCS επέφερε μεγαλύτερη βελτίωση στην κινητική μάθηση, εντούτοις αυτή η βελτίωση δεν παρατηρήθηκε και σε άλλες κινητικές δεξιότητες (Hamoudi et al., 2018).

Ο tDCS έχει δοκιμαστεί και σε άλλες παθήσεις εκτός από τα AEE, όπως η PD και η MS. Σχετικά με την PD, οι έρευνες έχουν εστιάσει στη διέγερση του κινητικού φλοιού με στόχο τη βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων. Ωστόσο, πρόσφατες μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι η εφαρμογή του a-tDCS δεν είναι αποτελεσματική στα κινητικά συμπτώματα της PD και αυτό μάλιστα, είναι ανεξάρτητο από την ένταση του ερεθισμού και τη διάρκεια της παρέμβασης (Pol, Salehinejad, Baharlouei & Nitsche, 2021). Εντούτοις, ο ανοδικός ερεθισμός φαίνεται να βελτιώνει τη σφαιρική γνωστική λειτουργία των παρκινσονικών ασθενών (Xiang, Jing & Pu, 2021). Στο ίδιο μήκος κύματος κυμαίνονται και οι μελέτες που αφορούν τα συμπτώματα της MS. Αρκετές έρευνες έχουν δείξει ότι ο a-tDCS βελτιώνει ελάχιστα έως καθόλου τα κινητικά συμπτώματα της νόσου, αν και οι περισσότερες περιλαμβάνουν μικρά δείγματα ασθενών (Hiew, Nguemni & Zeller, 2021b). Ωστόσο, ο tDCS μπορεί να φανεί αποτελεσματικός στη μείωση της κόπωσης, του πόνου, αλλά και στη βελτίωση των γνωστικών ελλειμμάτων που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς αυτοί (Hiew, Nguemni & Zeller, 2021a).

Συμπερασματικά λοιπόν, φαίνεται ότι ο tDCS μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για την αποκατάσταση των κινητικών δεξιοτήτων σε AEE, τόσο σε ασθενείς σε οξεία και μετα-οξεία φάση, όσο και σε χρόνιους ασθενείς, πάντοτε όμως σε συνδυασμό με άλλες συμπεριφορικές ή ρομποτικές τεχνικές. Από την άλλη πλευρά, τα οφέλη του ως προς τη κινητική ανάκαμψη φαίνεται να μην τεκμηριώνονται σε ασθενείς με νευροεκφυλιστικές παθήσεις, γεγονός που μάλλον οφείλεται σε διαφορετικούς μηχανισμούς νευρολογικής βλάβης και νευροπλαστικότητας. Ωστόσο, οι τελευταίοι μπορούν να επωφεληθούν από τη χρήση του tDCS για την βελτίωση της γνωστικής τους ικανότητας,

4.3 Νεότερες Μορφές Ηλεκτρικού NIBS

Τα ελπιδοφόρα αποτελέσματα της παρέμβασης στις νευρολογικές και ψυχιατρικές παθήσεις, μέσω της χορήγησης χαμηλής-έντασης συνεχούς ρεύματος, σε συνδυασμό με την αύξηση της γνώσης μας για τους νευροφυσιολογικούς μηχανισμούς που τις διέπουν, οδήγησαν στην κατασκευή νέων μεθόδων, ως εξέλιξη στον κλασικό tDCS. Μια από τις μεθόδους αυτές αποτελεί ο *διακρανιακός ερεθισμός εναλλασσόμενου ρεύματος* (Transcranial Alternating Current Stimulation-tACS). Σε αντίθεση με τον tDCS που βασίζεται στην πόλωση μέσω της εφαρμογής συνεχούς ρεύματος, ο tACS εφαρμόζει χαμηλής έντασης *ρυθμικό* (ημιτονοειδές) ηλεκτρικό σήμα στο κρανίο με στόχο την τροποποίηση των ταλαντώσεων του φλοιού (**Εικόνα 3**) (Kanai, Chaieb, Antal, Walsh & Paulus, 2008).



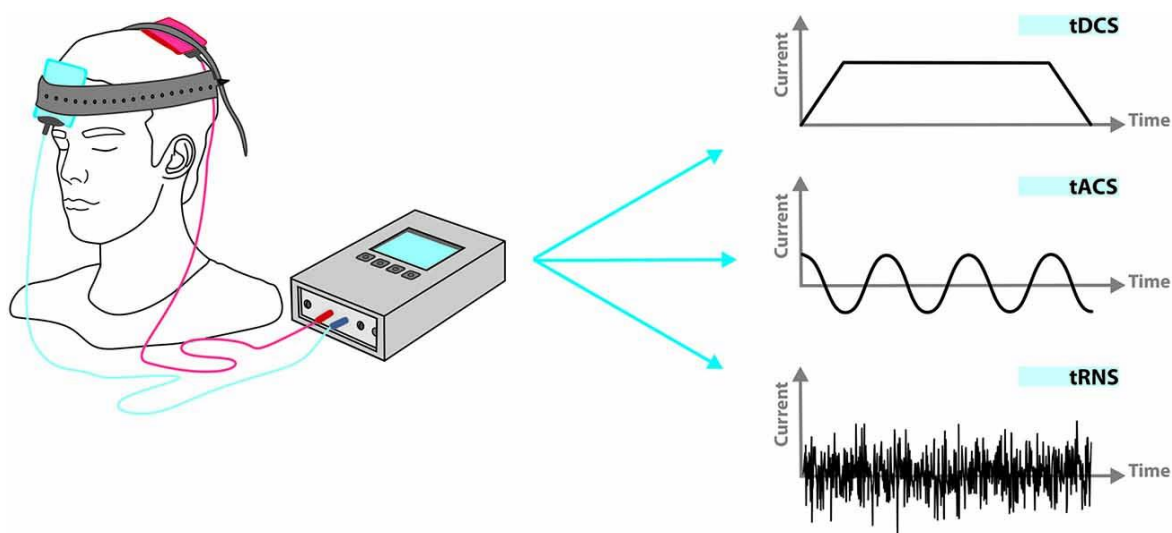
Πολλές παθήσεις του εγκεφάλου, όπως η επιληψία, η PD, η AD, η σχιζοφρένεια και άλλες, ονομάζονται *ταλαντωπάθειες* (oscillopathies), καθώς χαρακτηρίζονται από παθολογικές ταλαντώσεις της εγκεφαλικής δραστηριότητας (Takeuchi & Berényi, 2020). Η μέθοδος στηρίζεται στο γεγονός ότι η ημιτονοειδής κυματομορφή που παράγει στοχεύει σε ταλαντώσεις συγκεκριμένης συχνότητας και κατ' αυτόν τον τρόπο μπορεί να παρέχει μια πιο χωρικά ακριβή παρέμβαση, σε σύγκριση με τον tDCS (Ali, Sellers & Fröhlich, 2013). Ο tACS επιδιώκει να συγχρονίσει την νευρωνική δραστηριότητα ενός δικτύου με τη ρυθμική συχνότητα που παρέχεται εξωγενώς μέσω των ηλεκτροδίων και με αυτόν τον τρόπο να εκπαιδεύσει τους νευρώνες σε μια φυσιολογική συχνότητα (Schmidt, Iyengar, Foulser, Boyle & Fröhlich, 2014).

Η έρευνα για τις θεραπευτικές ιδιότητες του tACS βρίσκεται σε πρώιμα στάδια και η εξαγωγή συμπερασμάτων δεν είναι εφικτή. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η εκ των προτέρων εφαρμογή άλφα ρυθμού (8-13 Hz, άλφα- tACS) ή υψηλού γάμμα ρυθμού (>70 Hz) στη M1 ενδεχομένως να μπορεί να ενισχύσει την εκμάθηση μιας κινητικής δεξιότητας (Harada et al., 2020, Sugata et al., 2018). Αντίστοιχες ενδείξεις έχουν υπάρξει για την εφαρμογή άλφα-tACS στην προκινητική περιοχή (Berntsen, Cooper, Hughes & Romei, 2019), γάμμα-tACS στην παρεγκεφαλίδα (Naro et al., 2016), καθώς και ο συγχρονισμός του δικτύου M1-παρεγκεφαλίδας μέσω γάμμα-tACS (Miyaguchi et al., 2020). Επιπλέον, ο συγχρονισμός tACS της M1 και του πρόσθιου κνημιαίου μυ μέσω νευρομυϊκού ερεθισμού βελτίωσε τη ταχύτητα βάδισης σε χρόνιους ασθενείς με AEE (Koganemaru et al., 2019), ενώ ο χαμηλός θήτα- tACS (4 Hz) είχε θετικά αποτελέσματα στα κινητικά και γνωστικά ελλείμματα ασθενών με PD (Del Felice et al., 2019). Σε γενικές γραμμές, η έρευνα για τις ιδιότητες του tACS ως κλινικό εργαλείο απέχει από την εδραίωση συγκεκριμένων πρακτικών και πρωτοκόλλων. Ωστόσο, ο tACS εισάγει ένα τεράστιο πεδίο εφαρμογών για μελλοντικές μελέτες (για ανασκόπηση βλ. Takeuchi & Izumi, 2021).

Μια διαφοροποίηση του tACS αποτελεί ο *διακρανιακός ερεθισμός τυχαίου θορύβου* (Transcranial Random Noise Stimulation-tRNS), ο οποίος εφαρμόζει χαμηλής έντασης εναλλασσόμενο ρεύμα, όμως τόσο η ένταση όσο και η συχνότητα ποικίλουν με τυχαίο τρόπο (**Εικόνα 3**). Ο tRNS περιλαμβάνει ένα πλήρες εύρος φασματικής συχνότητας μεταξύ 0.1 και 640 Hz, αν και πιστεύεται ότι οι υψηλές συχνότητες (hf-tRNS, 101-640 Hz) αυξάνουν τη διεγερσιμότητα του φλοιού και κατ' επέκταση τη νευροπλαστικότητα (Fertonani, Pirulli & Miniussi, 2011a, Terney, Chaieb, Moliadze, Antal & Paulus, 2008b). Ο νευροτροποποιητικός μηχανισμός δράσης του tRNS δεν είναι γνωστός, ενώ ακόμα και οι υψηλές συχνότητες που εφαρμόζει οδηγούν σε μια μικρή μόνο πώλωση των νευρώνων. Καθώς όμως πολλοί νευρώνες είναι συνδεδεμένοι συναπτικά μεταξύ τους, το φαινόμενο



αυτό αυξάνεται αναλογικά, όπως συμβαίνει και με άλλες μεθόδους εφαρμογής χαμηλής έντασης ρεύματος (Fröhlich & McCormick, 2010, Reato, Rahman, Bikson & Parra, 2010). Μια άλλη ερμηνεία συνδέεται με το φαινόμενο που ονομάζεται *stochastic resonance*. Σύμφωνα με αυτό, ένα αδύναμο σήμα που δεν είναι σε θέση να υπερβεί το κατώφλι δυναμικού της μεμβράνης, δύναται να ενισχυθεί από την πρόσθεση θορύβου (Stacey & Durand, 2000).



Εικόνα 3. Το ρεύμα που εφαρμόζεται στις τρεις διαφορετικές τεχνικές του ηλεκτρικού NIBS μπορεί να είναι συνεχές (tDCS), εναλλασσόμενο (tACS) ή τυχαίο (tRNS) (Ανατύπωση από: Yavari, Nitsche & Ekhtiari, 2017).

Παρόμοια με τον tACS, οι έρευνες για την αποτελεσματικότητά του tRNS είναι ελάχιστες. Σε μία από τις πρώτες μελέτες, οι Terney, Chaieb, Moliadze, Antal και Paulus (2008a) έδειξαν ότι 10' υψηλής συχνότητας ερεθισμού της M1 με tRNS στα 1 mA οδηγούν σε βελτίωση στην επίδοση ενός άδηλου κινητικού έργου. Αντίστοιχα αποτελέσματα κινητικής εκμάθησης έχουν αναφερθεί και σε άλλες έρευνες (Prichard, Weiller, Fritsch & Reis, 2014). Οι Fertoni, Pirulli και Miniussi (2011b) συνέκριναν την επίδραση διαφόρων μεθόδων ηλεκτρικού NIBS σε ένα έργο οπτικής αντίληψης και προσανατολισμού. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα άτομα που έλαβαν hf-tRNS είχαν καλύτερη επίδοση τόσο σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, όσο και με την ομάδα tDCS. Άλλες μελέτες με hf-tRNS έχουν αναφέρει θετικά αποτελέσματα σε διάφορα νοητικά έργα, όπως είναι η αντίληψη προσώπων (Romanska, Rezlescu, Susilo, Duchaine & Banissy, 2015), ο αριθμητικός υπολογισμός και η ανάκληση ψηφίων (Snowball et al., 2013), καθώς και η «αριθμητική οξύτητα» μέσω ενός έργου



πληθυσμιακής διάκρισης αριθμών, βελτίωση μάλιστα που διήρκησε για αρκετές εβδομάδες αργότερα (Cappelletti et al., 2013).

Εν κατακλείδι, ο tRNS συνιστά ένα ακόμα εναλλακτικό εργαλείο ηλεκτρικού NIBS, το οποίο αν και βρίσκεται ακόμα σε πρώιμο ερευνητικό στάδιο, οι έρευνες μέχρι τώρα δείχνουν ιδιαίτερος θετικά αποτελέσματα, (Antal & Herrmann, 2016).

4.4 Συμπεράσματα

Οι μέθοδοι ηλεκτρικού NIBS συμβάλλουν στην ενίσχυση της προσπάθειας στον χώρο της νευροαποκατάστασης, έχοντας ως μεγάλο πλεονέκτημα το χαμηλό τους κόστος, τη φορητότητα και την ασφάλεια τους, αλλά και τις νευροτροποποιητικές τους ιδιότητες. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης τους δεν είναι πλήρως κατανοητός, εντούτοις είναι σε θέση να μεταβάλλουν την διεγερσιμότητα του εγκεφάλου, ενισχύοντας τη νευροπλαστικότητα.

Οι κλινικές μελέτες έχουν εστιάσει στην αποτελεσματικότητα του tDCS σε μια σειρά από νευρολογικές παθήσεις, καταδεικνύοντας ότι μπορεί να αποτελέσει ένα πρόσθετο εργαλείο κινητικής και γνωστικής αποκατάστασης, πάντοτε όμως, σε συνδυασμό με συμπεριφορικές ή άλλου είδους θεραπείες. Τα οφέλη του tDCS στην κινητική αποκατάσταση είναι σαφώς υψηλότερα σε καταστάσεις νευρικής βλάβης, όπως τα ΑΕΕ, εν συγκρίσει με τις νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Ωστόσο, η γνωστική ικανότητα δύναται να βελτιωθεί και στους νευροεκφυλιστικούς ασθενείς.

Νεότερες παραλλαγές ηλεκτρικού ερεθισμού, όπως ο tACS και ο tRNS, μπορούν να αποτελέσουν χρήσιμα εργαλεία μιας περισσότερο στοχευμένης παρέμβασης σε συγκεκριμένες νευρωνικές δομές και δίκτυα, εν συγκρίσει με τον κλασικό tDCS. Ωστόσο, η έλλειψη ερευνητικών δεδομένων δεν ευνοεί την χρησιμοποίησή τους σε κλινικά πλαίσια την παρούσα στιγμή.

Τέλος, αξίζει να τονιστεί ότι τα αποτελέσματα των παρεμβάσεων με τις παραπάνω μεθόδους ποικίλουν αναλόγως μιας σειράς παραμέτρων, όπως είναι η ένταση και η διάρκεια του ερεθισμού, οι ανατομικές περιοχές-στόχοι της παρέμβασης, το μέγεθος και το είδος των ηλεκτροδίων, ο αριθμός των συνεδριών, ο διαφορετικός μηχανισμός νευρικής βλάβης, καθώς και οι ενδοατομικές διαφορές των ασθενών. Περισσότερες έρευνες, με συγκεκριμένα κριτήρια θα βοηθήσουν στην εγκαθίδρυση συγκεκριμένων πρωτοκόλλων παρέμβασης.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο: Μαγνητικός Ερεθισμός Εγκεφάλου

5.1 Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός

Μια σειρά πειραμάτων που διεξήγαγε ο Faraday το 1831 οδήγησαν στην ανακάλυψη ότι ένα εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο επάγει ένα ηλεκτρικό ρεύμα, φαινόμενο γνωστό ως *ηλεκτρομαγνητική επαγωγή* (Pearce Williams, 1963). Περίπου 150 χρόνια αργότερα παρατηρήθηκε ότι όταν ένα πηνίο, συνδεδεμένο με έναν μαγνητικό διεγέρτη, τοποθετείται στο κρανίο πάνω από τον κινητικό φλοιό, τότε το ρεύμα διαχέεται και προκαλεί νευρική ενεργοποίηση με αντίστοιχη κίνηση των άνω ή κάτω άκρων (Barker, Jalinous & Freeston, 1985). Έκτοτε, ο *διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός* (Transcranial Magnetic Stimulation-TMS) έχει εξελιχθεί σε μία ιδιαίτερος δημοφιλή μη επεμβατική τεχνική για τη διερεύνηση της ανθρώπινης φυσιολογίας και με αναδυόμενες κλινικές ενδείξεις.

Ο TMS σήμερα αποτελείται από δύο βασικά μέρη: μία γεννήτρια παλμών και ένα πηνίο (**Εικόνα 4**). Η γεννήτρια παλμών είναι υπεύθυνη για την ένταση και τη χρονική κατανομή των παλμών, ενώ το πηνίο καθορίζει τη χωρική ανάλυση τους. Ο σχεδιασμός των πηνίων σε *σχήμα-8* (figure-8 coils) κατέστησε δυνατό τον εστιακό ερεθισμό του εγκεφάλου (Ueno, Tashiro & Harada, 1988), ενώ πλέον οι συσκευές έχουν εξελιχθεί ώστε να εστιάζουν σε μεγαλύτερο βάθος, όπως το πηνίο διπλού-κώνου, παρέχοντας παράλληλα και καλύτερη ενεργειακή απόδοση, (Deng, Lisanby & Peterchev, 2014).

Ο TMS επάγει μικρούς ηλεκτρικούς παλμούς ενδοκράνια και μπορεί να εφαρμοστεί με διαφορετικούς τρόπους: ως απλός παλμός (single-pulse), ως ζεύγη παλμών (paired-pulse) και ως επαναλαμβανόμενος ερεθισμός (repetitive, rTMS). Όπως και ο tDCS, έτσι και ο TMS συνιστά μία ασφαλή μέθοδο ερεθισμού του εγκεφάλου και επομένως χαρακτηρίζεται από υψηλού βαθμού ανεκτικότητα από τους ασθενείς. Μερικές από τις ήπιες παρενέργειες του αποτελεί ο πονοκέφαλος και η ζάλη (Zis et al., 2020).



Εικόνα 4. Απεικόνιση του TMS (Ανατύπωση από: https://en.wikipedia.org/wiki/Transcranial_magnetic_stimulation)

Τα τελευταία 20 χρόνια η μέθοδος του rTMS έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στην κλινική πράξη (Aloizou et al, 2021a; Aloizou et al, 2021b; Pateraki et al, 2022; Petsani et al, 2021). Υπάρχουν δύο κυρίως θεραπευτικές ενδείξεις: η μία ονομάζεται χαμηλής-συχνότητας rTMS (LF-rTMS, <1 Hz) και υψηλής-συχνότητας rTMS (HF-rTMS, >5 Hz). Ο χαμηλής-συχνότητας rTMS αναστέλλει τη νευρική διεγερσιμότητα, αντίθετα ο υψηλής-συχνότητας rTMS την αυξάνει (Maeda, Kleiner-Fisman & Pascual-Leone, 2002).

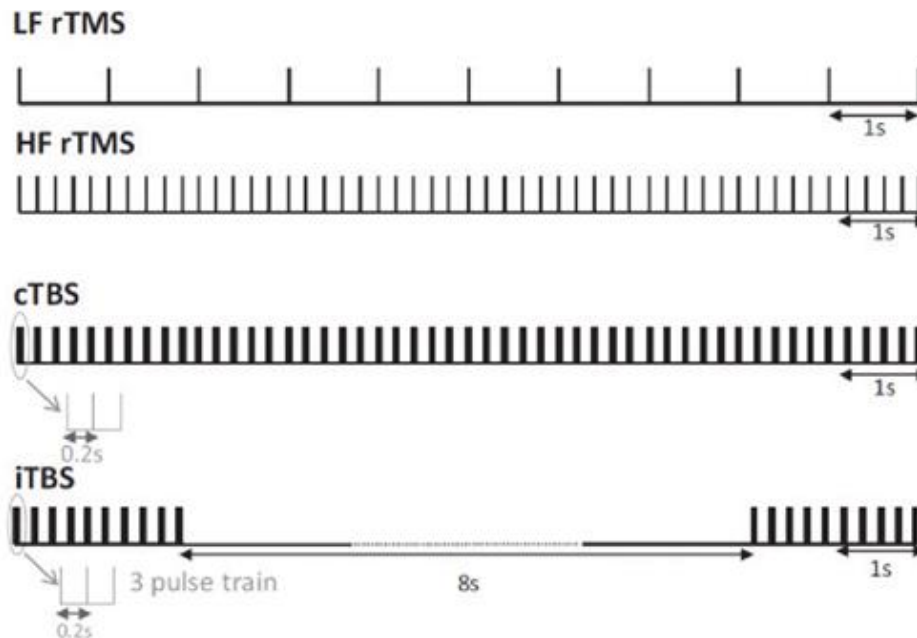
Για τον rTMS έχουν αναπτυχθεί συγκεκριμένα πρότυπα ερεθισμού (Dayan et al., 2013). Ειδικότερα, ο ερεθισμός με ριπή-θήτα, ευρέως γνωστός ως *Theta-burst stimulation* (TBS), περιλαμβάνει την εφαρμογή μιας ριπής τριών παλμικών αλληλουχιών των 50 Hz που επαναλαμβάνονται σε διαστήματα των 200 ms. Παραλλαγές του TBS συνιστούν ο *συνεχής* (continuous, cTBS) και ο *διαλείπων* (intermittent, iTBS). Ο πρώτος περιλαμβάνει την εφαρμογή μιας συνεχούς διαδοχής παλμών για 20-40 δευτερόλεπτα και έχει ανασταλτική δράση στους νευρώνες. Αντίθετα, ο iTBS περιλαμβάνει τη χορήγηση μιας παλμικής αλληλουχίας διάρκειας δύο δευτερολέπτων για 190s, με την κάθε αλληλουχία να επαναλαμβάνεται κάθε 8-10s (**Εικόνα 5**).

Μηχανισμός δράσης TMS

Οι ακριβείς φυσιολογικοί μηχανισμοί δράσης του TMS δεν είναι απόλυτα κατανοητοί, ωστόσο φαίνεται πως ο ηλεκτρομαγνητικός ερεθισμός επηρεάζει μια σειρά από λειτουργίες, όπως είναι η εγκεφαλική ροή αίματος (Cerebral Blood Flow-CBF) (Richieri et al., 2012), η κατανάλωση του οξυγόνου, η φλοϊκή δραστηριότητα (Yamanaka et al., 2014) και η απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών (Lenz et al., 2016, Su et al., 2014). Ειδικότερα, έρευνες με παρκινσονικούς ασθενείς έχουν δείξει ότι ο HF-rTMS αυξάνει τη συγκέντρωση ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα, στον πρόσθιο προσαγωγίο



φλοιό και στον κορχομετωπιαίο φλοιό (Cho & Strafella, 2009, Strafella, Paus, Barrett & Dagher, 2001). Οι μεταβολές αυτές πιθανώς να συνδέονται με νευροπλαστικές αλλαγές στη συναπτική δομή, λόγω ενεργοποίησης των NMDA υποδοχέων (Huang, Chen, Rothwell & Wen, 2007, Lisanby & Belmaker, 2000).



Εικόνα 5. Απεικόνιση των διαφορετικών πρωτοκόλλων rTMS (Ανατύπωση από: Matsuda, Manji, Amimoto, Inaba & Wada, 2017).

Οι περισσότεροι ερευνητές πιστεύουν ότι τα μακροχρόνια οφέλη του TMS οφείλονται στη συναπτική πλαστικότητα και ιδιαίτερα στην LTP και LTD. Η LTP προκαλείται από υψηλής συχνότητας rTMS, ενώ η LTD από χαμηλής συχνότητας rTMS (Hoogendam, Ramakers & Di Lazzaro, 2010). Πέρα από τη συναπτική πλαστικότητα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η μακροχρόνια χορήγηση TMS έχει και νευροπροστατευτικές ιδιότητες, που συνδέονται με τη νευρογένεση και την πρόληψη του κυτταρικού θανάτου. Οι μακροσκοπικές αλλαγές που εντοπίζονται σε δομικό επίπεδο πιθανόν να αντανακλούν μηχανισμούς αγγειογένεσης, γλοιογένεσης, νευρογένεσης και αύξησης του κυτταρικού όγκου (May, 2011). Πράγματι, πειράματα σε ζώα έχουν δείξει ότι ο HF-rTMS αυξάνει τη νευρογένεση στην οδοντωτή έλικα του ιπποκάμπου και ενισχύει τη διαφοροποίηση και ανάπτυξη των νευρικών βλαστοκυττάρων (Meng, Xu, Guo, Yin & Peng, 2009, Ueyama et al., 2011). Παράλληλα, έχει βρεθεί ότι προστατεύει τους νευρώνες από θάνατο σε καταστάσεις ισχαιμίας (Ogiue-Ikeda, Kawato & Ueno, 2005). Τέλος, φαίνεται ότι ο TMS συνδέεται με αυξημένη έκφραση



γονιδίων που οδηγεί στην παραγωγή ενζύμων και νευροτροφικών παραγόντων με θεραπευτικά αποτελέσματα (Chervyakov, Chernyavsky, Sinitsyn & Piradov, 2015, Fang, Li, Xiong, Huang & Huang, 2010).

5.2 Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός στη Νευροαποκατάσταση

TMS στις κινητικές διαταραχές και στην αφασία

Οι έρευνες για τις θεραπευτικές ιδιότητες του rTMS έχουν εστιάσει στην κινητική αποκατάσταση σε μια σειρά από νευρολογικές παθήσεις. Ένα σημαντικό μέρος τους αφορά την αποκατάσταση της νόσου Πάρκινσον για την οποία υπάρχουν ισχυρές θεραπευτικές ενδείξεις. Σε μία από τις πρώτες κλινικές μελέτες με παρκινσονικούς ασθενείς, οι Shimamoto et al. (2001) βρήκαν ότι και οι 9 ασθενείς που έλαβαν rTMS σε μετωπιαίες περιοχές, παρουσίασαν βελτίωση των συμπτωμάτων τους δύο μήνες αργότερα, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Έκτοτε, οι ερευνητές έχουν στοχεύσει στην αποκατάσταση ειδικών συμπτωμάτων της PD, διαμέσου του ερεθισμού διαφορετικών ανατομικών περιοχών. Για παράδειγμα, σε μία πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη οι Kim, Paeng και Kang (2018) χρησιμοποίησαν 10Hz rTMS σε 10 συνεδρίες δύο εβδομάδων για την αποκατάσταση ενός συμπτώματος γνωστό ως «πάγωμα κατά τη βάδιση». Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο ερεθισμός της συμπληρωματικής κινητικής περιοχής (Supplementary Motor Area-SMA) μείωσε σημαντικά τα επεισόδια «παγώματος» και βελτίωσε μια σειρά από άλλες παραμέτρους της βάδισης, όπως ο ρυθμός βαδίσματος και ο αριθμός των βημάτων, τέσσερις εβδομάδες αργότερα. Μετέπειτα έρευνα με fMRI αποκάλυψε ότι εκτός από τη βελτίωση που προκύπτει από την εφαρμογή HF-rTMS στη SMA, παρατηρείται μια σειρά από αλλαγές στην λειτουργική συνδεσιμότητα των εγκεφαλικών δικτύων, τα οποία τείνουν να επιστρέφουν σε ένα κανονικό πρότυπο (Mi et al., 2020).

Ακολούθως, σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 23 μελέτες και 646 ασθενείς, οι Yang et al. (2018) κατέληξαν σε μια σειρά συμπερασμάτων για την αποτελεσματικότητα του TMS στην κινητική αποκατάσταση της PD. Αρχικά ανακάλυψαν ότι ο HF-rTMS είναι πιο αποτελεσματικός από τον LF-rTMS και ότι ο αμφίπλευρος ερεθισμός της M1 περιοχής έχει καλύτερα αποτελέσματα στα κινητικά συμπτώματα της νόσου. Επιπλέον, ο υψηλότερος αριθμός συνεδριών και ο υψηλός αριθμός παλμών (18.000-20.000 παλμούς συνολικά) συνδέονται με καλύτερα κινητικά αποτελέσματα. Τέλος, τα οφέλη του ερεθισμού είναι ανεξάρτητα από τη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών και έχουν μακροχρόνια διάρκεια.



Μια άλλη νευροεκφυλιστική πάθηση που θα μπορούσε να αποτελέσει στόχο θεραπείας με rTMS αποτελεί η MS. Οι Azin, Zangiabadi, Iranmanesh, Baneshi και Banihashem (2016) εφάρμοσαν iTBS στην περιοχή αντιπροσώπευσης του άνω άκρου της M1 σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα MS (RRMS). Έπειτα από δύο εβδομάδες και 10 συνεδρίες συνολικά, βελτιώθηκε σημαντικά η επιδεξιότητα του αντίστοιχου άκρου, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Παρομοίως, οι Korzhova et al. (2019) διερεύνησαν τα οφέλη τόσο του iTBS όσο και του 20Hz-rTMS στην αντίστοιχη περιοχή του κάτω άκρου της M1 σε 34 σκληρυντικούς ασθενείς με σπαστικότητα. Η παρέμβαση είχε διάρκεια δύο εβδομάδων και περιλάμβανε 10 καθημερινές συνεδρίες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα που έλαβε iTBS είχε μείωση της σπαστικότητας 12 εβδομάδες αργότερα, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν 20Hz-rTMS είχαν αισθητή μείωση του πόνου και της κόπωσης.

Εκτός από τις νευροεκφυλιστικές παθήσεις, τα οφέλη του HF-rTMS στην κινητική αποκατάσταση έχουν διερευνηθεί και σε ασθενείς με ΑΕΕ. Έχει βρεθεί ότι 10Hz-rTMS μπορούν να βελτιώσουν την κινητικότητα του άνω άκρου, όπως την απαγωγή του ώμου και τη δύναμη της λαβής, ενώ τα οφέλη αυτά διαρκούν για πολλούς μήνες μετά την παρέμβαση (Chang et al., 2010, Khedr, Etraby, Hemeda, Nasef & Razek, 2010). Οι Du et al. (2019) έδειξαν ότι τα 10Hz-rTMS είναι σε θέση να διεγείρουν τον κινητικό φλοιό ομόπλευρα της βλάβης, ενώ 1Hz-rTMS καταστέλλει αποτελεσματικά την (ανταγωνιστική) ενεργοποίηση του αντίπλευρου της βλάβης ημισφαιρίου. Βελτίωση στη λειτουργικότητα προέκυψε και στις δύο αυτές συνθήκες, σε αντίθεση με την ομάδα που δέχθηκε ψευδή-ερεθισμό (Du et al., 2019). Αντίθετα είναι τα ευρήματα αναφορικά με την ανάκαμψη του κάτω άκρου, σύμφωνα με τα οποία μόνο ο LF-rTMS οδηγεί σε λειτουργική βελτίωση. Ο HF-rTMS οδηγεί μεν σε μεγαλύτερης έντασης κινητικά προκλητά δυναμικά (Motor Evoked Potentials-MEPs), όμως η βελτίωση δεν διαφέρει από την ομάδα ελέγχου (Xie et al., 2021). Βασικό περιορισμό στην κινητική ανάκαμψη έπειτα από ΑΕΕ αποτελεί η σπαστικότητα των παρετικών άκρων, γεγονός που έχει οδηγήσει πολλούς ερευνητές να εξετάσουν την αποτελεσματικότητα του TMS στη μείωση του φαινομένου. Εντούτοις, πρόσφατες μετα-αναλύσεις καταλήγουν σε ελάχιστες έως καθόλου βελτιώσεις (Liu et al., 2021, Xu et al., 2021).

Η χαμηλή αποτελεσματικότητα του rTMS στα ΑΕΕ, οδήγησε ορισμένους ερευνητές να αναζητήσουν διαφορετικές ανατομικές σημαντικές περιοχές, πέρα από τις κινητικές περιοχές του φλοιού. Οι Kim et al. (2014) πραγματοποίησαν 15-λεπτες συνεδρίες με LF-rTMS στην παρεγκεφαλίδα, για πέντε διαδοχικές ημέρες σε 20 αταξικούς ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν βελτίωση στη βάδιση και στην ισορροπία σε σύγκριση με τη συνθήκη εικονικού ερεθισμού. Πιο πρόσφατα, οι Koch et al. (2019) εφάρμοσαν iTBS σε συνδυασμό με φυσιοθεραπεία για τρεις



εβδομάδες, στο παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο αντιδιαμετρικά της βλάβης. Οι 17 χρόνιοι ασθενείς με ΑΕΕ που έλαβαν τον ερεθισμό είχαν καλύτερες επιδόσεις σε έργα ισορροπίας και βάδισης, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Εν κατακλείδι, τα οφέλη του TMS σε παραπληγικούς ασθενείς με ΑΕΕ είναι περιορισμένα, με εξαίρεση την κινητικότητα των άνω άκρων για τα οποία οι μελέτες δείχνουν μια σημαντική βελτίωση μέσω των rTMS πρωτοκόλλων. Σύμφωνα όμως με την ομάδα επιστημόνων που ασχολείται με τις οδηγίες προς κλινικούς που βασίζονται σε *ερευνητικές αποδείξεις* (Evidence-Based Medicine-EBM), αυτά τα περιορισμένα οφέλη πιθανώς να οφείλονται στο γεγονός ότι ο rTMS δεν εφαρμόζεται εξατομικευμένα, με αποτέλεσμα να μην λαμβάνονται υπόψη παράμετροι, όπως η φάση της ανάρρωσης από το ΑΕΕ ή τα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενή (Lefaucheur et al., 2020). Επιπλέον, απαιτούνται μελέτες με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος, κυρίως ως προς τους νέους θεραπευτικούς στόχους, όπως είναι η προκινητική περιοχή και η παρεγκεφαλίδα.

Απεναντίας, ικανοποιητικά δεδομένα έχουν προκύψει από την εφαρμογή rTMS για άλλες αναπηρίες που προκαλούνται από ΑΕΕ, όπως η αφασία. Συγκεκριμένα, ορισμένοι ερευνητές βασιζόμενοι στην υπόθεση του διημισφαιρικού ανταγωνισμού, έχουν εφαρμόσει LF-rTMS στη δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα (IFG) σε συνδυασμό με λογοθεραπεία για την αποκατάσταση της μη-ρέουσας αφασίας. Τα αποτελέσματα έχουν δείξει ότι η καταστολή του δεξιού ανταγωνιστικού ημισφαιρίου μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της επανάληψης και της κατονομασίας, βελτίωση του αυθόρμητου λόγου και της ακουστικής αντίληψης (Hu et al., 2018, Yoon, Han, Yoon, Kim & Yi, 2015). Ωστόσο, σύμφωνα με τις κλινικές οδηγίες των Lefaucheur et al. (2020), δεν προτείνεται ο rTMS σε άλλες μορφές αφασίας, όπως η αφασία Wernicke, καθώς δεν υπάρχουν ακόμα σαφή EBM δεδομένα.

TMS στις γνωστικές διαταραχές

Εκτός από τις κινητικές διαταραχές ο TMS έχει δοκιμαστεί και στην αποκατάσταση των γνωστικών ελλειμμάτων σε διάφορες νευρολογικές παθήσεις, όπως οι άνοιες. Η πλειοψηφία των μελετών έχει εστιάσει στη χορήγηση HF-rTMS κυρίως στον αριστερό DLPFC, δεδομένου ότι η συγκεκριμένη περιοχή κατέχει κομβική θέση στο γνωστικό σύστημα (Barbey, Colom & Grafman, 2013). Δύο μελέτες σε ασθενείς με MCI έχουν δείξει ότι 10Hz-rTMS στον αριστερό DLPFC έχουν θετικά αποτελέσματα στη μνήμη επεισοδίων (Marra et al., 2015), καθώς επίσης και στην απάθεια, τις εκτελεστικές λειτουργίες και στο γενικότερο γνωστικό σύστημα (Padala et al., 2018). Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη με AD ασθενείς, οι Yue et al. (2015) απέδειξαν ότι η χορήγηση 20Hz-rTMS στον αριστερό DLPFC σε συνδυασμό με ένα άτυπο αντιψυχωτικό (ρισπεριδόνη), οδήγησε σε



βελτίωση διαφόρων συμπεριφορικών, γνωστικών και συναισθηματικών ικανοτήτων, έπειτα από τέσσερις εβδομάδες και 20 συνεδρίες συνολικά. Άλλοι ερευνητές ωστόσο, δεν έχουν επισημάνει σημαντικές βελτιώσεις στις γνωστικές λειτουργίες, έπειτα από ερεθισμό του DLPFC (Rutherford, Lithgow & Moussavi, 2015).

Τα αντιφατικά αποτελέσματα έχουν οδηγήσει σε αναζήτηση άλλων περιοχών-στόχους για την αποκατάσταση της AD. Μία από αυτές είναι το προσφηνοειδές λόβιο, καθώς η συγκεκριμένη περιοχή συνιστά κεντρικό κόμβο του Default Mode Network (DMN) και εμπλέκεται σε μια σειρά από γνωστικές λειτουργίες, όπως η μνήμη επεισοδίων, η οπτικοχωρική επεξεργασία και η συνείδηση (Koch et al., 2018). Οι Koch et al. (2018) πραγματοποίησαν 10 συνεδρίες των 20Hz-rTMS στο αριστερό προσφηνοειδές λόβιο 14 ασθενών με πρώιμη AD. Έπειτα από δύο εβδομάδες, οι ασθενείς που έλαβαν rTMS είχαν σημαντική βελτίωση της μνήμης επεισοδίων. Επιπλέον, η ανάλυση σήματος με EEG ανέδειξε αύξηση της νευρικής δραστηριότητας στο προσφηνοειδές λόβιο, μία ενίσχυση του συνολικού βήτα-ρυθμού, καθώς και αλλαγές στη λειτουργική συνδεσιμότητα των περιοχών του DMN. Τέλος, υπάρχουν μελέτες που εφάρμοσαν συνδυασμό rTMS πολλών περιοχών ταυτόχρονα (multisite-rTMS), μαζί με γνωστική αποκατάσταση. Η μέθοδος αυτή αν και αποτελεί μια νέα προσέγγιση δείχνει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στη βελτίωση μιας σειράς συμπτωμάτων της AD, όπως η απάθεια, η μνήμη, ο λόγος και η σφαιρική γνωστική ικανότητα (Lefaucheur et al., 2020).

Τα κλινικά οφέλη του rTMS στη γνωστική αποκατάσταση έχουν διερευνηθεί και σε καταστάσεις εγκεφαλικής βλάβης, όπως η TBI και τα AEE. Οι Lee και Kim (2018) εξέτασαν σε 13 ασθενείς με TBI τη βελτίωση της διάθεσης, της προσοχής και των εκτελεστικών λειτουργιών, έπειτα από παρέμβαση με ανασταλτικό LF-rTMS στον δεξί DLPFC. Η παρέμβαση περιλάμβανε 30' ερεθισμό για 10 συνεδρίες (5/εβδομάδα). Οι ασθενείς που έλαβαν πραγματική θεραπεία παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση από την ομάδα ελέγχου και στις τρεις μεταβλητές. Ωστόσο, το δείγμα είναι μικρό για να μπορέσουν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν ακόμα ισχυρά δεδομένα που να τεκμηριώνουν τη γνωστική βελτίωση ασθενών με TBI έπειτα από rTMS (Hara, Shanmugalingam, McIntyre & Burhan, 2021).

Αναφορικά με τις έρευνες πάνω στα γνωστικά ελλείμματα ασθενών με AEE, τα πρώτα ευρήματα είναι μεν θετικά ως προς τη βελτίωση της σφαιρικής γνωστικής ικανότητας, ωστόσο, σύμφωνα πάλι με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, τα δεδομένα στερούνται επαρκούς ερευνητικής τεκμηρίωσης (Liu, Bao, Bai & Yu, 2021). Δύο μελέτες έχουν δείξει ότι ο LF-rTMS στον δεξί DLPFC έχει συνδεθεί με βελτίωση στη σφαιρική γνωστική ικανότητα και στη μνήμη, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Du



& Wu, 2005, Lu, Zhang, Wen & Sun, 2015). Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν αντίστοιχες μελέτες που δεν επιβεβαιώνουν τα παραπάνω ευρήματα (Hao, Wang, Zeng & Liu, 2013). Μια νέα προσέγγιση αφορά τον συνδυασμό rTMS με μεθόδους ψηφιακής γνωστικής εξάσκησης, με ορισμένους ερευνητές να αναφέρουν σημαντικές γνωστικές βελτιώσεις (Park & Yoon, 2015). Επιπροσθέτως, ο rTMS, φαίνεται να είναι αποτελεσματικός στη βελτίωση της ημιχωρικής παραμέλησης λόγω ΑΕΕ. Μελέτες με cTBS δείχνουν να μειώνουν τα ελλείμματα στους ασθενείς αυτούς (Houben, Chettouf, Van Der Werf & Stins, 2021).

Εν κατακλείδι, απαιτούνται περισσότερες έρευνες με μεγαλύτερο δείγμα, προκειμένου να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα του rTMS σε καταστάσεις νευρικής βλάβης.

5.3 Συμπεράσματα

Όπως και με άλλες NIBS μεθόδους, έτσι και στην περίπτωση του TMS η τεχνική βασίζεται είτε στην ενεργοποίηση συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών που θεωρούνται υπεύθυνες για μια συγκεκριμένη λειτουργία, είτε στην καταστολή της ανταγωνιστικής αντίπλευρης περιοχής. Σε γενικές γραμμές, ο rTMS φαίνεται να μπορεί να βελτιώσει τα κινητικά συμπτώματα ασθενών με PD και MS, καθώς επίσης και τη λειτουργικότητα του παρετικού άνω άκρου σε ασθενείς με ΑΕΕ. Στο πεδίο της γνωστικής αποκατάστασης, υπάρχουν ενδείξεις για βελτίωση της σφαιρικής γνωστικής ικανότητας ανοϊκών και προ-ανοϊκών ασθενών, της μνήμης επεισοδίων, της απάθειας και των εκτελεστικών λειτουργιών.

Ωστόσο, πολλά από τα παραπάνω δεδομένα δεν είναι απόλυτα και διαφέρουν μεταξύ των ερευνών. Συγχρόνως, ο TMS δεν φαίνεται να έχει αποτέλεσμα σε άλλες παθήσεις, όπως η TBI, ενώ για ορισμένα συμπτώματα, όπως για παράδειγμα η κινητικότητα του κάτω άκρου και η σπαστικότητα, τα δεδομένα εμφανίζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα (Lefaucheur et al., 2020). Επομένως, παρά τη σημαντική δράση του TMS σε καίριους νευροφυσιολογικούς μηχανισμούς νευροπλαστικότητας, δεν υπάρχουν ισχυρά κλινικά δεδομένα. Μια πιθανή ερμηνεία αυτού του φαινομένου αποτελεί η προσέγγιση των ερευνητών σε στοχευμένες εγκεφαλικές περιοχές. Ο ερεθισμός μεμονωμένων περιοχών, όπως ο κινητικός φλοιός και ο DLPFC, ίσως να μην αρκούν από μόνοι τους για την ανάκαμψη πολύπλοκων κινητικών και γνωστικών λειτουργιών που επιστρατεύουν ολόκληρα νευρωνικά δίκτυα. Μια πολύπλευρη παρέμβαση σε πολλούς κόμβους ταυτόχρονα ίσως να είχε καλύτερα αποτελέσματα. Επίσης, όσον αφορά τον τομέα της γνωστικής νευροαποκατάστασης οι ερευνητές έχουν εστιάσει κυρίως στη σφαιρική γνωστική ικανότητα και όχι σε επιμέρους



Κεφάλαιο 5^ο: Μαγνητικός Ερεθισμός Εγκεφάλου

γνωστικές λειτουργίες και διεργασίες. Ωστόσο, η βελτίωση μίας συγκεκριμένης νοητικής ικανότητας ίσως να μην αντανακλάται στη γενική γνωστική αξιολόγηση, μέσω συγκεκριμένων δοκιμασιών. Ακόμα, οι μέθοδοι NIBS φαίνεται να έχουν υψηλότερη αποτελεσματικότητα όταν συνδυάζονται με φυσιοθεραπευτική ή νευροψυχολογική εκπαίδευση, κάτι που δεν περιλάμβαναν όλες οι μελέτες (Sathappan, Luber & Lisanby, 2019, Vaz et al., 2019).

Με βάση τα παραπάνω, απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες σχετικά με την εφαρμογή TMS σε νέες περιοχές του εγκεφάλου ή ακόμα και σε ολόκληρα δίκτυα μέσω του multisite-rTMS, ενώ θα πρέπει να εξεταστούν τα οφέλη του σε μεμονωμένες κινητικές ή γνωστικές ιδιότητες, μέσω του συνδυασμού με παραδοσιακές μεθόδους αποκατάστασης.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο: Διακρανιακός Ερεθισμός με τη Χρήση Υπερήχων

Η ανάπτυξη των NIBS μεθόδων παρείχαν στους νευροεπιστήμονες καινούριες δυνατότητες μελέτης της λειτουργίας του εγκεφάλου, ενώ παράλληλα αποτελούν υποσχόμενα και διαρκώς εξελισσόμενα εργαλεία για τους κλινικούς στον χώρο της νευροαποκατάστασης.

Ωστόσο, οι μέθοδοι tES χαρακτηρίζονται από εγγενή περιορισμό ως προς την χωρική τους ανάλυση, καθώς το ηλεκτρικό ρεύμα διαχέεται σε πολλές ανατομικές περιοχές. Η μείωση του μεγέθους των ηλεκτροδίων μπορεί να περιορίσει την περιοχή ερεθισμού, όμως δεν μπορεί να επιλύσει το πρόβλημα του ερεθισμού μιας μόνο συγκεκριμένης περιοχής (Faria, Hallett & Mirkaia, 2011). Από την άλλη πλευρά, ο TMS είναι σε θέση να παρέχει υψηλή χωρική ανάλυση, λόγω της εξέλιξης των πηνίων, ωστόσο αυτή περιορίζεται αποκλειστικά στον φλοιό, δεδομένου ότι σε βάθος 1.5 εκ. η διάχυση του μαγνητικού πεδίου είναι μεγαλύτερη των 10 cm² (Deng, Lisanby & Peterchev, 2013).

Το πρόβλημα αυτό επιλύει η μέθοδος του *εστιασμένου υπερήχου* (Focused Ultrasound-FU), καθώς είναι σε θέση να παρέχει νευροτροποποιητικές ιδιότητες σε επίπεδο μόλις λίγων χιλιοστών.

6.1 Μηχανισμός Δράσης του FU

Ο εστιασμένος υπέρηχος (FU) ασκεί μηχανικές δυνάμεις στα κύτταρα εντός του σώματος υπό τη μορφή ακουστικού πιεστικού κύματος, το οποίο μπορεί να έχει θερμικές και μηχανικές ιδιότητες, αναλόγως του προτύπου παλμικής χορήγησης. Η εστίαση επιτυγχάνεται μέσω ενός φαινομένου που ονομάζεται *συμβολή* των κυμάτων (constructive interference) που επιτρέπει τη στόχευση εις βάθος περιοχών, δίχως να επηρεάζει τα κύτταρα του ιστού από τα οποία διέρχεται το ακουστικό κύμα (ter Haar, 2015).

Η χρήση υπερήχων στην κλινική πράξη δεν είναι νέα. Ήδη από τη δεκαετία του 1950 εκμεταλλευόντουσαν τις θερμικές ιδιότητες της *υψηλής-έντασης εστιασμένου υπέρηχου* (High-Intensity Focused Ultrasound-HIFU), προκειμένου να προκαλέσουν μικρές, εστιακές βλάβες στον εγκέφαλο πειραματόζωων (Fry, Fry, Barnard, Krumins & Brennan, 1955). Η μέθοδος HIFU χρησιμοποιείται ακόμα και σήμερα ως πιθανή θεραπευτική στρατηγική στην καταστροφή καρκινικών όγκων (Martin et al., 2014), αλλά και σε νευρολογικά συμπτώματα, όπως ο ιδιοπαθής τρόμος, ο χρόνιος πόνος, οι κινητικές διαταραχές και οι ψυχιατρικές παθήσεις (Wang, Dallapiazza & Elias, 2015). Παράλληλα, σύντομης διάρκειας παλμοί σε συνδυασμό με σκιαγραφικά μέσα, μπορούν να εφαρμοστούν για να επιτύχουν το άνοιγμα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και κατ' επέκταση



την μεταφορά θεραπευτικών μορίων και φαρμάκων σε συγκεκριμένες περιοχές-στόχους (Airan et al., 2017).

Ο χαμηλής-έντασης διακρανιακός ερεθισμός με υπέρηχους (Low-Intensity Transcranial Ultrasound Stimulation-LITUS) θεωρείται πλέον αξιόλογη τεχνική λόγω των νευροτροποποιητικών δυνατοτήτων του ως στοχευμένη NIBS μέθοδος, τόσο στο κεντρικό όσο και στο περιφερικό κεντρικό σύστημα (Darrow, 2019). In vitro μελέτες έχουν καταδείξει αυξομειώσεις στον ρυθμό εκπυρσοκρότησης των νευρώνων και στη ταχύτητα μετάδοσης των σημάτων, έπειτα από την εφαρμογή FUS (Rinaldi, Jones, Reines & Price, 1991, Tsui, Wang & Huang, 2005, Tyler et al., 2008), ενώ in vivo μελέτες έχουν αναφέρει προκλητά δυναμικά μέσω υπέρηχων στις πρωτογενείς περιοχές του φλοιού, αλλά και σε υποφλοιώδεις περιοχές όπως ο θάλαμος και το στέλεχος (Gulick, Li, Kleim & Towe, 2017, Legon et al., 2014, Tufail et al., 2010). Από την άλλη πλευρά, η καταστολή της νευρικής δραστηριότητας έχει αναφερθεί σε ακουστικά και οπτικά προκλητά δυναμικά, καθώς και στην επιληψία (Daniels et al., 2018, Kim et al., 2015, Min et al., 2011).

Ωστόσο, οι μηχανισμοί δράσης του LITUS είναι ιδιαίτερα πολύπλοκοι και παρά τα πειράματα σε ζώα και ανθρώπους, παραμένουν ασαφείς. Η βασική υπόθεση υποστηρίζει ότι η ακουστική δύναμη μεταβάλλει τόσο την αγωγιμότητα όσο και τη δραστηριότητα των μηχανικά-ευαίσθητων ιοντικών διαύλων (Blackmore, Shrivastava, Sallet, Butler & Cleveland, 2019). Συγκεκριμένα, η μηχανική δύναμη που προέρχεται από την ακουστική ενέργεια πιθανώς να προκαλεί αλλαγές στη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης, μέσω ενός φαινομένου που αποκαλείται κυτταρική υπερήχηση⁷ (sonoporation), μεταβάλλοντας κατ' επέκτασιν τις ηλεκτροχημικές ιδιότητες του κυττάρου. Πέρα όμως, από τις μηχανικές δυνάμεις, η αύξηση της θερμοκρασίας που προκαλεί στον ιστό η απορρόφηση της ακουστικής ενέργειας, μεταβάλλει επίσης τις ιδιότητες της μεμβράνης, οδηγώντας στην αποπώλωσή τους (Darrow et al., 2019).

6.2 Νευροτροποποιητικές Ιδιότητες του LITUS

Ο LITUS αποτελεί μία νέα προσέγγιση στον χώρο της νευροαποκατάστασης με τεράστιες προοπτικές, κυρίως λόγω της εξαιρετικής του χωρικής ανάλυσης, η οποία αγγίζει το 1 mm (di Biase, Falato & Di Lazzaro, 2019). Ωστόσο, επί του παρόντος δεν μπορεί να θεωρηθεί ένα εργαλείο νευροαποκατάστασης, καθώς δεν υπάρχει ισχυρό ερευνητικό υπόβαθρο, ενώ η συντριπτική πλειοψηφία των ερευνών αφορά πειράματα σε ζώα. Ως εκ τούτου, η παρουσίαση των δεδομένων του

⁷ Υπερήχηση ονομάζεται το άνοιγμα των πόρων της κυτταρικής μεμβράνης μέσω ακουστικής διέγερσης, δημιουργώντας κατ' αυτόν τον τρόπο μία νέα δίοδο για τη μεταφορά ιόντων (Blackmore et al., 2019).



LITUS στην παρούσα εργασία αφορά καθαρά ενημερωτικούς σκοπούς, δεδομένου ότι αποτελεί μία αξιολογη NIBS μέθοδο, που θα μπορούσε μελλοντικά να εφαρμοστεί σε πλαίσια νευροαποκατάστασης.

Βασική παράμετρος του διακρανιακού US αποτελούν η ένταση (W/cm^2). Ωστόσο, μια σειρά από άλλες παραμέτρους, όπως η συχνότητα, η διάρκεια της υπερήχησης και του παλμού, καθώς και η συχνότητα επανάληψης παλμών, έχουν διερευνηθεί στην προσπάθεια βελτιστοποίησης της αποτελεσματικότητας του TUS.

Πειράματα σε ζώα

Καθώς ο LITUS συνιστά μια νέα NIBS μέθοδο η πλειοψηφία των ερευνών έχει πραγματοποιηθεί σε επίμυες, πιθήκους και άλλα ζώα. Έρευνες σε υγιείς επίμυες έχουν δείξει ότι ο LITUS στη M1 περιοχή του φλοιού οδήγησε σε αυξημένη διεγερσιμότητα, όπως καταγράφηκε από το ηλεκτρομυογράφημα (EMG) (Kim et al., 2019, Wang et al., 2019, Wang, Yan, Wang, Li & Yuan, 2019). Τα πειράματα των Verhagen et al. (2019) σε υγιείς πιθήκους μακάκους έδειξαν ότι ο ερεθισμός της SMA και του μετωπιαίου πόλου μπορεί να έχει νευροτροποποιητικές δράσεις που οδηγούν σε αλλαγές στη λειτουργική συνδεσιμότητα των δικτύων που εμπλέκονται οι παραπάνω περιοχές, έχοντας διάρκεια έως και δύο ώρες. Ακολουθώντας, σε ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον πείραμα, οι Kubanek et al. (2020) βρήκαν ότι ο LITUS στην περιοχή του μετωπιαίου οφθαλμικού πεδίου (Frontal Eye Field-FEF) επηρέαζε τις αποφάσεις επιλογής των μακάκων. Ειδικότερα, στοχεύοντας το αριστερό FEF οδηγούσε τα ζώα να κάνουν δεξιόστροφες επιλογές σε μεγαλύτερο ποσοστό, ενώ το αντίθετο πρότυπο παρατηρήθηκε με τον ερεθισμό του δεξιού FEF. Αντίστοιχα πειράματα με ερεθισμό του πρόσθιου προσαγωγίου φλοιού (Anterior Cingulate Cortex-ACC) έχουν αναφέρει διαφορές στη λειτουργική συνδεσιμότητα της περιοχής αυτής, καθώς επίσης και συμπεριφορικές αλλαγές, με τους πιθήκους να επιδεικνύουν μικρότερη ικανότητα να κινηθούν και περιορισμένη ακρίβεια σε ένα έργο λήψης αποφάσεων (Folloni et al., 2019, Fouragnan et al., 2019). Ο ερεθισμός στα 8-10 MHz του πρωτογενή σωματοαισθητικού και οπτικού φλοιού (S1 και V1 αντίστοιχα) αυξάνουν τη διεγερσιμότητα των περιοχών αυτών σε υγιείς επίμυες, όπως προέκυψε από την μέτρηση του CBF (Choi, Bae, Suh & Park, 2020, E. Kim et al., 2019).

Από την άλλη πλευρά, ορισμένοι ερευνητές έχουν εστιάσει στη νευροτροποποίηση των υποφλοιωδών περιοχών. Οι Darrow, O'Brien, Richner, Netoff και Ebbini (2019) εφάρμοσαν LITUS (3.2 MHz, ένταση $20 W/cm^2$) στον θάλαμο υγιών επιμύων και βρήκαν ότι η παρέμβαση κατέστειλε τα σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά. Αντίστοιχα ανασταλτικά αποτελέσματα έχουν βρεθεί και



Κεφάλαιο 6^ο: Διακρανιακός Ερεθισμός με τη Χρήση Υπερήχων

μετά από τον ερεθισμό της αμυγδαλής σε πιθήκους (Folloni et al., 2019). Από την άλλη πλευρά, σε μία άλλη έρευνα με ηλικιωμένους επίμυες, ο ερεθισμός του υποθαλάμου (1 MHz, 0.54 W/cm²) προκάλεσε διέγερση της περιοχής και βελτίωσε της κινητικές και μνημονικές τους ικανότητες (Pang et al., 2020).

Οι νευροτροποποιητικές ιδιότητες του LITUS έχουν διερευνηθεί και ως προς την ικανότητα θεραπείας ή αποκατάστασης σε ορισμένες νευρολογικές διαταραχές. Ειδικότερα, οι Wang, Yan, Wang, Yuan και Li (2020) ανακάλυψαν ότι ο ερεθισμός με συχνότητα 0.5 MHz και ένταση 5.1 W/cm² της M1 περιοχής σε παρκινσονικούς επίμυες, μείωνε την παθολογική ταλαντωτική δραστηριότητα (βήτα ρυθμού), η οποία συνιστά χαρακτηριστικό γνώρισμα των ασθενών με PD. Παρομοίως, οι Zhou et al. (2019) τοποθετώντας μια φορητή συσκευή στην κινητική περιοχή, βρήκαν ότι οι παρκινσονικοί επίμυες που δέχθηκαν τον ερεθισμό είχαν βελτιωμένη συμπεριφορά σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού ερεθισμού, έπειτα από τέσσερις ημέρες TUS.

Θετικές ενδείξεις για τη χρήση LITUS όμως, υπάρχουν και σε άλλες παθήσεις, όπως η επιληψία. Πειράματα σε τρωκτικά έχουν δείξει ότι ο LITUS μπορεί να καταστείλει την επιληπτική δραστηριότητα του εγκεφάλου και να μειώσει τον αριθμό των κρίσεων (Hakimova et al., 2015, Li et al., 2019). Οι Zou et al. (2020) εξέτασαν τα παραπάνω ευρήματα και σε πιθήκους και παρατήρησαν ότι ο ερεθισμός του PFC μείωσε σημαντικά τον αριθμό των επιληπτικών κρίσεων, ενώ η μαγνητική τομογραφία έδειξε ότι ο ερεθισμός δεν προκάλεσε βλάβη στον εγκέφαλο των ζώων. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο LITUS μπορεί να αποτελέσει μία αποτελεσματική και ασφαλή NIBS μέθοδο για τη θεραπεία της επιληψίας.

Τέλος, ο LITUS δύναται να έχει νευροπροστατευτικές ιδιότητες καθώς ο παλμικός ερεθισμός έχει βρεθεί να αυξάνει τα επίπεδα νευροτροφικών παραγόντων, όπως ο BDNF, εγείροντας ερωτήματα για τη δυνατότητα ενίσχυσης της συναπτικής πλαστικότητας και της νευρογένεσης σε νευροεκφυλιστικές παθήσεις, όπως η άνοια και η PD (Lin, Chen, Lu, Liu & Yang, 2015, Liu, Lai, Chen & Yang, 2017).

Μελέτες σε ανθρώπους

Η χρήση του LITUS στους ανθρώπους είναι ιδιαίτερα περιορισμένη σε σύγκριση με άλλες μεθόδους NIBS, δεδομένου ότι πρόκειται για μία νέα τεχνική. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες αφορούν ψυχιατρικές νόσους και έχουν επιδείξει θετικά αποτελέσματα ως προς τις νευροτροποποιητικές ιδιότητες του TUS. Στη μελέτη τους με υγιείς ενήλικες, οι Sanguinetti et al. (2020) βρήκαν ότι 30s TUS (0.5 MHz, 130 W/cm²) στην δεξιά IFG οδήγησε σε βελτίωση της



Κεφάλαιο 6^ο: Διακρανιακός Ερεθισμός με τη Χρήση Υπερήχων

διάθεσης, ενώ μειώθηκε η λειτουργική συνδεσιμότητα που σχετίζεται με την περιοχή αυτή. Παρομοίως, σε μία διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη με καταθλιπτικούς ασθενείς, ο ερεθισμός της δεξιάς μετωποκροταφικής περιοχής για πέντε συνεχόμενες ημέρες οδήγησε σε μείωση του επιπέδου ανησυχίας των ασθενών και σε αύξηση της θετικής τους διάθεσης (Reznik, Sanguinetti, Tyler, Daft & Allen, 2020).

Στο πεδίο της νευροαποκατάστασης, η αναζήτηση της βιβλιογραφίας δεν ανέδειξε έρευνες που να εξετάζουν την αποτελεσματικότητα του LITUS στους ανθρώπους. Μεμονωμένες αναφορές έχουν υπάρξει για τις νευροτροποποιητικές μεταβολές στη δραστηριότητα συγκεκριμένων περιοχών του ανθρώπινου εγκεφάλου. Ειδικότερα, σε μία από τις πρώτες έρευνες οι Legon et al. (2014) εφάρμοσαν TUS (0.5 MHz, 5.9 W/cm²) στον πρωτογενή σωματοαισθητικό φλοιό (S1) υγιών εθελοντών και στη συνέχεια εκτίμησαν τις ηλεκτροφυσιολογικές αλλαγές που προκάλεσε ο ερεθισμός, καθώς και την επίδοση σε μια δοκιμασία διάκρισης απτικών ερεθισμάτων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο ερεθισμός μείωσε την ένταση των σωματοαισθητικών προκλητών δυναμικών (SEPs) και προκάλεσε αλλαγές στον άλφα, βήτα και γάμμα ρυθμό, όπως εκτιμήθηκε από το EEG. Επιπλέον, ο ερεθισμός οδήγησε σε βελτίωση της αισθητηριακής διάκρισης.

Σε μία άλλη μελέτη, ο ερεθισμός της S1 ή της δευτερογενούς αισθητικής περιοχής του άνω άκρου οδήγησε σε αισθητηριακές αντιλήψεις χωρίς να υπάρχει εξωτερικό ερέθισμα (Lee, Chung, Jung, Song & Yoo, 2016). Μερικές από τις αντιλήψεις αυτές αποτελούσαν το μούδιασμα, ο κνησμός, καθώς επίσης και μια αίσθηση παγώματος. Αντίστοιχα, στην περίπτωση του ερεθισμού της V1 περιοχής, εθελοντές έχουν αναφέρει αντίληψη φωταψιών (phosphenes), ενώ η fMRI ανέδειξε σημαντική δραστηριότητα των οπτικών αλλά και των ιεραρχικά ανώτερων γνωστικών κυκλωμάτων (Lee, Kim, et al., 2016). Αναφορικά με τη M1 περιοχή, παλαιότερες έρευνες είχαν δείξει ότι ο LITUS μείωνε την ένταση των MEPs, καθώς και τους χρόνους αντίδρασης κατά τη διάρκεια ενός έργου (Legon, Bansal, Tyshynsky, Ai & Mueller, 2018). Ωστόσο, νεότερα δεδομένα δεν επιβεβαίωσαν τη μείωση της διεγερσιμότητας του κινητικού φλοιού (Xia et al., 2021). Τέλος, αναφορικά με τον ερεθισμό των υποφλοιωδών περιοχών, οι Legon, Ai, Bansal και Mueller (2018) εξέτασαν την επίδραση του LITUS σε περιοχές του θαλάμου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο ερεθισμός μείωσε την ένταση των SEPs, ενώ παράλληλα μειώθηκε και η επίδοση των συμμετεχόντων σε ένα συμπεριφορικό έργο δύο σημείων.

Τα παραπάνω αποτελέσματα καταδεικνύουν αφενός την δυνατότητα νευροτροποποίησης του ανθρώπινου εγκεφάλου μέσω της εφαρμογής LITUS, ενώ αφετέρου τονίζουν την έλλειψη μελετών σε ανθρώπους και ειδικότερα σε κλινικό πληθυσμό.



6.3 Συμπεράσματα

Ο TUS συνιστά μια ιδιαίτερα νέα μέθοδος στον χώρο των NIBS, με τεράστιες δυνατότητες που απορρέουν από την ικανότητά του να εστιάζει με μεγάλη ακρίβεια τόσο σε περιοχές του φλοιού, όσο και σε εν τω βάθει δομές. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης του παραμένει άγνωστος, φαίνεται ότι οι μηχανικές και θερμικές δράσεις που προκαλεί είναι σε θέση να προκαλέσουν νευροτροποποιητικές αλλαγές στον εγκέφαλο των ζώων και των ανθρώπων. Τα πλεονεκτήματα του TUS, σε συνδυασμό με την ασφάλεια του και τις ήπιες παρενέργειες που μπορεί να προκαλέσει, αυξάνουν τις ελπίδες για μελλοντική του χρήση ως θεραπευτικό εργαλείο (Legon et al., 2020).

Στην παρούσα φάση, υπάρχουν πολλά ερωτήματα που καλούνται να απαντηθούν μελλοντικά και τα οποία αφορούν τις διαφορετικές παραμέτρους (πχ., ένταση, συχνότητα, διάρκεια κ.α.) που απαιτούνται για την πρόκληση διεγερτικών ή ανασταλτικών φαινομένων, τον διαφορετικό τρόπο αντίδρασης στον ερεθισμό μεταξύ των ανατομικών περιοχών (όπως ο M1), καθώς επίσης και τη διάρκεια των φυσιολογικών μεταβολών που προκαλούνται σε βάθος χρόνου (Blackmore et al., 2019). Αν και σε πρώιμο ακόμα, στάδιο, τα ευρήματα που προέρχονται από μελέτες σε πειραματόζωα παρέχουν ενθαρρυντικά δεδομένα, ενώ εκκρεμεί η διερεύνηση τους στους ανθρώπους.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο: Γενικά Συμπεράσματα

Οι νευρολογικές διαταραχές αποτελούν ένα πολύ σημαντικό πρόβλημα με σοβαρές συνέπειες τόσο για το ίδιο το άτομο και την οικογένειά του, όσο και για την ίδια την κοινωνία και τα εθνικά συστήματα υγείας ανά τον κόσμο (Feigin et al., 2020). Επιπλέον, η γήρανση του πληθυσμού και ο σύγχρονος τρόπος ζωής αναμένεται να οδηγήσουν σε ραγδαία αύξηση του ποσοστού των ανθρώπων που θα υποφέρουν από αναπηρίες λόγω νευρολογικών νοσημάτων (Carroll, 2019). Ως εκ τούτου απαιτείται να ανακαλυφθούν άμεσα νέες και αποτελεσματικές παρεμβάσεις που θα αντιμετωπίζουν επιτυχώς τα ποικίλα ελλείμματα που προκαλούν οι παθήσεις αυτές.

Η ανακάλυψη της δια βίου πλαστικότητας του εγκεφάλου, καθώς και της νευρογένεσης, ενέπνευσε τους επιστήμονες για τη χρήση των μηχανισμών νευροπλαστικότητας στην αποκατάσταση. Η συμβατική αποκατάσταση που εφαρμόζεται παραδοσιακά στα κλινικά πλαίσια, παρά τα σημαντικά της οφέλη, χαρακτηρίζεται από μεγάλη μεταβλητότητα ως προς την αποτελεσματικότητά της, ενώ τα οφέλη της διαφέρουν μεταξύ των ατόμων και του είδους της νευρικής βλάβης (van den Broek, 2005). Τις τελευταίες δεκαετίες όμως, η εξέλιξη της τεχνολογίας προσέφερε στους ερευνητές νέα εργαλεία που στοχεύουν στη διέγερση του ΚΝΣ και κατ' επέκταση στην ενίσχυση της νευροπλαστικότητας. Μερικά από τα εργαλεία αυτά αποτελούν οι ρομποτικοί εξωσκελετοί, τα λογισμικά γνωστικής εξάσκησης, τα ηλεκτρονικά παιχνίδια και τα περιβάλλοντα εικονικής πραγματικότητας, καθώς και οι μη-επεμβατικές μέθοδοι ερεθισμού του εγκεφάλου (NIBS).

Οι τελευταίες έχουν σημειώσει σημαντική εξέλιξη λόγω των νευροτροποποιητικών τους ιδιοτήτων, δηλαδή της ικανότητας να διεγείρουν ή να αναστέλλουν τη δραστηριότητα του εγκεφάλου, ενεργοποιώντας τους μηχανισμούς της νευροπλαστικότητας. Παράλληλα, η μη επεμβατική φύση τους τις καθιστά ασφαλείς για χρήση στον γενικό πληθυσμό, ενώ το χαμηλό κόστος τους, το σχετικά μικρό τους μέγεθος και η ευκολία στη χρήση τους τις αναδεικνύουν ευρέως διαδεδομένες σε ερευνητικά και κλινικά πλαίσια. Οι NIBS μέθοδοι διακρίνονται κυρίως σε δύο κατηγορίες: στον διακρανιακό ηλεκτρικό ερεθισμό (tES) και στον μαγνητικό ερεθισμό (TMS).

7.1 NIBS: Αποτελεσματικότητα και Παράμετροι Βελτιστοποίησης

Αποτελεσματικότητα των NIBS στη νευροαποκατάσταση

Στο κεφάλαιο 4 και 5 παρουσιάστηκαν τα σημαντικότερα δεδομένα που αφορούν την κλινική αποτελεσματικότητα των tES και του TMS αντίστοιχα. Η θεραπευτική προσέγγιση που ακολουθείται και στις δύο μεθόδους είναι πανομοιότυπη και αφορά τη διέγερση της περιοχής της βλάβης ή/και την



αναστολή των αντίπλευρων (ανταγωνιστικών) ομόλογων περιοχών. Οι πιο κοινές ανατομικές περιοχές ερεθισμού, αφορούν τη DLPFC για γνωστική αποκατάσταση και την M1 για τις κινητικές αναπηρίες.

Όπως διαπιστώθηκε, ο tDCS αποτελεί την πιο ευρέως διαδεδομένη μέθοδο tES, με αρκετές μελέτες να έχουν καταδείξει σημαντική βελτίωση σε μια σειρά από νευρολογικά ελλείμματα. Τα συμπεράσματα που προκύπτουν σχετικά με την αποτελεσματικότητα του tDCS συνηγορούν υπέρ της βελτίωσης των γνωστικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με MCI και τη σταθεροποίηση της γνωστικής ικανότητας σε πρόωμη AD (Saxena & Pal, 2021). Μείωση των γνωστικών ελλειμμάτων έπειτα από tDCS, έχουν βρεθεί επίσης και σε ασθενείς με PD ή MS (Hiew et al., 2021b, Xiang et al., 2021), ενώ υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για βελτίωση της ικανότητας του λόγου σε αφασικούς ασθενείς (Picano et al., 2021). Από την άλλη πλευρά, η κινητική ανάκαμψη μέσω tDCS φαίνεται να ευνοεί τους ασθενείς σε οξεία φάση ΑΕΕ, έναντι των νευροεκφυλιστικών κινητικών παθήσεων (O'Brien et al., 2018).

Ακολούθως, ο TMS αποτελεί το πιο μελετημένο κλινικό εργαλείο, με περισσότερες από 2000 κλινικές μελέτες να έχουν καταχωρηθεί έως σήμερα στο clinicaltrials.gov (Camacho-Conde, Gonzalez-Bermudez, Carretero-Rey & Khan, 2022). Μέχρι σήμερα υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι ο HF-rTMS έχει θετική επίδραση στα κινητικά συμπτώματα ασθενών με PD, στην αφασία έκφρασης και στη λειτουργικότητα του άνω άκρου σε ασθενείς με ΑΕΕ. Αντίθετα, η βελτίωση των γνωστικών ελλειμμάτων σε ανοϊκούς ή προ-ανοϊκούς ασθενείς έχει αναφερθεί σε ορισμένες μελέτες, ωστόσο τα δεδομένα δεν επαρκούν για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα (Lefaucheur et al., 2020).

Τα ευρήματα που προκύπτουν από τον όγκο των ερευνών δημιουργούν τις κατάλληλες προϋποθέσεις για μια αποτελεσματικότερη παρέμβαση σε πολλούς νευρολογικούς ασθενείς, ωστόσο, προκύπτουν νέα ερωτήματα για τη ρύθμιση πολλών παραμέτρων των NIBS μεθόδων, ώστε να επιτευχθούν βέλτιστα αποτελέσματα.

Παράγοντες επίδρασης στην αποτελεσματικότητα των NIBS μεθόδων

Η ταχύτατη εξέλιξη των NIBS μεθόδων τα τελευταία χρόνια, παρά τα πρώιμα θετικά ευρήματα, έχει οδηγήσει αρκετούς ερευνητές να εκφράζουν πολλές επιφυλάξεις αναφορικά με την αξιοπιστία και εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Αιτία αποτελεί η υψηλή μεταβλητότητα που παρατηρείται συστηματικά τόσο μεταξύ των υποκειμένων μιας έρευνας όσο και στα αποτελέσματα των παρεμβάσεων με NIBS (Horvath, Forte & Carter, 2015, Wiethoff, Hamada & Rothwell, 2014).



Παρατηρούνται πολλοί παράγοντες που ευθύνονται για την ποικιλομορφία των αποτελεσμάτων μεταξύ των ερευνών. Ένας από αυτούς είναι οι ανατομικές διαφορές και άλλες ιδιότητες που συνδέονται με τη φυσιολογία του σώματος. Για παράδειγμα, η διεγερσιμότητα και η πλαστικότητα του κινητικού φλοιού φαίνεται να μειώνεται με την ηλικία (Bashir et al., 2014). Ακολούθως, το φύλο αλλά και η προτίμηση άνω άκρου επηρεάζουν το αποτέλεσμα, κυρίως του tDCS, δεδομένου ότι είναι ευαίσθητο στη διάπλαση του κρανίου και στην κατάσταση του δέρματος (Horvath, Carter & Forte, 2014). Γενετικοί και φαρμακολογικοί παράγοντες επιδρούν επίσης στην ικανότητα της νευροπλαστικότητας. Η πλαστικότητα μέσω νευροτροποποίησης έχει φανεί να σχετίζεται με πολυμορφισμούς του BDNF (Puri et al., 2015), ενώ τα αντικαταθλιπτικά, οι βενζοδιαζεπίνες και τα αντιεπιληπτικά φάρμακα επηρεάζουν αρνητικά τη φλοιϊκή διεγερσιμότητα (Ziemann et al., 2015). Από την άλλη πλευρά, μη φαρμακευτικές ουσίες, όπως το κάπνισμα και η καφεΐνη αυξάνουν την διεγερσιμότητα του εγκεφάλου (Specterman et al., 2005), ενώ η κατανάλωση αλκοόλ έχει καταστροφικές συνέπειες ως προς τη δράση της LTP (Lücke et al., 2014).

Μια άλλη μεγάλη κατηγορία παραγόντων που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα των NIBS μεθόδων αποτελούν οι τεχνικές παράμετροι. Ο ακριβής και συνεχής ερεθισμός μιας συγκεκριμένης περιοχής είναι απαραίτητος ώστε να είναι επιτυχής η νευροτροποποίηση, κάτι που στην περίπτωση του TMS, εξαρτάται απόλυτα από τη θέση, τον προσανατολισμό και το είδος του πηνίου ερεθισμού (Guerra, López-Alonso, Cheeran & Suppa, 2020, Julkunen et al., 2009). Εξίσου σημαντικός είναι ο τύπος (μονοφασικός/διφασικός), η ένταση, η συχνότητα και ο συνολικός αριθμός παλμών (Huang et al., 2017). Στην περίπτωση του tES, καθοριστικό ρόλο έχει το μέγεθος των ηλεκτροδίων, η ένταση και η διάρκεια του ερεθισμού και φυσικά, το είδος ερεθισμού (ανοδικός/καθοδικός, tACS, tRNS) (Guerra et al., 2020).

Τέλος, μια τρίτη κατηγορία παραγόντων σχετίζεται με τα μεθοδολογικά προβλήματα. Πράγματι, ένα συστηματικό πρόβλημα που παρατηρείται στη βιβλιογραφία αφορά τον μικρό αριθμό συμμετεχόντων στις έρευνες, γεγονός που δεν επιτρέπει την γενίκευση των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, οι διαφορετικές προσεγγίσεις μεταξύ των διάφορων ερευνών, ως προς τις παραμέτρους ερεθισμού, καθιστούν εξαιρετικά δύσκολη την υλοποίηση μετα-αναλυτικών διαδικασιών για την ποσοτικοποίηση και εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης (effect size) των παρεμβάσεων με NIBS (Polania, Nitsche & Ruff, 2018). Ακολούθως, ένα ακόμα μεθοδολογικό ζήτημα αποτελεί η εκτίμηση της ίδιας της αποτελεσματικότητας, η οποία συνήθως πραγματοποιείται με τη μελέτη των προκλητών δυναμικών (στην περίπτωση του TMS), αλλά και διαμέσου γενικών συμπεριφορικών μετρήσεων. Ωστόσο, οι NIBS είναι γνωστό ότι εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την κατάσταση των



συμμετεχόντων τη στιγμή του ερεθισμού, όπως για παράδειγμα εάν εκτελούν κάποιο έργο ή εάν βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας (Thirugnanasambandam et al., 2011). Οι συμπεριφορικές και γνωστικές αξιολογήσεις με τη σειρά τους, είναι ιδιαίτερα γενικές και πιθανόν να μην ανιχνεύουν μικρές βελτιώσεις σε μεμονωμένες ικανότητες. Εν τέλει, θα πρέπει να τονιστεί ότι οι μηχανισμοί πλαστικότητας και νευρογένεσης συνιστούν μακροχρόνιες λειτουργίες και ως εκ τούτου, το χρονικό παράθυρο που εφαρμόζεται στις έρευνες ενδεχομένως να είναι μικρό για την παραγωγή εμφανών συμπεριφορικών ή γνωστικών βελτιώσεων.

7.2 Μελλοντικές Προκλήσεις

Είναι φανερό από τα μέχρι τώρα δεδομένα ότι οι μέθοδοι των NIBS θα απασχολήσουν την ερευνητική και κλινική κοινότητα για πολύ καιρό, λόγω των πολλών πλεονεκτημάτων που μπορούν να προσφέρουν στο πεδίο της νευροτροποποίησης. Ωστόσο, σήμερα η κλινική τους εφαρμογή βρίσκεται σε πολύ πρώιμο στάδιο, εξαιτίας των πολλών ερωτημάτων που καλούνται να απαντηθούν και αφορούν μια σειρά από παραμέτρους και περιορισμούς που συνδέονται με την αποτελεσματικότητά τους, όπως διατυπώθηκαννωρίτερα. Παρ' όλα αυτά, η εξέλιξη της τεχνολογίας, σε συνδυασμό με τον εμπλουτισμό της γνώσης για τους νευροφυσιολογικούς μηχανισμούς δράσης των NIBS μεθόδων, μπορούν να επιλύσουν μια σειρά από τα παραπάνω προβλήματα.

Ειδικότερα, ο συνδυασμός νευροαπεικονιστικών μεθόδων και TMS βελτιώνει την χωρική ανάλυση του ερεθισμού (Cash et al., 2021) και μπορεί να οδηγήσει σε εξατομικευμένες θεραπείες (Modak & Fitzgerald, 2021). Επιπλέον, νεότεροι σχεδιασμοί πηνίων, όπως τα H7-πηνία, βελτιώνουν την ικανότητα εις βάθος στόχευσης με μαγνητικό ερεθισμό (Harmelech, Roth & Tendler, 2021). Παρομοίως, ο συνδυασμός tDCS με μεθόδους λειτουργικής νευροαπεικόνισης μπορεί να αναδείξει τις μεταβολές που προκύπτουν σε επίπεδο λειτουργικής συνδεσιμότητας, έπειτα από ερεθισμό (Gao et al., 2020), ενώ νεότερες εξελίξεις tES, όπως ο tACS και ο tRNS, δύναται να προσδώσουν μια πιο ακριβή και αποτελεσματική παρέμβαση σε μια σειρά από παθήσεις, όπως οι ταλαντωπάθειες (Takeuchi & Berényi, 2020).

Από την άλλη πλευρά, νεότερες προσεγγίσεις στο πεδίο της νευροτροποποίησης, όπως ο TUS δύναται να αντιμετωπίσουν τους εγγενείς περιορισμούς που εντοπίζονται στον ηλεκτρικό και μαγνητικό ερεθισμό και αφορούν κυρίως την αδυναμία διέγερσης υποφλοιωδών δομών. Η εξαιρετική χωρική ανάλυση του TUS, σε συνδυασμό με τη δυνατότητα εστίασης σε βάθος (βλ. κεφάλαιο 7), τον καθιστούν ένα σημαντικό εργαλείο για θεραπευτική χρήση μελλοντικά. Αν και στην παρούσα φάση



Κεφάλαιο 7^ο: Γενικά Συμπεράσματα

η χρήση του είναι περιορισμένη σε πειράματα με ζώα, εκτιμάται ότι τα επόμενα χρόνια θα σημειώσει μεγάλη άνοδο, λόγω των πολύ σημαντικών πλεονεκτημάτων του.

Εν κατακλείδι, αξίζει να επισημανθεί η ουσιαστική προσπάθεια ορισμένων ερευνητών να συγκεντρώσουν τα δεδομένα που προκύπτουν από τις κλινικές μελέτες τόσο με TMS (Lefaucheur et al., 2020), όσο και με tDCS (Lefaucheur et al., 2017) για τη μετέπειτα έκδοση οδηγιών βασισμένων σε EBM δεδομένα. Η ορθή εφαρμογή κλινικών πρωτοκόλλων εγγυάται όχι μόνο την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, αλλά και την αποφυγή αρνητικών παρενεργειών στους ασθενείς.



Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Accornero, F. (1988). An eyewitness account of the discovery of electroshock. *Convuls Ther*, 4(1), 40-49.
- Aggogeri, F., Mikolajczyk, T. & O’Kane, J. (2019). Robotics for rehabilitation of hand movement in stroke survivors. *Advances in Mechanical Engineering*, 11(4).
- Airan, R. D., Meyer, R. A., Ellens, N. P. K., Rhodes, K. R., Farahani, K., Pomper, M. G., . . . Green, J. J. (2017). Noninvasive targeted transcranial neuromodulation via focused ultrasound gated drug release from nanoemulsions. *Nano letters*, 17(2), 652-659.
- Aisen, P. S., Cummings, J., Jack, C. R., Morris, J. C., Sperling, R., Frölich, L., . . . Raskin, J. (2017). On the path to 2025: understanding the Alzheimer’s disease continuum. *Alzheimer’s research & therapy*, 9(1), 1-10.
- Aizawa, S., Ishitobi, Y., Masuda, K., Inoue, A., Oshita, H., Hirakawa, H., . . . Okamoto, K. (2015). Genetic association of the transcription of neuroplasticity-related genes and variation in stress-coping style. *Brain and behavior*, 5(9), e00360.
- Åkerlund, E., Esbjörnsson, E., Sunnerhagen, K. S. & Björkdahl, A. (2013). Can computerized working memory training improve impaired working memory, cognition and psychological health? *Brain Injury*, 27(13-14), 1649-1657.
- Aloizou, A. M., G. Pateraki, K. Anargyros, V. Siokas, C. Bakirtzis, I. Liampas, A. Nousia, G. Nasios, M. Sgantzios, E. Peristeri, and E. Dardiotis. 2021a. 'Transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS in multiple sclerosis', *Rev Neurosci*, 32: 723-36.
- Aloizou, A. M., G. Pateraki, K. Anargyros, V. Siokas, C. Bakirtzis, M. Sgantzios, L. Messinis, G. Nasios, E. Peristeri, D. P. Bogdanos, T. K. Doskas, G. Tzeferakos, and E. Dardiotis. 2021b. 'Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Alzheimer's Disease and Other Dementias', *Healthcare (Basel)*, 9.
- Aldini, G. (1803). *An Account of the Late Improvements in Galvanism, with a Series of Curious and Interesting Experiments... To which is Added an Appendix Containing Experiments on the Body of a Malefactor Executed at Newgate, Etc*: Cuthell & Martin and J. Murray.
- Alharbi, M. F., Armijo-Olivo, S. & Kim, E. S. (2017). Transcranial direct current stimulation (tDCS) to improve naming ability in post-stroke aphasia: a critical review. *Behavioural Brain Research*, 332, 7-15.



- Ali, M. M., Sellers, K. K. & Fröhlich, F. (2013). Transcranial alternating current stimulation modulates large-scale cortical network activity by network resonance. *Journal of Neuroscience*, 33(27), 11262-11275.
- Alia, C., Spalletti, C., Lai, S., Panarese, A., Lamola, G., Bertolucci, F., . . . Caleo, M. (2017). Neuroplastic Changes Following Brain Ischemia and their Contribution to Stroke Recovery: Novel Approaches in Neurorehabilitation. *11*(76).
- Altman, J. & Das, G. D. (1965). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *Journal of Comparative Neurology*, 124(3), 319-335.
- Altman, J. & Das, G. D. (1967). Postnatal neurogenesis in the guinea-pig. *Nature*, 214(5093), 1098-1101.
- Andrade, S. M., Batista, L. M., Nogueira, L. L. R. F., Oliveira, E. A. d., de Carvalho, A. G. C., Lima, S. S., . . . Fernández-Calvo, B. (2017). Constraint-induced movement therapy combined with transcranial direct current stimulation over premotor cortex improves motor function in severe stroke: a pilot randomized controlled trial. *Rehabilitation Research and Practice*, 2017.
- Andrade, S. M., Ferreira, J. J. d. A., Rufino, T. S., Medeiros, G., Brito, J. D., da Silva, M. A. & Moreira, R. d. N. (2017). Effects of different montages of transcranial direct current stimulation on the risk of falls and lower limb function after stroke. *Neurological research*, 39(12), 1037-1043.
- Antal, A. & Herrmann, C. S. (2016). Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation: Possible Mechanisms. *Neural Plasticity*, 2016, 3616807.
- Armien, A. G., Hu, S., Little, M. R., Robinson, N., Lokensgard, J. R., Low, W. C. & Cheeran, M. C. J. (2010). Chronic cortical and subcortical pathology with associated neurological deficits ensuing experimental herpes encephalitis. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 20(4), 738-750.
- Arvidsson, A., Collin, T., Kirik, D., Kokaia, Z. & Lindvall, O. (2002). Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nature Medicine*, 8(9), 963-970.
- Azin, M., Zangiabadi, N., Iranmanesh, F., Baneshi, M. R. & Banihashem, S. (2016). Effects of intermittent theta burst stimulation on manual dexterity and motor imagery in patients with multiple sclerosis: a quasi-experimental controlled study. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 18(10).



- Baer, G. D., Salisbury, L. G., Smith, M. T., Pitman, J. & Dennis, M. (2018). Treadmill training to improve mobility for people with sub-acute stroke: a phase II feasibility randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*, 32(2), 201-212.
- Bakirtzis, C., Grigoriadou, H., Kleopatra Boziki, M., Kesidou, E., Sifas, S., Moysiadis, T., . . . Pourzitaki, C. J. F. i. N. (2020). The administrative prevalence of multiple sclerosis in Greece on the basis of a nationwide prescription database. *11*, 1012.
- Baldwin, B. (1992). The career and work of Scribonius Largus. *Rheinisches Museum für Philologie*, 135(H. 1), 74-82.
- Banich, M. T. & Compton, R. J. (2018). *Cognitive neuroscience*: Cambridge University Press.
- Bapka, V., Bika, I., Kavouras, C., Savvidis, T., Konstantinidis, E., Bamidis, P., . . . Moraitou, D. (2018, 2018//). *Brain Plasticity in Older Adults: Could It Be Better Enhanced by Cognitive Training via an Adaptation of the Virtual Reality Platform FitForAll or via a Commercial Video Game?* Paper presented at the Interactive Mobile Communication Technologies and Learning, Cham.
- Barbey, A. K., Colom, R. & Grafman, J. (2013). Dorsolateral prefrontal contributions to human intelligence. *Neuropsychologia*, 51(7), 1361-1369.
- Barker-Collo, S. L., Feigin, V. L., Lawes, C. M. M., Parag, V., Senior, H. & Rodgers, A. (2009). Reducing Attention Deficits After Stroke Using Attention Process Training. *Stroke*, 40(10), 3293-3298.
- Barker, A. T., Jalinous, R. & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, 325(8437), 1106-1107.
- Barow, E., Neumann, W.-J., Brücke, C., Huebl, J., Horn, A., Brown, P., . . . Kühn, A. A. (2014). Deep brain stimulation suppresses pallidal low frequency activity in patients with phasic dystonic movements. *Brain*, 137(11), 3012-3024.
- Bashir, S., Perez, J. M., Horvath, J. C., Pena-Gomez, C., Vernet, M., Capia, A., . . . Pascual-Leone, A. (2014). Differential effects of motor cortical excitability and plasticity in young and old individuals: a Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 111.
- Bassett, D. S. & Sporns, O. (2017). Network neuroscience. *Nature Neuroscience*, 20(3), 353-364.
- Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M. F. & Nitsche, M. A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of physiology*, 591(7), 1987-2000.



- Belur, P. K., Chang, J. J., He, S., Emanuel, B. A. & Mack, W. J. (2013). Emerging experimental therapies for intracerebral hemorrhage: targeting mechanisms of secondary brain injury. *Neurosurgical focus*, 34(5), E9.
- Berntsen, M. B., Cooper, N. R., Hughes, G. & Romei, V. (2019). Prefrontal transcranial alternating current stimulation improves motor sequence reproduction. *Behavioural Brain Research*, 361, 39-49.
- Bigler, E. D. & Alder, S. (2021). Improved neuropathological identification of traumatic brain injury through quantitative neuroimaging and neural network analyses: Some practical approaches for the neurorehabilitation clinician. *NeuroRehabilitation*, 49, 235-253.
- Bindman, L. J., Lippold, O. C. J. & Redfearn, J. W. T. (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *The Journal of physiology*, 172(3), 369.
- Björkdahl, A., Åkerlund, E., Svensson, S. & Esbjörnsson, E. (2013). A randomized study of computerized working memory training and effects on functioning in everyday life for patients with brain injury. *Brain Injury*, 27(13-14), 1658-1665.
- Björkholm, C. & Monteggia, L. M. (2016). BDNF – a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*, 102, 72-79.
- Blackmore, J., Shrivastava, S., Sallet, J., Butler, C. R. & Cleveland, R. O. (2019). Ultrasound neuromodulation: a review of results, mechanisms and safety. *Ultrasound in medicine & biology*, 45(7), 1509-1536.
- Boggio, P. S., Khoury, L. P., Martins, D. C. S., Martins, O. E. M. S., de Macedo, E. C. & Fregni, F. (2009). Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(4), 444.
- Bonavita, S., Sacco, R., Della Corte, M., Esposito, S., Sparaco, M., d'Ambrosio, A., . . . Corbo, D. (2015). Computer-aided cognitive rehabilitation improves cognitive performances and induces brain functional connectivity changes in relapsing remitting multiple sclerosis patients: an exploratory study. *Journal of Neurology*, 262(1), 91-100.
- Borchorst, S. & MØLLer, K. (2012). The role of dexamethasone in the treatment of bacterial meningitis – a systematic review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 56(10), 1210-1221.
- Boughey, J. G. F. & Graff-Radford, N. R. (2007). CHAPTER 65 - ALZHEIMER'S DISEASE. In A. H. V. Schapira, E. Byrne, S. DiMauro, R. S. J. Frackowiak, R. T. Johnson, Y. Mizuno,



- M. A. Samuels, S. D. Silberstein & Z. K. Wszolek (Eds.), *Neurology and Clinical Neuroscience* (pp. 846-858). Philadelphia: Mosby.
- Brady, M. C., Kelly, H., Godwin, J. & Enderby, P. (2012). Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane database of systematic reviews*(5).
- Brady, M. C., Kelly, H., Godwin, J., Enderby, P. & Campbell, P. (2016). Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane database of systematic reviews*(6).
- Bullmore, E. & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3), 186-198.
- Burgmans, S., van Boxtel, M. P. J., Vuurman, E. F. P. M., Evers, E. A. T. & Jolles, J. (2010). Increased neural activation during picture encoding and retrieval in 60-year-olds compared to 20-year-olds. *Neuropsychologia*, 48(7), 2188-2197.
- Burke, S. N. & Barnes, C. A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(1), 30-40.
- Cagnan, H., Denison, T., McIntyre, C. & Brown, P. (2019). Emerging technologies for improved deep brain stimulation. *Nature Biotechnology*, 37(9), 1024-1033.
- Calautti, C., Naccarato, M., Jones, P. S., Sharma, N., Day, D. D., Carpenter, A. T., . . . Baron, J.-C. (2007). The relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke: A 3T fMRI study. *NeuroImage*, 34(1), 322-331.
- Camacho-Conde, J. A., Gonzalez-Bermudez, M. d. R., Carretero-Rey, M. & Khan, Z. U. (2022). Brain stimulation: a therapeutic approach for the treatment of neurological disorders. *CNS Neuroscience & Therapeutics*.
- Cameron, H. A. & Glover, L. R. (2015). Adult neurogenesis: beyond learning and memory. *Annual Review of Psychology*, 66, 53-81.
- Campana, S., Caltagirone, C. & Marangolo, P. (2015). Combining voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) with A-tDCS language treatment: predicting outcome of recovery in nonfluent chronic aphasia. *Brain Stimulation*, 8(4), 769-776.
- Campbell, J., Langdon, D., Cercignani, M. & Rashid, W. (2016). A randomised controlled trial of efficacy of cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: a cognitive, behavioural and MRI study. *Neural Plasticity*, 2016.
- Cappelletti, M., Gessaroli, E., Hithersay, R., Mitolo, M., Didino, D., Kanai, R., . . . Walsh, V. (2013). Transfer of Cognitive Training across Magnitude Dimensions Achieved with Concurrent Brain Stimulation of the Parietal Lobe. 33(37), 14899-14907.



- Caroni, P., Donato, F. & Muller, D. (2012). Structural plasticity upon learning: regulation and functions. *Nat Rev Neurosci*, 13(7), 478-490.
- Carroll, W. M. (2019). The global burden of neurological disorders. *The Lancet Neurology*, 18(5), 418-419.
- Cash, R. F. H., Weigand, A., Zalesky, A., Siddiqi, S. H., Downar, J., Fitzgerald, P. B. & Fox, M. D. (2021). Using brain imaging to improve spatial targeting of transcranial magnetic stimulation for depression. *Biol Psychiatry*, 90(10), 689-700.
- Cerasa, A., Gioia, M. C., Valentino, P., Nisticò, R., Chiriaco, C., Pirritano, D., . . . Quattrone, A. (2012). Computer-Assisted Cognitive Rehabilitation of Attention Deficits for Multiple Sclerosis: A Randomized Trial With fMRI Correlates. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 27(4), 284-295.
- Chang, E. L., Wefel, J. S., Maor, M. H., Hassenbusch Iii, S. J., Mahajan, A., Lang, F. F., . . . Shiu, A. S. (2007). A pilot study of neurocognitive function in patients with one to three new brain metastases initially treated with stereotactic radiosurgery alone. *Neurosurgery*, 60(2), 277-284.
- Chang, M. C., Kim, D. Y. & Park, D. H. (2015). Enhancement of Cortical Excitability and Lower Limb Motor Function in Patients With Stroke by Transcranial Direct Current Stimulation. *Brain Stimulation*, 8(3), 561-566.
- Chang, W. H., Kim, Y.-H., Bang, O. Y., Kim, S. T., Park, Y. H. & Lee, P. K. W. (2010). Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke. *Journal of rehabilitation medicine*, 42(8), 758-764.
- Chervyakov, A. V., Chernyavsky, A. Y., Sinitsyn, D. O. & Piradov, M. A. (2015). Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. 9(303).
- Chew, E. & Turner, D. A. (2019). Can a robot bring your life back? A systematic review for robotics in rehabilitation. *Robotics in Healthcare: Field Examples and Challenges*, 1170, 1-35.
- Chiang, C.-S., Powell, H. C., Gold, L. H., Samimi, A. & Campbell, I. L. (1996). Macrophage/microglial-mediated primary demyelination and motor disease induced by the central nervous system production of interleukin-3 in transgenic mice. *The Journal of clinical investigation*, 97(6), 1512-1524.



- Cho, S. S. & Strafella, A. P. (2009). rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS One*, 4(8), e6725.
- Choi, T., Bae, S., Suh, M. & Park, J. (2020). A soft housing needle ultrasonic transducer for focal stimulation to small animal brain. *Annals of biomedical engineering*, 48(4), 1157-1168.
- Chollet, F., Tardy, J., Albucher, J.-F., Thalamas, C., Berard, E., Lamy, C., . . . Loubinoux, I. (2011). Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 10(2), 123-130.
- Cicerone, K. D., Dahlberg, C., Kalmar, K., Langenbahn, D. M., Malec, J. F., Bergquist, T. F., . . . Harrington, D. E. (2000). Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil*, 81(12), 1596-1615.
- Cicerone, K. D., Dahlberg, C., Malec, J. F., Langenbahn, D. M., Felicetti, T., Kneipp, S., . . . Harley, J. P. (2005). Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil*, 86(8), 1681-1692.
- Cicerone, K. D., Goldin, Y., Ganci, K., Rosenbaum, A., Wethe, J. V., Langenbahn, D. M., . . . Nagele, D. (2019). Evidence-based cognitive rehabilitation: systematic review of the literature from 2009 through 2014. *Arch Phys Med Rehabil*, 100(8), 1515-1533.
- Cicerone, K. D., Langenbahn, D. M., Braden, C., Malec, J. F., Kalmar, K., Fraas, M., . . . Bergquist, T. (2011). Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. *Arch Phys Med Rehabil*, 92(4), 519-530.
- Cipollari, S., Veniero, D., Razzano, C., Caltagirone, C., Koch, G. & Marangolo, P. (2015). Combining TMS-EEG with transcranial direct current stimulation language treatment in aphasia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 15(7), 833-845.
- Clemenson, G. D. & Stark, C. E. (2015). Virtual Environmental Enrichment through Video Games Improves Hippocampal-Associated Memory. *J Neurosci*, 35(49), 16116-16125.
- Coemans, S., Struys, E., Vandenborre, D., Wilssens, I., Engelborghs, S., Paquier, P., . . . Keulen, S. (2021). A Systematic Review of Transcranial Direct Current Stimulation in Primary Progressive Aphasia: Methodological Considerations. *13*(568).
- Compston, A. & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet*, 372(9648), 1502-1517.
- Corbetta, M., Kincade, M. J., Lewis, C., Snyder, A. Z. & Sapir, A. (2005). Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1603-1610.



- Costandi, M. (2016). *Neuroplasticity*: MIT Press.
- Cotelli, M., Manenti, R., Ferrari, C., Gobbi, E., Macis, A. & Cappa, S. F. (2020). Effectiveness of language training and non-invasive brain stimulation on oral and written naming performance in Primary Progressive Aphasia: A meta-analysis and systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 108, 498-525.
- Creutzfeldt, O. D., Fromm, G. H. & Kapp, H. (1962). Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Experimental Neurology*, 5(6), 436-452.
- Curtis, M. A., Penney, E. B., Pearson, A. G., van Roon-Mom, W. M. C., Butterworth, N. J., Dragunow, M., . . . Faull, R. L. M. (2003). Increased cell proliferation and neurogenesis in the adult human Huntington's disease brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(15), 9023-9027.
- Czéh, B. & Lucassen, P. J. (2007). What causes the hippocampal volume decrease in depression? *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 257(5), 250-260.
- Czéh, B., Michaelis, T., Watanabe, T., Frahm, J., De Biurrun, G., Van Kampen, M., . . . Fuchs, E. (2001). Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(22), 12796-12801.
- Dancause, N. & Nudo, R. J. (2011). Shaping plasticity to enhance recovery after injury. *Progress in brain research*, 192, 273-295.
- Daniels, D., Sharabi, S., Last, D., Guez, D., Salomon, S., Zivli, Z., . . . Rachmilevich, I. (2018). Focused ultrasound-induced suppression of auditory evoked potentials in vivo. *Ultrasound in medicine & biology*, 44(5), 1022-1030.
- Danzer, K. M., Haasen, D., Karow, A. R., Moussaud, S., Habeck, M., Giese, A., . . . Kostka, M. (2007). Different species of α -synuclein oligomers induce calcium influx and seeding. *Journal of Neuroscience*, 27(34), 9220-9232.
- Darrow, D. P. (2019). Focused ultrasound for neuromodulation. *Neurotherapeutics*, 16(1), 88-99.
- Darrow, D. P., O'Brien, P., Richner, T. J., Netoff, T. I. & Ebbini, E. S. (2019). Reversible neuroinhibition by focused ultrasound is mediated by a thermal mechanism. *Brain Stimulation*, 12(6), 1439-1447.
- Dayan, E., Censor, N., Buch, E. R., Sandrini, M. & Cohen, L. G. (2013). Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nature Neuroscience*, 16(7), 838-844.



- DeAngelis, L. M. (2001). Brain tumors. *New England journal of medicine*, 344(2), 114-123.
- Del Felice, A., Castiglia, L., Formaggio, E., Cattelan, M., Scarpa, B., Manganotti, P., . . . Masiero, S. (2019). Personalized transcranial alternating current stimulation (tACS) and physical therapy to treat motor and cognitive symptoms in Parkinson's disease: a randomized cross-over trial. *NeuroImage: Clinical*, 22, 101768.
- Deng, W., Aimone, J. B. & Gage, F. H. (2010). New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nature Reviews Neuroscience*, 11(5), 339-350.
- Deng, Z.-D., Lisanby, S. H. & Peterchev, A. V. (2013). Electric field depth–focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimulation*, 6(1), 1-13.
- Deng, Z.-D., Lisanby, S. H. & Peterchev, A. V. (2014). Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 125(6), 1202-1212.
- Dennis, C. V., Suh, L. S., Rodriguez, M. L., Kril, J. J. & Sutherland, G. T. (2016). Human adult neurogenesis across the ages: an immunohistochemical study. *Neuropathology and applied neurobiology*, 42(7), 621-638.
- Devos, H., Akinwuntan, A. E., Nieuwboer, A., Tant, M., Truijen, S., De Wit, L., . . . De Weerd, W. (2009). Comparison of the Effect of Two Driving Retraining Programs on On-Road Performance After Stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 23(7), 699-705.
- di Biase, L., Falato, E. & Di Lazzaro, V. (2019). Transcranial focused ultrasound (tFUS) and transcranial unfocused ultrasound (tUS) neuromodulation: from theoretical principles to stimulation practices. *Frontiers in Neurology*, 10, 549.
- Díaz-Arribas, M. J., Martín-Casas, P., Cano-de-la-Cuerda, R. & Plaza-Manzano, G. (2020). Effectiveness of the Bobath concept in the treatment of stroke: a systematic review. *Disability and Rehabilitation*, 42(12), 1636-1649.
- Drapeau, E., Mayo, W., Arousseau, C., Le Moal, M., Piazza, P.-V. & Abrous, D. N. (2003). Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(24), 14385-14390.
- Driscoll, I., Howard, S. R., Stone, J. C., Monfils, M. H., Tomanek, B., Brooks, W. M. & Sutherland, R. J. (2006). The aging hippocampus: a multi-level analysis in the rat. *Neuroscience*, 139(4), 1173-1185.



- Du, D. Q. & Wu, Y. B. (2005). Living ability and cognitive function ameliorated by low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with post-stroke depression: comparison with drug plus psychological treatment. *Zhongguo Linchuang Kangfu*, 9(16), 22-23.
- Du, J., Yang, F., Hu, J., Hu, J., Xu, Q., Cong, N., . . . Zhang, Z. (2019). Effects of high-and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in early stroke patients: evidence from a randomized controlled trial with clinical, neurophysiological and functional imaging assessments. *NeuroImage: Clinical*, 21, 101620.
- Duncan, P. W., Sullivan, K. J., Behrman, A. L., Azen, S. P., Wu, S. S., Nadeau, S. E., . . . Cen, S. (2011). Body-weight–supported treadmill rehabilitation after stroke. *New England journal of medicine*, 364(21), 2026-2036.
- Eckert, M. J. & Abraham, W. C. (2013). Effects of Environmental Enrichment Exposure on Synaptic Transmission and Plasticity in the Hippocampus. In C. Belzung & P. Wigmore (Eds.), *Neurogenesis and neural plasticity* (pp. 165-187). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Edelmann, E. & Lessmann, V. (2011). Dopamine Modulates Spike Timing-Dependent Plasticity and Action Potential Properties in CA1 Pyramidal Neurons of Acute Rat Hippocampal Slices. *Front Synaptic Neurosci*, 3, 6.
- Eichler, A. F., Chung, E., Kodack, D. P., Loeffler, J. S., Fukumura, D. & Jain, R. K. J. N. r. C. o. (2011). The biology of brain metastases—translation to new therapies. 8(6), 344-356.
- Ekizoğlu, M. (2017). Chapter 16 - Infectious Diseases of the Brain. In Y. Gürsoy-Özdemir, S. Bozdağ-Pehlivan & E. Sekerdag (Eds.), *Nanotechnology Methods for Neurological Diseases and Brain Tumors* (pp. 291-315): Academic Press.
- Elias, G. J. B., Namasivayam, A. A. & Lozano, A. M. (2018). Deep brain stimulation for stroke: Current uses and future directions. *Brain Stimulation*, 11(1), 3-28.
- Enwere, E., Shingo, T., Gregg, C., Fujikawa, H., Ohta, S. & Weiss, S. (2004). Aging results in reduced epidermal growth factor receptor signaling, diminished olfactory neurogenesis and deficits in fine olfactory discrimination. *Journal of Neuroscience*, 24(38), 8354-8365.
- Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A.-M., Nordborg, C., Peterson, D. A. & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, 4(11), 1313-1317.



- Ernst, A., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Perl, S., Tisdale, J., . . . Frisé, J. (2014). Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell*, 156(5), 1072-1083.
- Fang, Z.-Y., Li, Z., Xiong, L., Huang, J. & Huang, X.-L. (2010). Magnetic stimulation influences injury-induced migration of white matter astrocytes. *Electromagnetic biology and medicine*, 29(3), 113-121.
- Faria, P., Hallett, M. & Miranda, P. C. (2011). A finite element analysis of the effect of electrode area and inter-electrode distance on the spatial distribution of the current density in tDCS. *J Neural Eng*, 8(6), 066017.
- Farina, D., Jensen, W. & Akay, M. (2013). Diseases and Injuries of the Central Nervous System Leading to Sensory-Motor Impairment.
- Fawcett, J. W. & Asher, R. A. (1999). The glial scar and central nervous system repair. *Brain research bulletin*, 49(6), 377-391.
- Feigin, V. L., Vos, T., Nichols, E., Owolabi, M. O., Carroll, W. M., Dichgans, M., . . . Murray, C. (2020). The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *The Lancet Neurology*, 19(3), 255-265.
- Ferrucci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Spota, S., Vergari, M., Marceglia, S., . . . Priori, A. (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology*, 71(7), 493-498.
- Fertonani, A., Pirulli, C. & Miniussi, C. (2011a). Random noise stimulation improves neuroplasticity in perceptual learning. *Journal of Neuroscience*, 31(43), 15416-15423.
- Fertonani, A., Pirulli, C. & Miniussi, C. (2011b). Random Noise Stimulation Improves Neuroplasticity in Perceptual Learning. *The Journal of Neuroscience*, 31(43), 15416.
- Figlewski, K., Blicher, J. U., Mortensen, J., Severinsen, K. E., Nielsen, J. F. & Andersen, H. (2017). Transcranial direct current stimulation potentiates improvements in functional ability in patients with chronic stroke receiving constraint-induced movement therapy. *Stroke*, 48(1), 229-232.
- Filous, A. R. & Schwab, J. M. (2018). Determinants of Axon Growth, Plasticity and Regeneration in the Context of Spinal Cord Injury. *The American Journal of Pathology*, 188(1), 53-62.
- Finch, E., Rumbach, A. F. & Park, S. (2020). Speech pathology management of non-progressive dysarthria: a systematic review of the literature. *Disability and Rehabilitation*, 42(3), 296-306.



- Fiori, V., Cipollari, S., Di Paola, M., Razzano, C., Caltagirone, C. & Marangolo, P. (2013). tDCS stimulation segregates words in the brain: evidence from aphasia. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 269.
- Fiori, V., Nitsche, M. A., Cucuzza, G., Caltagirone, C. & Marangolo, P. (2019). High-definition transcranial direct current stimulation improves verb recovery in aphasic patients depending on current intensity. *Neuroscience*, 406, 159-166.
- Flavia, M., Stampatori, C., Zanotti, D., Parrinello, G. & Capra, R. (2010). Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 288(1), 101-105.
- Flöel, A., Breitenstein, C., Hummel, F., Celnik, P., Gingert, C., Sawaki, L., . . . Cohen, L. G. (2005). Dopaminergic influences on formation of a motor memory. 58(1), 121-130.
- Folloni, D., Verhagen, L., Mars, R. B., Fouragnan, E., Constans, C., Aubry, J.-F., . . . Sallet, J. (2019). Manipulation of subcortical and deep cortical activity in the primate brain using transcranial focused ultrasound stimulation. *Neuron*, 101(6), 1109-1116.
- Foloppe, D. A., Richard, P., Yamaguchi, T., Etcharry-Bouyx, F. & Allain, P. (2018). The potential of virtual reality-based training to enhance the functional autonomy of Alzheimer's disease patients in cooking activities: A single case study. *Neuropsychological Rehabilitation*, 28(5), 709-733.
- Fornito, A., Zalesky, A. & Breakspear, M. (2015). The connectomics of brain disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(3), 159-172.
- Fouragnan, E. F., Chau, B. K. H., Folloni, D., Kolling, N., Verhagen, L., Klein-Flügge, M., . . . Sallet, J. (2019). The macaque anterior cingulate cortex translates counterfactual choice value into actual behavioral change. *Nature Neuroscience*, 22(5), 797-808.
- Franklin, R. J. M. (2008). Remyelination in the CNS: from biology to therapy. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(11), 839-855.
- Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity: a review. *Brain connectivity*, 1(1), 13-36.
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G. & Lu, B. (2010). Direct Current Stimulation Promotes BDNF-Dependent Synaptic Plasticity: Potential Implications for Motor Learning. *Neuron*, 66(2), 198-204.
- Fritsch, G. & Hitzig, E. (2009). Electric excitability of the cerebrum (Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns). *Epilepsy & Behavior*, 15(2), 123-130.



- Fröhlich, F. & McCormick, D. A. (2010). Endogenous electric fields may guide neocortical network activity. *Neuron*, 67(1), 129-143.
- Fry, W. J., Fry, F. J., Barnard, J. W., Krumins, R. F. & Brennan, J. F. (1955). Ultrasonic lesions in mammalian central nervous system. *Science*, 122(3179), 1091-1091.
- Gage, F. H. (2019). Adult neurogenesis in mammals. *Science*, 364(6443), 827-828.
- Gangemi, A., Colombo, B. & Fabio, R. (2021). Effects of short- and long-term neurostimulation (tDCS) on Alzheimer's disease patients: two randomized studies. *Aging - Clinical and Experimental Research*, III.
- Gao, Y., Cavuoto, L., Schwaizberg, S., Norfleet, J. E., Intes, X. & De, S. (2020). The Effects of Transcranial Electrical Stimulation on Human Motor Functions: A Comprehensive Review of Functional Neuroimaging Studies. *Frontiers in neuroscience*, 14, 744-744.
- García Carrasco, D. & Aboitiz Cantalapiedra, J. (2016). Effectiveness of motor imagery or mental practice in functional recovery after stroke: a systematic review. *Neurologia (English Edition)*, 31(1), 43-52.
- Gaser, C. & Schlaug, G. (2003). Brain Structures Differ between Musicians and Non-Musicians. 23(27), 9240-9245.
- Gelaw, A. Y., Janakiraman, B., Teshome, A. & Ravichandran, H. (2019). Effectiveness of treadmill assisted gait training in stroke survivors: A systematic review and meta-analysis. *Global Epidemiology*, 1, 100012.
- Geller, E. B., Skarpaas, T. L., Gross, R. E., Goodman, R. R., Barkley, G. L., Bazil, C. W., . . . Cole, A. J. (2017). Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 58(6), 994-1004.
- Gerdelat-Mas, A., Loubinoux, I., Tombari, D., Rascol, O., Chollet, F. & Simonetta-Moreau, M. (2005). Chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) paroxetine modulates human motor cortex excitability in healthy subjects. *NeuroImage*, 27(2), 314-322.
- Glass, C. K., Saijo, K., Winner, B., Marchetto, M. C. & Gage, F. H. (2010). Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell*, 140(6), 918-934.
- Gómez-Gastiasoro, A., Peña, J., Ibarretxe-Bilbao, N., Lucas-Jiménez, O., Díez-Cirarda, M., Rilo, O., . . . Ojeda, N. (2019). A Neuropsychological Rehabilitation Program for Cognitive Impairment in Psychiatric and Neurological Conditions: A Review That Supports Its Efficacy. *Behavioural Neurology*, 2019, 4647134.



- Gosseries, O., Charland-Verville, V., Thonnard, M., Bodart, O., Laureys, S. & Demertzi, A. (2014). Amantadine, Apomorphine and Zolpidem in the Treatment of Disorders of Consciousness. *Current pharmaceutical design*, 20(26), 4167-4184.
- Granerod, J., Ambrose, H. E., Davies, N. W. S., Clewley, J. P., Walsh, A. L., Morgan, D., . . . Crowcroft, N. S. (2010). Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *The Lancet Infectious Diseases*, 10(12), 835-844.
- Grotta, J. C., Noser, E. A., Ro, T., Boake, C., Levin, H., Aronowski, J. & Schallert, T. (2004). Constraint-induced movement therapy. *Stroke*, 35(11_suppl_1), 2699-2701.
- Gu, Y., Janoschka, S. & Ge, S. (2012). Neurogenesis and hippocampal plasticity in adult brain. *Neurogenesis and neural plasticity*, 31-48.
- Guerra, A., López-Alonso, V., Cheeran, B. & Suppa, A. (2020). Variability in non-invasive brain stimulation studies: reasons and results. *Neuroscience Letters*, 719, 133330.
- Guillot, A. & Collet, C. (2010). *The neurophysiological foundations of mental and motor imagery*: Oxford University Press.
- Guleyupoglu, B., Schestatsky, P., Edwards, D., Fregni, F. & Bikson, M. (2013). Classification of methods in transcranial electrical stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations. *Journal of neuroscience methods*, 219(2), 297-311.
- Gulick, D. W., Li, T., Kleim, J. A. & Towe, B. C. (2017). Comparison of electrical and ultrasound neurostimulation in rat motor cortex. *Ultrasound in medicine & biology*, 43(12), 2824-2833.
- Hakimova, H., Kim, S., Chu, K., Lee, S. K., Jeong, B. & Jeon, D. (2015). Ultrasound stimulation inhibits recurrent seizures and improves behavioral outcome in an experimental model of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 49, 26-32.
- Hamoudi, M., Schambra, H. M., Fritsch, B., Schoechlin-Marx, A., Weiller, C., Cohen, L. G. & Reis, J. (2018). Transcranial direct current stimulation enhances motor skill learning but not generalization in chronic stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 32(4-5), 295-308.
- Hao, Z., Wang, D., Zeng, Y. & Liu, M. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke. *Cochrane database of systematic reviews*(5).
- Hara, T., Shanmugalingam, A., McIntyre, A. & Burhan, A. M. (2021). The effect of non-invasive brain stimulation (NIBS) on executive functioning, attention and memory in rehabilitation patients with traumatic brain injury: A systematic review. *Diagnostics*, 11(4), 627.



- Harada, T., Hara, M., Matsushita, K., Kawakami, K., Kawakami, K., Anan, M. & Sugata, H. (2020). Off-line effects of alpha-frequency transcranial alternating current stimulation on a visuomotor learning task. *Brain and behavior*, 10(9), e01754.
- Harmelech, T., Roth, Y. & Tendler, A. (2021). H7-Coil Deep TMS: Features, Applications & Future. *Expert Review of Medical Devices*(just-accepted).
- Harris, J. J., Jolivet, R. & Attwell, D. (2012). Synaptic energy use and supply. *Neuron*, 75(5), 762-777.
- Hassanzahraee, M., Nitsche, M. A., Zoghi, M. & Jaberzadeh, S. (2020). Determination of anodal tDCS duration threshold for reversal of corticospinal excitability: An investigation for induction of counter-regulatory mechanisms. *Brain Stimulation*, 13(3), 832-839.
- Hebb, D. O. (1949). *The organisation of behaviour: a neuropsychological theory*: Science Editions New York.
- Hiew, S., Nguemeni, C. & Zeller, D. (2021a). Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation in People with Multiple Sclerosis: A comprehensive review. *European journal of neurology*.
- Hiew, S., Nguemeni, C. & Zeller, D. (2021b). Efficacy of transcranial direct current stimulation in people with multiple sclerosis: a review. *European journal of neurology*.
- Hill, C. S. & Loreto, A. (2021). Emergence of the Wallerian degeneration pathway as a mechanism of secondary brain injury. *Neural regeneration research*, 16(5), 980-981.
- Hirsch, E. C. & Hunot, S. (2009). Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *The Lancet Neurology*, 8(4), 382-397.
- Hoff, J. T. & Xi, G. (2003). Brain edema from intracerebral hemorrhage. *Brain Edema XII*, 11-15.
- Hoogendam, J. M., Ramakers, G. M. J. & Di Lazzaro, V. (2010). Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimulation*, 3(2), 95-118.
- Horvath, J. C., Carter, O. & Forte, J. D. (2014). Transcranial direct current stimulation: five important issues we aren't discussing (but probably should be). *Frontiers in systems neuroscience*, 8, 2.
- Horvath, J. C., Forte, J. D. & Carter, O. (2015). Evidence that transcranial direct current stimulation (tDCS) generates little-to-no reliable neurophysiologic effect beyond MEP amplitude modulation in healthy human subjects: a systematic review. *Neuropsychologia*, 66, 213-236.
- Houben, M., Chettouf, S., Van Der Werf, Y. & Stins, J. (2021). Theta-burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of unilateral neglect in stroke patients: A systematic review and best evidence synthesis. *Restorative Neurology and Neuroscience*(Preprint), 1-19.



- Howard, M. C. (2017). A meta-analysis and systematic literature review of virtual reality rehabilitation programs. *Computers in Human Behavior*, 70, 317-327.
- Hu, X.-y., Zhang, T., Rajah, G. B., Stone, C., Liu, L.-x., He, J.-j., . . . Gao, F. (2018). Effects of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke patients with non-fluent aphasia: a randomized, sham-controlled study. *Neurological research*, 40(6), 459-465.
- Huang, Y.-Z., Chen, R.-S., Rothwell, J. C. & Wen, H.-Y. (2007). The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clinical Neurophysiology*, 118(5), 1028-1032.
- Huang, Y.-Z., Lu, M.-K., Antal, A., Classen, J., Nitsche, M., Ziemann, U., . . . Rothwell, J. (2017). Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper. *Clinical Neurophysiology*, 128(11), 2318-2329.
- Ilić, N. V., Dubljanin-Raspopović, E., Nedeljković, U., Tomanović-Vujadinović, S., Milanović, S. D., Petronić-Marković, I. & Ilić, T. V. (2016). Effects of anodal tDCS and occupational therapy on fine motor skill deficits in patients with chronic stroke. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 34(6), 935-945.
- Im, J. J., Jeong, H., Bikson, M., Woods, A. J., Unal, G., Oh, J. K., . . . Chung, Y.-A. (2019). Effects of 6-month at-home transcranial direct current stimulation on cognition and cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Brain Stimulation*, 12(5), 1222-1228.
- Ising, C. & Heneka, M. T. (2018). Functional and structural damage of neurons by innate immune mechanisms during neurodegeneration. *Cell Death & Disease*, 9(2), 120.
- Jackson, M. P., Rahman, A., Lafon, B., Kronberg, G., Ling, D., Parra, L. C. & Bikson, M. (2016). Animal models of transcranial direct current stimulation: methods and mechanisms. *Clinical Neurophysiology*, 127(11), 3425-3454.
- Jellinger, K. A. (2010). Basic mechanisms of neurodegeneration: a critical update. *Journal of cellular and molecular medicine*, 14(3), 457-487.
- Jin, I., Kandel, E. R. & Hawkins, R. D. (2011). Whereas short-term facilitation is presynaptic, intermediate-term facilitation involves both presynaptic and postsynaptic protein kinases and protein synthesis. *Learning & Memory*, 18(2), 96-102.
- Jin, K., Sun, Y., Xie, L., Peel, A., Mao, X. O., Bateur, S. & Greenberg, D. A. (2003). Directed migration of neuronal precursors into the ischemic cerebral cortex and striatum. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 24(1), 171-189.



- Jitkriksadakul, O., Bhidayasiri, R., Kalia, S. K., Hodaie, M., Lozano, A. M. & Fasano, A. (2017). Systematic review of hardware-related complications of deep brain stimulation: do new indications pose an increased risk? *Brain Stimulation*, 10(5), 967-976.
- Jobst, B. C., Kapur, R., Barkley, G. L., Bazil, C. W., Berg, M. J., Bergey, G. K., . . . Duchowny, M. S. (2017). Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas. *Epilepsia*, 58(6), 1005-1014.
- Julkunen, P., Säisänen, L., Danner, N., Niskanen, E., Hukkanen, T., Mervaala, E. & Könönen, M. (2009). Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. *NeuroImage*, 44(3), 790-795.
- Kühn, A. A., Tsui, A., Aziz, T., Ray, N., Brücke, C., Kupsch, A., . . . Brown, P. (2009). Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Experimental Neurology*, 215(2), 380-387.
- Kahn, L. E., Zygmant, M. L., Rymer, W. Z. & Reinkensmeyer, D. J. (2006). Robot-assisted reaching exercise promotes arm movement recovery in chronic hemiparetic stroke: a randomized controlled pilot study. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 3(1), 12.
- Kanai, R., Chaieb, L., Antal, A., Walsh, V. & Paulus, W. (2008). Frequency-Dependent Electrical Stimulation of the Visual Cortex. *Current biology*, 18(23), 1839-1843.
- Kang, M. J. Y. (2021). Ketamine's potential mechanism of action for rapid antidepressive effects—a focus on neuroplasticity. In *Ketamine for Treatment-Resistant Depression* (pp. 13-32): Elsevier.
- Kazanis, I. (2009). The subependymal zone neurogenic niche: a beating heart in the centre of the brain: how plastic is adult neurogenesis? Opportunities for therapy and questions to be addressed. *Brain*, 132(11), 2909-2921.
- Kazanis, I. (2012). Neurogenesis in the adult mammalian brain: how much do we need, how much do we have? *Neurogenesis and neural plasticity*, 3-29.
- Kennedy, M. R. T., Coelho, C., Turkstra, L., Ylvisaker, M., Moore Sohlberg, M., Yorkston, K., . . . Kan, P.-F. (2008). Intervention for executive functions after traumatic brain injury: A systematic review, meta-analysis and clinical recommendations. *Neuropsychological Rehabilitation*, 18(3), 257-299.
- Kerr, A. L., Cheng, S.-Y. & Jones, T. A. (2011). Experience-dependent neural plasticity in the adult damaged brain. *Journal of communication disorders*, 44(5), 538-548.



- Keser, I., Kirdi, N., Meric, A., Kurne, A. T. & Karabudak, R. (2013). Comparing routine neurorehabilitation program with trunk exercises based on Bobath concept in multiple sclerosis: pilot study.
- Khedr, E. M., Etraby, A. E., Hemeda, M., Nasef, A. M. & Razek, A. A. E. (2010). Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. *Acta Neurologica Scandinavica*, *121*(1), 30-37.
- Khedr, E. M., Salama, R. H., Abdel Hameed, M., Abo Elfetoh, N. & Seif, P. (2019). Therapeutic Role of Transcranial Direct Current Stimulation in Alzheimer Disease Patients: Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Neurorehabil Neural Repair*, *33*(5), 384-394.
- Kim, E., Anguluan, E., Youn, S., Kim, J., Hwang, J. Y. & Kim, J. G. (2019). Non-invasive measurement of hemodynamic change during 8 MHz transcranial focused ultrasound stimulation using near-infrared spectroscopy. *BMC neuroscience*, *20*(1), 1-7.
- Kim, H., Kim, S., Sim, N. S., Pasquinelli, C., Thielscher, A., Lee, J. H. & Lee, H. J. (2019). Miniature ultrasound ring array transducers for transcranial ultrasound neuromodulation of freely-moving small animals. *Brain Stimulation*, *12*(2), 251-255.
- Kim, H., Park, M. Y., Lee, S. D., Lee, W., Chiu, A. & Yoo, S.-S. (2015). Suppression of EEG visual-evoked potentials in rats via neuromodulatory focused ultrasound. *Neuroreport*, *26*(4), 211.
- Kim, S. J., Paeng, S. H. & Kang, S. Y. (2018). Stimulation in supplementary motor area versus motor cortex for freezing of gait in Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neurology*, *14*(3), 320-326.
- Kim, W.-S., Jung, S. H., Oh, M. K., Min, Y. S., Lim, J. Y. & Paik, N.-J. (2014). Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the cerebellum on patients with ataxia after posterior circulation stroke: a pilot study. *Journal of rehabilitation medicine*, *46*(5), 418-423.
- Kimberlin, D. W. (2007). Management of HSV encephalitis in adults and neonates: diagnosis, prognosis and treatment. *Herpes: the journal of the IHMF*, *14*(1), 11-16.
- Kinoshita, S., Kakuda, W., Yamada, N., Momosaki, R., Okuma, R., Watanabe, S. & Abo, M. (2016). Therapeutic administration of atomoxetine combined with rTMS and occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke: a case series study of three patients. *Acta neurologica Belgica*, *116*(1), 31-37.



- Kizony, R., Katz, N. & Weiss, P. L. (2004, 2004). *Virtual reality based intervention in rehabilitation: relationship between motor and cognitive abilities and performance within virtual environments for patients with stroke.*
- Knapska, E. & Kaczmarek, L. (2004). A gene for neuronal plasticity in the mammalian brain: Zif268/Egr-1/NGFI-A/Krox-24/TIS8/ZENK? *Progress in neurobiology*, 74(4), 183-211.
- Koch, G., Bonni, S., Casula, E. P., Iosa, M., Paolucci, S., Pellicciari, M. C., . . . Picazio, S. (2019). Effect of cerebellar stimulation on gait and balance recovery in patients with hemiparetic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 76(2), 170-178.
- Koch, G., Bonni, S., Pellicciari, M. C., Casula, E. P., Mancini, M., Esposito, R., . . . Serra, L. (2018). Transcranial magnetic stimulation of the precuneus enhances memory and neural activity in prodromal Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 169, 302-311.
- Koganemaru, S., Kitatani, R., Fukushima-Maeda, A., Mikami, Y., Okita, Y., Matsushashi, M., . . . Mima, T. (2019). Gait-synchronized rhythmic brain stimulation improves poststroke gait disturbance: a pilot study. *Stroke*, 50(11), 3205-3212.
- Kokkinos, V., Sisterson, N. D., Wozny, T. A. & Richardson, R. M. (2019). Association of Closed-Loop Brain Stimulation Neurophysiological Features With Seizure Control Among Patients With Focal Epilepsy. *JAMA Neurology*, 76(7), 800-808.
- Korzhova, J., Bakulin, I., Sinitsyn, D., Poydasheva, A., Suponeva, N., Zakharova, M. & Piradov, M. (2019). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intermittent theta-burst stimulation for spasticity management in secondary progressive multiple sclerosis. *European journal of neurology*, 26(4), 680-e644.
- Kritikou, P., Spengos, K., Zakopoulos, N., Tountas, Y., Yfantopoulos, J. & Vemmos, K. (2016). Resource utilization and costs for treatment of stroke patients in an acute stroke unit in Greece. *Clin Neurol Neurosurg*, 142, 8-14.
- Kubanek, J., Brown, J., Ye, P., Pauly Kim, B., Moore, T. & Newsome, W. (2020). Remote, brain region-specific control of choice behavior with ultrasonic waves. *Sci Adv*, 6(21), eaaz4193.
- Kuciel, M., Rutkowski, S., Szary, P., Kiper, P. & Rutkowska, A. Effect of PNF and NDT Bobath Concepts in Improving Trunk Motor Control in Ischemic Stroke Patients—aRandomized Pilot Study.
- Kuo, M.-F., Paulus, W. & Nitsche, M. A. (2007). Boosting Focally-Induced Brain Plasticity by Dopamine. *Cerebral Cortex*, 18(3), 648-651.



- Lücke, C., Heidegger, T., Röhner, M., Toennes, S. W., Krivanekova, L., Müller-Dahlhaus, F. & Ziemann, U. (2014). Deleterious effects of a low amount of ethanol on LTP-like plasticity in human cortex. *Neuropsychopharmacology*, 39(6), 1508-1518.
- Lüscher, C., Nicoll, R. A., Malenka, R. C. & Muller, D. (2000). Synaptic plasticity and dynamic modulation of the postsynaptic membrane. *Nature Neuroscience*, 3(6), 545-550.
- Laver, K., George, S., Thomas, S., Deutsch, J. E. & Crotty, M. (2012). Virtual Reality for Stroke Rehabilitation. *43*(2), e20-e21.
- Lee, S. A. & Kim, M. K. (2018). Effect of Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Depression and Cognition of Patients with Traumatic Brain Injury: A Randomized Controlled Trial. *Med Sci Monit*, 24, 8789-8794.
- Lee, W., Chung, Y. A., Jung, Y., Song, I.-U. & Yoo, S.-S. (2016). Simultaneous acoustic stimulation of human primary and secondary somatosensory cortices using transcranial focused ultrasound. *BMC neuroscience*, 17(1), 1-11.
- Lee, W., Kim, H.-C., Jung, Y., Chung, Y. A., Song, I.-U., Lee, J.-H. & Yoo, S.-S. (2016). Transcranial focused ultrasound stimulation of human primary visual cortex. *Scientific reports*, 6(1), 1-12.
- Lefaucheur, J.-P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., . . . Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474-528.
- Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., . . . Langguth, B. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56-92.
- Legon, W., Adams, S., Bansal, P., Patel, P. D., Hobbs, L., Ai, L., . . . Gillick, B. T. (2020). A retrospective qualitative report of symptoms and safety from transcranial focused ultrasound for neuromodulation in humans. *Scientific reports*, 10(1), 1-10.
- Legon, W., Ai, L., Bansal, P. & Mueller, J. K. (2018). Neuromodulation with single-element transcranial focused ultrasound in human thalamus. *Human brain mapping*, 39(5), 1995-2006.
- Legon, W., Bansal, P., Tyshynsky, R., Ai, L. & Mueller, J. K. (2018). Transcranial focused ultrasound neuromodulation of the human primary motor cortex. *Scientific reports*, 8(1), 1-14.



- Legon, W., Sato, T. F., Opitz, A., Mueller, J., Barbour, A., Williams, A. & Tyler, W. J. (2014). Transcranial focused ultrasound modulates the activity of primary somatosensory cortex in humans. *Nature Neuroscience*, 17(2), 322-329.
- Lennon, S., Ramdharry, G. & Verheyden, G. (2018). *Physical Management for Neurological Conditions*, Elsevier Health Sciences.
- Lenz, M., Galanis, C., Müller-Dahlhaus, F., Opitz, A., Wierenga, C. J., Szabó, G., . . . Vlachos, A. (2016). Repetitive magnetic stimulation induces plasticity of inhibitory synapses. *Nature Communications*, 7(1), 1-13.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D. & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*, Oxford University Press.[Google Scholar].
- Li, X., Yang, H., Yan, J., Wang, X., Li, X. & Yuan, Y. (2019). Low-intensity pulsed ultrasound stimulation modulates the nonlinear dynamics of local field potentials in temporal lobe epilepsy. *Frontiers in neuroscience*, 13, 287.
- Li, Y., Wei, Q., Gou, W. & He, C. (2018). Effects of mirror therapy on walking ability, balance and lower limb motor recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical rehabilitation*, 32(8), 1007-1021.
- Liddel, S. A., Guttenplan, K. A., Clarke, L. E., Bennett, F. C., Bohlen, C. J., Schirmer, L., . . . Peterson, T. C. (2017). Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, 541(7638), 481-487.
- Lin, W.-T., Chen, R.-C., Lu, W.-W., Liu, S.-H. & Yang, F.-Y. (2015). Protective effects of low-intensity pulsed ultrasound on aluminum-induced cerebral damage in Alzheimer's disease rat model. *Scientific reports*, 5(1), 1-7.
- Lisanby, S. H. & Belmaker, R. H. (2000). Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS). *Depression and anxiety*, 12(3), 178-187.
- Liu, M., Bao, G., Bai, L. & Yu, E. (2021). The role of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of cognitive impairment in stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Science Progress*, 104(2), 00368504211004266.
- Liu, S.-H., Lai, Y.-L., Chen, B.-L. & Yang, F.-Y. (2017). Ultrasound enhances the expression of brain-derived neurotrophic factor in astrocyte through activation of TrkB-Akt and calcium-CaMK signaling pathways. *Cerebral Cortex*, 27(6), 3152-3160.



- Liu, Y., Li, H., Zhang, J., Zhao, Q.-q., Mei, H.-n. & Ma, J. (2021). A Meta-Analysis: Whether Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Dysfunction Caused by Stroke with Lower Limb Spasticity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 7219293.
- Lo, A. C., Guarino, P. D., Richards, L. G., Haselkorn, J. K., Wittenberg, G. F., Federman, D. G., . . . Peduzzi, P. (2010). Robot-Assisted Therapy for Long-Term Upper-Limb Impairment after Stroke. *362*(19), 1772-1783.
- López-Valdés, H. E., Clarkson, A. N., Ao, Y., Charles, A. C., Carmichael, S. T., Sofroniew, M. V. & Brennan, K. C. (2014). Memantine Enhances Recovery From Stroke. *Stroke*, *45*(7), 2093-2100.
- Lozano, A. M., Lipsman, N., Bergman, H., Brown, P., Chabardes, S., Chang, J. W., . . . Schulder, M. (2019). Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nature Reviews Neurology*, *15*(3), 148-160.
- Lu, H., Zhang, T., Wen, M. & Sun, L. (2015). Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke dysmnnesia and the role of BDNF Val66Met SNP. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, *21*, 761.
- Ludolph, A. G., Udvardi, P. T., Schaz, U., Henes, C., Adolph, O., Weigt, H. U., . . . Föhr, K. J. (2010). Atomoxetine acts as an NMDA receptor blocker in clinically relevant concentrations. *British journal of pharmacology*, *160*(2), 283-291.
- Lundqvist, A., Grundström, K., Samuelsson, K. & Rönnerberg, J. (2010). Computerized training of working memory in a group of patients suffering from acquired brain injury. *Brain Injury*, *24*(10), 1173-1183.
- Luo, J., Daniels, S. B., Lenington, J. B., Notti, R. Q. & Conover, J. C. (2006). The aging neurogenic subventricular zone. *Aging cell*, *5*(2), 139-152.
- Luo, Z., Zhou, Y., He, H., Lin, S., Zhu, R., Liu, Z., . . . Zeng, Q. (2020). Synergistic Effect of Combined Mirror Therapy on Upper Extremity in Patients With Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, *11*, 155.
- Madelaine, R., Sloan, S. A., Huber, N., Notwell, J. H., Leung, L. C., Skariah, G., . . . Krasnow, M. A. (2017). MicroRNA-9 couples brain neurogenesis and angiogenesis. *Cell Reports*, *20*(7), 1533-1542.



- Maeda, F., Kleiner-Fisman, G. & Pascual-Leone, A. (2002). Motor facilitation while observing hand actions: specificity of the effect and role of observer's orientation. *Journal of neurophysiology*, 87(3), 1329-1335.
- Magnusson, J. P. & Frisén, J. (2016). Stars from the darkest night: unlocking the neurogenic potential of astrocytes in different brain regions. *Development*, 143(7), 1075-1086.
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. J. & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(8), 4398-4403.
- Mannari, C., Origlia, N., Scatena, A., Del Debbio, A., Catena, M., Dell'Agello, G., . . . Piccinni, A. (2008). BDNF Level in the Rat Prefrontal Cortex Increases Following Chronic but Not Acute Treatment with Duloxetine, a Dual Acting Inhibitor of Noradrenaline and Serotonin Re-uptake. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 28(3), 457-468
- Manola, L., Holsheimer, J., Veltink, P. & Buitenweg, J. R. (2007). Anodal vs cathodal stimulation of motor cortex: a modeling study. *Clinical Neurophysiology*, 118(2), 464-474.
- Márquez-Ruiz, J., Leal-Campanario, R., Sánchez-Campusano, R., Molae-Ardekani, B., Wendling, F., Miranda, P. C., . . . Delgado-García, J. M. (2012). Transcranial direct-current stimulation modulates synaptic mechanisms involved in associative learning in behaving rabbits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(17), 6710-6715.
- Marra, H. L. D., Myczkowski, M. L., Memória, C. M., Arnaut, D., Ribeiro, P. L., Mansur, C. G. S., . . . Tortella, G. (2015). Transcranial magnetic stimulation to address mild cognitive impairment in the elderly: a randomized controlled study. *Behavioural Neurology*.
- Martin, E., Werner, B., Bauer, R., van Leyen, K., Coluccia, D. & Fandino, J. (2014). Clinical neurological HIFU applications: The Zurich experience. *Translational Cancer Research*, 3(5), 449-458.
- Matsuda, T., Manji, A., Amimoto, K., Inaba, A. & Wada, Y. (2017). *Non-Invasive Brain Stimulation (TMS/tDCS) and Rehabilitation for Stroke and Parkinson s.*
- Mattson, M. P., Moehl, K., Ghena, N., Schmaedick, M. & Cheng, A. (2018). Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(2), 81-94.
- May, A. (2011). Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 475-482.



- Mayas, J., Parmentier, F. B. andrés, P. & Ballesteros, S. (2014). Plasticity of attentional functions in older adults after non-action video game training: a randomized controlled trial. *PLoS One*, 9(3), e92269.
- Mazzoleni, S., Do Tran, V., Iardella, L., Dario, P. & Posteraro, F. (2017). *Randomized, sham-controlled trial based on transcranial direct current stimulation and wrist robot-assisted integrated treatment on subacute stroke patients: Intermediate results.*
- McClung, C. A. & Nestler, E. J. (2008). Neuroplasticity Mediated by Altered Gene Expression. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 3-17.
- Meinzer, M., Lindenberg, R., Phan, M. T., Ulm, L., Volk, C. & Flöel, A. (2015). Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms. *Alzheimer's & dementia*, 11(9), 1032-1040.
- Mendes, F. A. d. S., Pompeu, J. E., Lobo, A. M., da Silva, K. G., Oliveira, T. d. P., Zomignani, A. P. & Piemonte, M. E. P. (2012). Motor learning, retention and transfer after virtual-reality-based training in Parkinson's disease – effect of motor and cognitive demands of games: a longitudinal, controlled clinical study. *Physiotherapy*, 98(3), 217-223.
- Meng, D., Xu, T., Guo, F., Yin, W. & Peng, T. (2009). The effects of high-intensity pulsed electromagnetic field on proliferation and differentiation of neural stem cells of neonatal rats in vitro. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, 29(6), 732-736.
- Meriney, S. D. & Fanselow, E. E. (2019). Chapter 14 - Synaptic Plasticity. In S. D. Meriney & E. E. Fanselow (Eds.), *Synaptic Transmission* (pp. 287-329): Academic Press.
- Merkulov, V. M., Merkulova, T. I. & Bondar, N. P. (2017). Mechanisms of brain glucocorticoid resistance in stress-induced psychopathologies. *Biochemistry (Moscow)*, 82(3), 351-365.
- Messinis, L., Nasios, G., Kosmidis, M. H., Zampakis, P., Malefaki, S., Ntoskou, K., ... & Papathanasopoulos, P. (2017). Efficacy of a computer-assisted cognitive rehabilitation intervention in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a multicenter randomized controlled trial. *Behavioural neurology*, 2017.
- Mesulam, M. M. (1999). Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 354(1387), 1325-1346.



- Mesulam, M. M., Rogalski, E. J., Wieneke, C., Hurley, R. S., Geula, C., Bigio, E. H., . . . Weintraub, S. (2014). Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nature Reviews Neurology*, *10*(10), 554-569.
- Meythaler, J. M., Brunner, R. C., Johnson, A. & Novack, T. A. (2002). Amantadine to Improve Neurorecovery in Traumatic Brain Injury–Associated Diffuse Axonal Injury: A Pilot Double-blind Randomized Trial. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *17*(4).
- Mi, T.-M., Garg, S., Ba, F., Liu, A.-P., Liang, P.-P., Gao, L.-L., . . . Chan, P. (2020). Repetitive transcranial magnetic stimulation improves Parkinson’s freezing of gait via normalizing brain connectivity. *NPJ Parkinson's disease*, *6*(1), 1-9.
- Min, B.-K., Bystritsky, A., Jung, K.-I., Fischer, K., Zhang, Y., Maeng, L.-S., . . . Yoo, S.-S. (2011). Focused ultrasound-mediated suppression of chemically-induced acute epileptic EEG activity. *BMC neuroscience*, *12*(1), 1-12.
- Mishra, A., Patni, P., Hegde, S., Aleya, L. & Tewari, D. (2021). Neuroplasticity and environment: A pharmacotherapeutic approach toward preclinical and clinical understanding. *Current Opinion in Environmental Science & Health*, *19*, 100210.
- Mitchell, C., Bowen, A., Tyson, S., Butterfint, Z. & Conroy, P. (2017). Interventions for dysarthria due to stroke and other adult-acquired, non-progressive brain injury. *Cochrane database of systematic reviews*(1).
- Miyaguchi, S., Inukai, Y., Matsumoto, Y., Miyashita, M., Takahashi, R., Otsuru, N. & Onishi, H. (2020). Effects on motor learning of transcranial alternating current stimulation applied over the primary motor cortex and cerebellar hemisphere. *Journal of Clinical Neuroscience*, *78*, 296-300.
- Modak, A. & Fitzgerald, P. B. (2021). Personalising transcranial magnetic stimulation for depression using neuroimaging: a systematic review. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 1-23.
- Modolo, J., Denoyer, Y., Wendling, F. & Benquet, P. (2018). Physiological effects of low-magnitude electric fields on brain activity: Advances from in vitro, in vivo and in silico models. *Current opinion in biomedical engineering*, *8*, 38-44.
- Mtui, E., Gruener, G. & FitzGerald, M. J. T. (2011). *Clinical Neuroanatomy and Neuroscience E-Book*: Elsevier Health Sciences.



- Nair, K. P. S., González-Fernández, M. & Panicker, J. N. (2018). An Introduction to Neurological Rehabilitation. In *Neurorehabilitation Therapy and Therapeutics* (pp. 1-9): Cambridge University Press.
- Nair, K. P. S., González-Fernández, M. & Panicker, J. N. (2019). *Neurorehabilitation Therapy and Therapeutics*: Cambridge University Press.
- Nair, K. P. S., Taly, A. B., Maheshwarappa, B. M., Kumar, J., Murali, T. & Rao, S. (2005). Nontraumatic spinal cord lesions: a prospective study of medical complications during in-patient rehabilitation. *Spinal Cord*, 43(9), 558-564.
- Naro, A., Leo, A., Russo, M., Cannavò, A., Milardi, D., Bramanti, P. & Calabrò, R. S. (2016). Does transcranial alternating current stimulation induce cerebellum plasticity? Feasibility, safety and efficacy of a novel electrophysiological approach. *Brain Stimulation*, 9(3), 388-395.
- Nazemi, K. J. & Butler, R. W. (2011). Neuropsychological rehabilitation for survivors of childhood and adolescent brain tumors: a view of the past and a vision for a promising future. *Journal of pediatric rehabilitation medicine*, 4(1), 37-46.
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., . . . Paulus, W. (2003). Pharmacological Modulation of Cortical Excitability Shifts Induced by Transcranial Direct Current Stimulation in Humans. *The Journal of physiology*, 553(1), 293-301.
- Nudo, R. (2013). Recovery after brain injury: mechanisms and principles. 7(887).
- O'Brien, A. T., Bertolucci, F., Torrealba-Acosta, G., Huerta, R., Fregni, F. & Thibaut, A. (2018). Non-invasive brain stimulation for fine motor improvement after stroke: a meta-analysis. *European journal of neurology*, 25(8), 1017-1026.
- Ogiue-Ikeda, M., Kawato, S. & Ueno, S. (2005). Acquisition of ischemic tolerance by repetitive transcranial magnetic stimulation in the rat hippocampus. *Brain Res*, 1037(1-2), 7-11.
- Ogoursova, T., Souza Silva, W., Archambault, P. S. & Lamontagne, A. (2017). Virtual reality treatment and assessments for post-stroke unilateral spatial neglect: A systematic literature review. *Neuropsychological Rehabilitation*, 27(3), 409-454.
- Olson, A. K., Eadie, B. D., Ernst, C. & Christie, B. R. (2006a). Environmental enrichment and voluntary exercise massively increase neurogenesis in the adult hippocampus via dissociable pathways. *16*(3), 250-260.
- Olson, A. K., Eadie, B. D., Ernst, C. & Christie, B. R. (2006b). Environmental enrichment and voluntary exercise massively increase neurogenesis in the adult hippocampus via dissociable pathways. *Hippocampus*, 16(3), 250-260.



- Optale, G., Urgesi, C., Busato, V., Marin, S., Piron, L., Priftis, K., . . . Bordin, A. (2009). Controlling Memory Impairment in Elderly Adults Using Virtual Reality Memory Training: A Randomized Controlled Pilot Study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 24(4), 348-357.
- Orrù, G., Conversano, C., Hitchcott, P. K. & Gemignani, A. (2020). Motor stroke recovery after tDCS: a systematic review. *Reviews in the Neurosciences*, 31(2), 201-218.
- Osumi, M., Ichinose, A., Sumitani, M., Wake, N., Sano, Y., Yozu, A., . . . Morioka, S. (2017). Restoring movement representation and alleviating phantom limb pain through short-term neurorehabilitation with a virtual reality system. *European Journal of Pain*, 21(1), 140-147.
- Padala, P. R., Padala, K. P., Lensing, S. Y., Jackson, A. N., Hunter, C. R., Parkes, C. M., . . . Mennemeier, M. S. (2018). Repetitive transcranial magnetic stimulation for apathy in mild cognitive impairment: A double-blind, randomized, sham-controlled, cross-over pilot study. *Psychiatry Research*, 261, 312-318.
- Page, S. J., Cunningham, D. A., Plow, E. & Blazak, B. (2015). It Takes Two: Noninvasive Brain Stimulation Combined With Neurorehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*, 96(4, Supplement), S89-S93.
- Pang, N., Huang, X., Zhou, H., Xia, X., Liu, X., Wang, Y., . . . Xu, L. (2020). Transcranial ultrasound stimulation of hypothalamus in aging mice. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics and frequency control*, 68(1), 29-37.
- Park, I.-S. & Yoon, J.-G. (2015). The effect of computer-assisted cognitive rehabilitation and repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function for stroke patients. *Journal of physical therapy science*, 27(3), 773-776.
- Parkhurst, C. N., Yang, G., Ninan, I., Savas, J. N., Yates Iii, J. R., Lafaille, J. J., . . . Gan, W.-B. (2013). Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. *Cell*, 155(7), 1596-1609.
- Pasterkamp, R. J. & Giger, R. J. (2009). Semaphorin function in neural plasticity and disease. *Current opinion in neurobiology*, 19(3), 263-274
- Pateraki, Georgia, Konstantinos Anargyros, Athina-Maria Aloizou, Vasileios Siokas, Christos Bakirtzis, Ioannis Liampas, Zisis Tsouris, Pinelopi Ziogka, Markos Sgantzios, Vasiliki Folia, Eleni Peristeri, and Efthimios Dardiotis. 2022. 'Therapeutic application of rTMS in neurodegenerative and movement disorders: A review', *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 62: 102622.



- Paulus, W. (2003). Chapter 26 Transcranial direct current stimulation (tDCS). In W. Paulus, F. Tergau, M. A. Nitsche, J. G. Rothwell, U. Ziemann & M. Hallett (Eds.), *Supplements to Clinical Neurophysiology* (Vol. 56, pp. 249-254): Elsevier.
- Pearce Williams, L. (1963). Faraday's discovery of electromagnetic induction. *Contemporary Physics*, 5(1), 28-37.
- Pellicciari, M. C. & Miniussi, C. (2018). Transcranial direct current stimulation in neurodegenerative disorders. *The journal of ECT*, 34(3), 193-202.
- Penfield, W. G. (1947). Ferrier lecture-some observations on the cerebral cortex of man. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B-Biological Sciences*, 134(876), 329-347.
- Péran, P., Nemmi, F., Dutilleul, C., Finamore, L., Falletta Caravasso, C., Troisi, E., . . . Grazia Grasso, M. (2020). Neuroplasticity and brain reorganization associated with positive outcomes of multidisciplinary rehabilitation in progressive multiple sclerosis: A fMRI study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 42, 102127.
- Petersen, S. E. & Posner, M. I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual review of neuroscience*, 35, 73-89.
- Petsani, C., A. M. Aloizou, V. Siokas, L. Messinis, E. Peristeri, C. Bakirtzis, G. Nasios, and E. Dardiotis. 2021. 'Therapeutic Application of rTMS in Atypical Parkinsonian Disorders', *Behav Neurol*, 2021: 3419907.
- Picano, C., Quadrini, A., Pisano, F. & Marangolo, P. (2021). Adjunctive Approaches to Aphasia Rehabilitation: A Review on Efficacy and Safety. *Brain Sciences*, 11(1), 41.
- Piccolino, M. (1997). Luigi Galvani and animal electricity: two centuries after the foundation of electrophysiology. *Trends in neurosciences*, 20(10), 443-448.
- Piradov, M. A., Chernikova, L. A. & Suponeva, N. A. (2018). Brain plasticity and modern neurorehabilitation technologies. *Herald of the Russian Academy of Sciences*, 88(2), 111-118.
- Playford, D. & Nair, K. P. S. (2018). An Introduction to Neurological Rehabilitation. In *Neurorehabilitation Therapy and Therapeutics* (pp. 1-9): Cambridge University Press.
- Pol, F., Salehinejad, M. A., Baharlouei, H. & Nitsche, M. A. (2021). The effects of transcranial direct current stimulation on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Translational Neurodegeneration*, 10(1), 1-19.



- Polania, R., Nitsche, M. A. & Ruff, C. C. (2018). Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. *Nature Neuroscience*, 21(2), 174-187.
- Polanowska, K., Seniów, J., Paprot, E., Leśniak, M. & Członkowska, A. (2009). Left-hand somatosensory stimulation combined with visual scanning training in rehabilitation for post-stroke hemineglect: A randomised, double-blind study. *Neuropsychological Rehabilitation*, 19(3), 364-382.
- Prange, G. B., Jannink, M. J. A., Groothuis-Oudshoorn, C. G. M., Hermens, H. J. & Ijzerman, M. J. (2009). Systematic review of the effect of robot-aided therapy on recovery of the hemiparetic arm after stroke. *J Rehabil Res Dev*, 43(2), 171-184.
- Prichard, G., Weiller, C., Fritsch, B. & Reis, J. (2014). Effects of Different Electrical Brain Stimulation Protocols on Subcomponents of Motor Skill Learning. *Brain Stimulation*, 7(4), 532-540.
- Puri, R., Hinder, M. R., Fujiyama, H., Gomez, R., Carson, R. G. & Summers, J. J. (2015). Duration-dependent effects of the BDNF Val66Met polymorphism on anodal tDCS induced motor cortex plasticity in older adults: a group and individual perspective. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 107.
- Rahman, A., Lafon, B., Parra, L. C. & Bikson, M. (2017). Direct current stimulation boosts synaptic gain and cooperativity in vitro. *The Journal of physiology*, 595(11), 3535-3547.
- Rahman, A. A., Amruta, N., Pinteaux, E. & Bix, G. J. (2021). Neurogenesis After Stroke: A Therapeutic Perspective. *Translational Stroke Research*, 12(1), 1-14.
- Rakic, P. (2002). Adult neurogenesis in mammals: an identity crisis. *Journal of Neuroscience*, 22(3), 614-618.
- Ranjandish, R. & Schmid, A. (2020). A Review of Microelectronic Systems and Circuit Techniques for Electrical Neural Recording Aimed at Closed-Loop Epilepsy Control. *Sensors*, 20, 5716.
- Rankin, C. H., Abrams, T., Barry, R. J., Bhatnagar, S., Clayton, D. F., Colombo, J., . . . Marsland, S. (2009). Habituation revisited: an updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiology of learning and memory*, 92(2), 135-138.
- Rao, A. K. (2020). Approaches to Motor Control Dysfunction: Review An Evidence-Based. In *Stroke Rehabilitation E-Book: A Function-Based Approach* (pp. 332): Elsevier Health Sciences.



- Raspelli, S., Carelli, L., Morganti, F., Albani, G., Pignatti, R., Mauro, A., . . . Riva, G. (2009). A neuro vr-based version of the multiple errands test for the Assessment of executive functions: A possible approach. *Journal of cybertherapy and rehabilitation*, 2(4), 299-313.
- Ravi, D. K., Kumar, N. & Singhi, P. (2017). Effectiveness of virtual reality rehabilitation for children and adolescents with cerebral palsy: an updated evidence-based systematic review. *Physiotherapy*, 103(3), 245-258.
- Reato, D., Rahman, A., Bikson, M. & Parra, L. C. (2010). Low-intensity electrical stimulation affects network dynamics by modulating population rate and spike timing. *Journal of Neuroscience*, 30(45), 15067-15079.
- Rehme, A. K., Eickhoff, S. B., Rottschy, C., Fink, G. R. & Grefkes, C. (2012). Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke. *NeuroImage*, 59(3), 2771-2782
- Reid, W. M. & Hamm, R. J. (2008). Post-Injury Atomoxetine Treatment Improves Cognition following Experimental Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, 25(3), 248-256.
- Restemeyer, C., Weiller, C. & Liepert, J. (2007). No effect of a levodopa single dose on motor performance and motor excitability in chronic stroke. A double-blind placebo-controlled cross-over pilot study. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 25, 143-150.
- Reynolds, A. D., Kadiu, I., Garg, S. K., Glanzer, J. G., Nordgren, T., Ciborowski, P., . . . Gendelman, H. E. (2008). Nitrated alpha-synuclein and microglial neuroregulatory activities. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 3(2), 59-74.
- Reznik, S. J., Sanguinetti, J. L., Tyler, W. J., Daft, C. & Allen, J. J. B. (2020). A double-blind pilot study of transcranial ultrasound (TUS) as a five-day intervention: TUS mitigates worry among depressed participants. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 37, 60-66.
- Richieri, R., Boyer, L., Padovani, R., Adida, M., Colavolpe, C., Mundler, O., . . . Guedj, E. (2012). Equivalent brain SPECT perfusion changes underlying therapeutic efficiency in pharmacoresistant depression using either high-frequency left or low-frequency right prefrontal rTMS. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 39(2), 364-370.
- Richter, K. M., Mödden, C., Eling, P. & Hildebrandt, H. (2014). Working Memory Training and Semantic Structuring Improves Remembering Future Events, Not Past Events. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 29(1), 33-40.



- Rinaldi, P. C., Jones, J. P., Reines, F. & Price, L. R. (1991). Modification by focused ultrasound pulses of electrically evoked responses from an in vitro hippocampal preparation. *Brain Res*, 558(1), 36-42.
- Roberts, R. E., Bain, P. G., Day, B. L. & Husain, M. (2012). Individual Differences in Expert Motor Coordination Associated with White Matter Microstructure in the Cerebellum. *Cerebral Cortex*, 23(10), 2282-2292.
- Robinson, A. G., Dennett, A. M. & Snowdon, D. A. (2019). Treadmill training may be an effective form of task-specific training for improving mobility in people with Parkinson's disease and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*, 105(2), 174-186.
- Rolston, J. D., Englot, D. J., Starr, P. A. & Larson, P. S. (2016). An unexpectedly high rate of revisions and removals in deep brain stimulation surgery: analysis of multiple databases. *Parkinsonism & related disorders*, 33, 72-77.
- Romanska, A., Rezlescu, C., Susilo, T., Duchaine, B. & Banissy, M. J. (2015). High-Frequency Transcranial Random Noise Stimulation Enhances Perception of Facial Identity. *Cerebral Cortex*, 25(11), 4334-4340.
- Rösser, N., Heuschmann, P., Wersching, H., Breitenstein, C., Knecht, S. & Flöel, A. (2008). Levodopa Improves Procedural Motor Learning in Chronic Stroke Patients. *Arch Phys Med Rehabil*, 89(9), 1633-1641.
- Rutherford, G., Lithgow, B. & Moussavi, Z. (2015). Short and long-term effects of rTMS treatment on Alzheimer's disease at different stages: a pilot study. *Journal of experimental neuroscience*, 9, JEN-S24004.
- Saijo, K., Winner, B., Carson, C. T., Collier, J. G., Boyer, L., Rosenfeld, M. G., . . . Glass, C. K. (2009). A Nurr1/CoREST pathway in microglia and astrocytes protects dopaminergic neurons from inflammation-induced death. *Cell*, 137(1), 47-59.
- Sala-Llonch, R., Bartrés-Faz, D. & Junqué, C. (2015). Reorganization of brain networks in aging: a review of functional connectivity studies. 6(663).
- Sanguinetti, J. L., Hameroff, S., Smith, E. E., Sato, T., Daft, C. M. W., Tyler, W. J. & Allen, J. J. B. (2020). Transcranial focused ultrasound to the right prefrontal cortex improves mood and alters functional connectivity in humans. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14, 52.
- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., . . . Hen, R. (2003). Requirement of Hippocampal Neurogenesis for the Behavioral Effects of Antidepressants. *301(5634)*, 805-809.



- Sathappan, A. V., Lubner, B. M. & Lisanby, S. H. (2019). The dynamic duo: combining noninvasive brain stimulation with cognitive interventions. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 89, 347-360.
- Sattler, V., Acket, B., Raposo, N., Albucher, J.-F., Thalamas, C., Loubinoux, I., . . . Simonetta-Moreau, M. (2015). Anodal tDCS combined with radial nerve stimulation promotes hand motor recovery in the acute phase after ischemic stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 29(8), 743-754.
- Saur, D., Lange, R., Baumgaertner, A., Schraknepper, V., Willmes, K., Rijntjes, M. & Weiller, C. (2006). Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain*, 129(6), 1371-1384.
- Sawner, K. A., LaVigne, J. M. & Brunnstrom, S. (1992). *Brunnstrom's movement therapy in hemiplegia: a neurophysiological approach*: Lippincott.
- Saxena, V. & Pal, A. (2021). Role of Transcranial Direct Current Stimulation in the Management of Alzheimer's Disease: A Meta-analysis of Effects, Adherence and Adverse Effects. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 19(4), 589.
- Schmidt, S. L., Iyengar, A. K., Foulser, A. A., Boyle, M. R. & Fröhlich, F. (2014). Endogenous cortical oscillations constrain neuromodulation by weak electric fields. *Brain Stimulation*, 7(6), 878-889.
- Schnitzler, A., Münks, C., Butz, M., Timmermann, L. & Gross, J. (2009). Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 24(11), 1629-1635.
- Scrivener, K., Dorsch, S., McCluskey, A., Schurr, K., Graham, P. L., Cao, Z., . . . Tyson, S. (2020). Bobath therapy is inferior to task-specific training and not superior to other interventions in improving lower limb activities after stroke: a systematic review. *Journal of Physiotherapy*, 66(4), 225-235.
- Sebastian, R. & Tippett, D. C. (2019). Management of Communication Disorders in Neurorehabilitation. In *Neurorehabilitation Therapy and Therapeutics* (pp. 41-51): Cambridge University Press.
- Seo, H. G., Lee, W. H., Lee, S. H., Yi, Y., Kim, K. D. & Oh, B.-M. (2017). Robotic-assisted gait training combined with transcranial direct current stimulation in chronic stroke patients: a pilot double-blind, randomized controlled trial. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 35(5), 527-536.



- Seri, B., García-Verdugo, J. M., Collado-Morente, L., McEwen, B. S. & Alvarez-Buylla, A. (2004). Cell types, lineage and architecture of the germinal zone in the adult dentate gyrus. *Journal of Comparative Neurology*, 478(4), 359-378.
- Shimamoto, H., Takasaki, K., Shigemori, M., Imaizumi, T., Ayabe, M. & Shoji, H. (2001). Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 248(3), 48-51.
- Simonetti, D., Zollo, L., Milighetti, S., Miccinilli, S., Bravi, M., Ranieri, F., . . . Sterzi, S. (2017). Literature Review on the Effects of tDCS Coupled with Robotic Therapy in Post Stroke Upper Limb Rehabilitation. *11*(268).
- Sisterson, N. D., Wozny, T. A., Kokkinos, V., Constantino, A. & Richardson, R. M. (2019). Closed-loop brain stimulation for drug-resistant epilepsy: towards an evidence-based approach to personalized medicine. *Neurotherapeutics*, 16(1), 119-127.
- Small, S. A., Tsai, W. Y., DeLaPaz, R., Mayeux, R. & Stern, Y. (2002). Imaging hippocampal function across the human life span: is memory decline normal or not? *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 51(3), 290-295.
- Smedes, F., Heidmann, M., Schäfer, C., Fischer, N. & Stępień, A. J. P. T. R. (2016). The proprioceptive neuromuscular facilitation-concept, the state of the evidence, a narrative review. *21*(1), 17-31.
- Smith, M. R., Glicksberg, B. S., Li, L., Chen, R., Morishita, H. & Dudley, J. T. (2017). Loss-of-function of neuroplasticity-related genes confers risk for human neurodevelopmental disorders. In *Biocomputing 2018* (pp. 68-79): WORLD SCIENTIFIC.
- Snowball, A., Tachtsidis, I., Popescu, T., Thompson, J., Delazer, M., Zamarian, L., . . . Cohen Kadosh, R. (2013). Long-Term Enhancement of Brain Function and Cognition Using Cognitive Training and Brain Stimulation. *Current biology*, 23(11), 987-992.
- Sohlberg, M. M. & Mateer, C. A. (2001). *Cognitive rehabilitation: An integrative neuropsychological approach*: Guilford Press.
- Spalding, K. L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H. B., . . . Buchholz, B. A. (2013). Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*, 153(6), 1219-1227.



- Specterman, M., Bhuiya, A., Kuppuswamy, A., Strutton, P. H., Catley, M. & Davey, N. J. (2005). The effect of an energy drink containing glucose and caffeine on human corticospinal excitability. *Physiology & Behavior*, 83(5), 723-728.
- Stacey, W. C. & Durand, D. M. (2000). Stochastic resonance improves signal detection in hippocampal CA1 neurons. *Journal of neurophysiology*, 83(3), 1394-1402.
- Stockert, A., Wawrzyniak, M., Klingbeil, J., Wrede, K., Kümmerer, D., Hartwigsen, G., . . . Saur, D. (2020). Dynamics of language reorganization after left temporo-parietal and frontal stroke. *Brain*, 143(3), 844-861.
- Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J. & Dagher, A. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *Journal of Neuroscience*, 21(15), RC157-RC157.
- Streit, W. J. (2002). Microglia as neuroprotective, immunocompetent cells of the CNS. *Glia*, 40(2), 133-139.
- Su, L., Cai, Y., Xu, Y., Dutt, A., Shi, S. & Bramon, E. (2014). Cerebral metabolism in major depressive disorder: a voxel-based meta-analysis of positron emission tomography studies. *BMC psychiatry*, 14(1), 1-7.
- Sugata, H., Yagi, K., Yazawa, S., Nagase, Y., Tsuruta, K., Ikeda, T., . . . Kawakami, K. (2018). Modulation of motor learning capacity by transcranial alternating current stimulation. *Neuroscience*, 391, 131-139.
- Szalay, G., Martinecz, B., Lénárt, N., Környei, Z., Orsolits, B., Judák, L., . . . Katona, G. (2016). Microglia protect against brain injury and their selective elimination dysregulates neuronal network activity after stroke. *Nature Communications*, 7(1), 1-13.
- Takeuchi, N. & Izumi, S.-I. (2021). Motor Learning Based on Oscillatory Brain Activity Using Transcranial Alternating Current Stimulation: A Review. *Brain Sciences*, 11(8), 1095.
- Takeuchi, Y. & Berényi, A. (2020). Oscillotherapeutics—Time-targeted interventions in epilepsy and beyond. *Neuroscience research*, 152, 87-107.
- Taoufik, E. & Probert, L. (2008). Ischemic neuronal damage. *Current pharmaceutical design*, 14(33), 3565-3573.
- Taub, E., Crago, J. E. & Uswatte, G. J. R. P. (1998). Constraint-induced movement therapy: A new approach to treatment in physical rehabilitation. 43(2), 152.
- ter Haar, G. (2015). Ultrasound bio-effects and safety considerations. *Translational neurosonology*, 36, 23-30.



- Terney, D., Chaieb, L., Moliadze, V., Antal, A. & Paulus, W. (2008a). Increasing Human Brain Excitability by Transcranial High-Frequency Random Noise Stimulation. *28(52)*, 14147-14155.
- Terney, D., Chaieb, L., Moliadze, V., Antal, A. & Paulus, W. (2008b). Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation. *Journal of Neuroscience*, *28(52)*, 14147-14155.
- Thieme, H., Mehrholz, J., Pohl, M., Behrens, J. & Dohle, C. (2013). Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Stroke*, *44(1)*, e1-e2.
- Thies, W. & Bleiler, L. (2013). 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia*, *9(2)*, 208-245.
- Thirugnanasambandam, N., Sparing, R., Dafotakis, M., Meister, I. G., Paulus, W., Nitsche, M. A. & Fink, G. R. (2011). Isometric contraction interferes with transcranial direct current stimulation (tDCS) induced plasticity—evidence of state-dependent neuromodulation in human motor cortex. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *29(5)*, 311-320.
- Tieri, G., Morone, G., Paolucci, S. & Iosa, M. (2018). Virtual reality in cognitive and motor rehabilitation: facts, fiction and fallacies. *Expert Review of Medical Devices*, *15(2)*, 107-117.
- Tonchev, A. B., Yamashima, T., Zhao, L., Okano, H. J. & Okano, H. (2003). Proliferation of neural and neuronal progenitors after global brain ischemia in young adult macaque monkeys. *Molecular and Cellular Neuroscience*, *23(2)*, 292-301.
- Tong, Y., Pandy Jr, J. T., Li, W. A., Du, H., Zhang, T., Geng, X. & Ding, Y. (2017). Motor imagery-based rehabilitation: potential neural correlates and clinical application for functional recovery of motor deficits after stroke. *Aging and disease*, *8(3)*, 364.
- Touradji, P. & Agranovich, A. V. (2019). Management of Disorders of Cognition in Neurorehabilitation. In *Neurorehabilitation Therapy and Therapeutics* (pp. 10-21): Cambridge University Press.
- Tsui, P.-H., Wang, S.-H. & Huang, C.-C. (2005). In vitro effects of ultrasound with different energies on the conduction properties of neural tissue. *Ultrasonics*, *43(7)*, 560-565.
- Tufail, Y., Matyushov, A., Baldwin, N., Tauchmann, M. L., Georges, J., Yoshihiro, A., . . . Tyler, W. J. (2010). Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits. *Neuron*, *66(5)*, 681-694.



- Tyler, W. J., Tufail, Y., Finsterwald, M., Tauchmann, M. L., Olson, E. J. & Majestic, C. (2008). Remote excitation of neuronal circuits using low-intensity, low-frequency ultrasound. *PLoS One*, 3(10), e3511.
- Ueno, S., Tashiro, T. & Harada, K. (1988). Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *Journal of Applied Physics*, 64(10), 5862-5864.
- Ueyama, E., Ukai, S., Ogawa, A., Yamamoto, M., Kawaguchi, S., Ishii, R. & Shinosaki, K. (2011). Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation increases hippocampal neurogenesis in rats. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 65(1), 77-81.
- Uno, H., Tarara, R., Else, J. G., Suleman, M. A. & Sapolsky, R. M. (1989). Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. *Journal of Neuroscience*, 9(5), 1705-1711.
- Vallat-Azouvi, C., Pradat-Diehl, P. & Azouvi, P. (2009). Rehabilitation of the central executive of working memory after severe traumatic brain injury: Two single-case studies. *Brain Injury*, 23(6), 585-594.
- Vallat-Azouvi, C., Pradat-Diehl, P. & Azouvi, P. (2014). Modularity in rehabilitation of working memory: A single-case study. *Neuropsychological Rehabilitation*, 24(2), 220-237.
- van den Broek, M. D. (2005). Why Does Neurorehabilitation Fail? *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 20(5).
- van Paasschen, J., Clare, L., Yuen, K. S. L., Woods, R. T., Evans, S. J., Parkinson, C. H., . . . Linden, D. E. J. (2013). Cognitive Rehabilitation Changes Memory-Related Brain Activity in People With Alzheimer Disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 27(5), 448-459.
- Vanhoecke, J. & Hariz, M. (2017). Deep brain stimulation for disorders of consciousness: systematic review of cases and ethics. *Brain Stimulation*, 10(6), 1013-1023.
- Vaughan-Graham, J., Cott, C. & Wright, F. V. (2015). The Bobath (NDT) concept in adult neurological rehabilitation: what is the state of the knowledge? A scoping review. Part I: conceptual perspectives. *Disability and Rehabilitation*, 37(20), 1793-1807.
- Vaz, P. G., Salazar, A. P. d. S., Stein, C., Marchese, R. R., Lukrafka, J. L., Plentz, R. D. M. & Pagnussat, A. S. (2019). Noninvasive brain stimulation combined with other therapies improves gait speed after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Topics in stroke rehabilitation*, 26(3), 201-213.



- Vecchiato, G., Tieri, G., Jelic, A., De Matteis, F., Maglione, A. G. & Babiloni, F. (2015). Electroencephalographic Correlates of Sensorimotor Integration and Embodiment during the Appreciation of Virtual Architectural Environments. *6*(1944).
- Velikonja, D., Tate, R., Ponsford, J., McIntyre, A., Janzen, S. & Bayley, M. (2014). INCOG recommendations for management of cognition following traumatic brain injury, part V: memory. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *29*(4), 369-386.
- Verhagen, L., Gallea, C., Folloni, D., Constans, C., Jensen, D. E. A., Ahnine, H., . . . Lehericy, S. (2019). Offline impact of transcranial focused ultrasound on cortical activation in primates. *Elife*, *8*, e40541.
- Vila-Nova, C., Lucena, P. H., Lucena, R., Armani-Franceschi, G. & Campbell, F. Q. (2019). Effect of anodal tDCS on articulatory accuracy, word production and syllable repetition in subjects with aphasia: a crossover, double-blinded, sham-controlled trial. *Neurology and therapy*, *8*(2), 411-424.
- Volkman, J., Albanese, A., Kulisevsky, J., Tornqvist, A. L., Houeto, J. L., Pidoux, B., . . . Agid, Y. (2009). Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *24*(8), 1154-1161.
- Vos, T., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abd-Allah, F., . . . Murray, C. J. L. (2017). Global, regional and national incidence, prevalence and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, *390*(10100), 1211-1259.
- Wagner, S. R. & Lanier, W. L. (1994, 1994). *Metabolism of glucose, glycogen and high-energy phosphates during complete cerebral ischemia: a comparison of normoglycemic, chronically hyperglycemic diabetic and acutely hyperglycemic nondiabetic rats.*
- Walker-Batson, D. (2013). Amphetamine and post-stroke rehabilitation: indications and controversies. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, *49*(2), 251-260.
- Wang, H., Zhou, X., Cui, D., Liu, R., Tan, R., Wang, X., . . . Yin, T. (2019). Comparative study of transcranial magneto-acoustic stimulation and transcranial ultrasound stimulation of motor cortex. *Frontiers in behavioral neuroscience*, *13*, 241.
- Wang, L. E., Fink, G. R., Diekhoff, S., Rehme, A. K., Eickhoff, S. B. & Grefkes, C. (2011). Noradrenergic enhancement improves motor network connectivity in stroke patients. *69*(2), 375-388.



- Wang, T. R., Dallapiazza, R. & Elias, W. J. (2015). Neurological applications of transcranial high intensity focused ultrasound. *International Journal of Hyperthermia*, 31(3), 285-291.
- Wang, X., Yan, J., Wang, Z., Li, X. & Yuan, Y. (2019). Neuromodulation effects of ultrasound stimulation under different parameters on mouse motor cortex. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 67(1), 291-297.
- Wang, Z., Yan, J., Wang, X., Yuan, Y. & Li, X. (2020). Transcranial ultrasound stimulation directly influences the cortical excitability of the motor cortex in Parkinsonian mice. *Movement Disorders*, 35(4), 693-698.
- Wathen, C. A., Frizon, L. A., Maiti, T. K., Baker, K. B. & Machado, A. G. (2018). Deep brain stimulation of the cerebellum for poststroke motor rehabilitation: from laboratory to clinical trial. *Neurosurgical focus*, 45(2), E13.
- Wattchow, K. A., McDonnell, M. N. & Hillier, S. L. (2018). Rehabilitation interventions for upper limb function in the first four weeks following stroke: a systematic review and meta-analysis of the evidence. *Arch Phys Med Rehabil*, 99(2), 367-382.
- Whitley, R. J. (2006). Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral research*, 71(2-3), 141-148.
- Wiethoff, S., Hamada, M. & Rothwell, J. C. (2014). Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimulation*, 7(3), 468-475.
- Winkens, I., Van Heugten, C. M., Wade, D. T., Habets, E. J. & Fasotti, L. (2009). Efficacy of Time Pressure Management in Stroke Patients With Slowed Information Processing: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 90(10), 1672-1679.
- Winstein, C. J., Wolf, S. L., Dromerick, A. W., Lane, C. J., Nelsen, M. A., Lewthwaite, R., . . . Azen, S. P. (2016). Effect of a task-oriented rehabilitation program on upper extremity recovery following motor stroke: the ICARE randomized clinical trial. *Jama*, 315(6), 571-581.
- Wittkopf, P. G. & Johnson, M. I. (2017). Mirror therapy: A potential intervention for pain management. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 63, 1000-1005.
- Wong, G. K. C., Wong, R., Mok, V., Wong, A., Fan, D., Leung, G., . . . Poon, W. S. (2009). Rivastigmine for cognitive impairment after spontaneous subarachnoid haemorrhage: a pilot study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 34(6), 657-663.



- Woodhead, Z. V. J., Kerry, S. J., Aguilar, O. M., Ong, Y.-H., Hogan, J. S., Pappa, K., . . . Crinion, J. T. (2018). Randomized trial of iReadMore word reading training and brain stimulation in central alexia. *Brain*, *141*(7), 2127-2141.
- Woollett, K. & Maguire, E. A. (2011). Acquiring “the Knowledge” of London's layout drives structural brain changes. *Current biology*, *21*(24), 2109-2114.
- Xi, G., Keep, R. F. & Hoff, J. T. (2006). Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage. *The Lancet Neurology*, *5*(1), 53-63.
- Xia, X., Fomenko, A., Nankoo, J.-F., Zeng, K., Wang, Y., Zhang, J., . . . Chen, R. (2021). Time course of the effects of low-intensity transcranial ultrasound on the excitability of ipsilateral and contralateral human primary motor cortex. *NeuroImage*, *243*, 118557
- Xiang, L., Jing, W. & Pu, W. (2021). Transcranial Direct Current Stimulation for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 691.
- Xie, Y.-J., Chen, Y., Tan, H.-X., Guo, Q.-F., Lau, B. W.-M. & Gao, Q. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation for lower extremity motor function in patients with stroke: a systematic review and network meta-analysis. *Neural regeneration research*, *16*(6), 1168.
- Xu, P., Huang, Y., Wang, J., An, X., Zhang, T., Li, Y., . . . Wang, B. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for stroke with spasticity: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, *268*(11), 4013-4022.
- Yamada, N., Kakuda, W., Yamamoto, K., Momosaki, R. & Abo, M. (2016). Atomoxetine administration combined with intensive speech therapy for post-stroke aphasia: evaluation by a novel SPECT method. *International Journal of Neuroscience*, *126*(9), 829-838.
- Yamanaka, K., Tomioka, H., Kawasaki, S., Noda, Y., Yamagata, B., Iwanami, A. & Mimura, M. (2014). Effect of parietal transcranial magnetic stimulation on spatial working memory in healthy elderly persons-comparison of near infrared spectroscopy for young and elderly. *PLoS One*, *9*(7), e102306.
- Yang, C., Guo, Z., Peng, H., Xing, G., Chen, H., McClure, M. A., . . . Xiong, L. (2018). Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for motor recovery in Parkinson's disease: A Meta-analysis. *Brain and behavior*, *8*(11), e01132.
- Yang, G., Pan, F. & Gan, W.-B. (2009). Stably maintained dendritic spines are associated with lifelong memories. *Nature*, *462*(7275), 920-924.



- Yang, Y., Zhao, Q., Zhang, Y., Wu, Q., Jiang, X. & Cheng, G. (2018). Effect of Mirror Therapy on Recovery of Stroke Survivors: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Neuroscience*, 390, 318-336.
- Yavari, F., Nitsche, M. A. & Ekhtiari, H. (2017). Transcranial Electric Stimulation for Precision Medicine: A Spatiomechanistic Framework. *11*(159).
- Yoon, T. H., Han, S. J., Yoon, T. S., Kim, J. S. & Yi, T. I. (2015). Therapeutic effect of repetitive magnetic stimulation combined with speech and language therapy in post-stroke non-fluent aphasia. *NeuroRehabilitation*, 36(1), 107-114.
- Yue, W. U., Wenwei, X. U., Xiaowei, L. I. U., Qing, X. U., Li, T. & Shuyan, W. U. (2015). Adjunctive treatment with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the behavioral and psychological symptoms of patients with Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Shanghai archives of psychiatry*, 27(5), 280.
- Yun, K., Song, I.-U. & Chung, Y.-A. (2016). Changes in cerebral glucose metabolism after 3 weeks of noninvasive electrical stimulation of mild cognitive impairment patients. *Alzheimer's research & therapy*, 8(1), 1-9.
- Zach, S., Dobersek, U., Filho, E., Inglis, V. & Tenenbaum, G. (2018). A meta-analysis of mental imagery effects on post-injury functional mobility, perceived pain and self-efficacy. *Psychology of Sport and Exercise*, 34, 79-87.
- Zaghi, S., Acar, M., Hultgren, B., Boggio, P. S. & Fregni, F. (2010). Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation. *The Neuroscientist*, 16(3), 285-307.
- Zhang, J. C., Lau, P. M. & Bi, G. Q. (2009). Gain in sensitivity and loss in temporal contrast of STDP by dopaminergic modulation at hippocampal synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(31), 13028-13033.
- Zhang, K., Guo, L., Zhang, J., Rui, G., An, G., Zhou, Y., . . . Ding, G. (2020). tDCS Accelerates the Rehabilitation of MCAO-Induced Motor Function Deficits via Neurogenesis Modulated by the Notch1 Signaling Pathway. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 34(7), 640-651.
- Zhang, M., Davies, T. C. & Xie, S. (2013). Effectiveness of robot-assisted therapy on ankle rehabilitation—a systematic review. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 10(1), 1-16.



- Zhang, R., Zhang, Z., Wang, L., Wang, Y., Gousev, A., Zhang, L., . . . Chopp, M. (2004). Activated neural stem cells contribute to stroke-induced neurogenesis and neuroblast migration toward the infarct boundary in adult rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 24(4), 441-448.
- Zhang, R. L., Zhang, Z. G., Zhang, L. & Chopp, M. (2001). Proliferation and differentiation of progenitor cells in the cortex and the subventricular zone in the adult rat after focal cerebral ischemia. *Neuroscience*, 105(1), 33-41.
- Zhang, S.-J., Wang, R.-L., Zhao, H.-P., Tao, Z., Li, J.-C., Ju, F., . . . Ma, S.-B. (2019). MEPO promotes neurogenesis and angiogenesis but suppresses gliogenesis in mice with acute ischemic stroke. *European journal of pharmacology*, 849, 1-10.
- Zhang, W., Wang, T., Pei, Z., Miller, D. S., Wu, X., Block, M. L., . . . Hong, J.-S. (2005). Aggregated α -synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. *The FASEB Journal*, 19(6), 533-542.
- Zheng, H., Chen, C., Zhang, J. & Hu, Z. (2016). Mechanism and Therapy of Brain Edema after Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovascular Diseases*, 42(3-4), 155-169.
- Zhou, H., Niu, L., Xia, X., Lin, Z., Liu, X., Su, M., . . . Zheng, H. (2019). Wearable ultrasound improves motor function in an MPTP mouse model of Parkinson's disease. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 66(11), 3006-3013.
- Ziemann, U., Reis, J., Schwenkreis, P., Rosanova, M., Strafella, A., Badawy, R. & Müller-Dahlhaus, F. (2015). TMS and drugs revisited 2014. *Clinical Neurophysiology*, 126(10), 1847-1868.
- Zis, P., Shafique, F., Hadjivassiliou, M., Blackburn, D., Venneri, A., Iliodromiti, S., . . . Sarrigiannis, P. G. (2020). Safety, Tolerability and Nocebo Phenomena During Transcranial Magnetic Stimulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 23(3), 291-300.
- Zittel, S., Weiller, C. & Liepert, J. (2007). Reboxetine improves motor function in chronic stroke. *Journal of Neurology*, 254(2), 197-201.
- Zittel, S., Weiller, C. & Liepert, J. (2008). Citalopram improves dexterity in chronic stroke patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 22(3), 311-314.
- Zou, J., Meng, L., Lin, Z., Qiao, Y., Tie, C., Wang, Y., . . . Zheng, H. (2020). Ultrasound Neuromodulation Inhibits Seizures in Acute Epileptic Monkeys. *iScience*, 23(5), 101066.



Βιβλιογραφικές Αναφορές