



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΠΜΣ: Αναπλ. Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ.ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

***Ο ρόλος της παρεγκεφαλίδας στα γνωστικά και κινητικά κυκλώματα και η
νευροτροποποίηση αυτής ως εργαλείο αποκατάστασης μετά από ΑΕΕ***

Ελένη – Αικατερίνη Ντάκου

Ιατρός

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
‘ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ’

Λάρισα, Μάιος 2022

Ελένη – Αικατερίνη Ντάκου

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2022

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Νάσιος Γρηγόριος, Τμήμα Λογοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Νάσιος Γρηγόριος - (Επιβλέπων),
2. Δαρδιώτης Ευθύμιος
3. Πατεράκης Κωνσταντίνος

Title: ‘Role of the cerebellum in cognitive and motor networks and cerebellar neuromodulation as a rehabilitative tool after cerebral stroke’



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE**

**POSTGRADUATE MASTER PROGRAM
*'NEUROREHABILITATION'***

**MASTER'S THESIS
*'Role of the cerebellum in cognitive and motor networks and cerebellar
neuromodulation as a rehabilitative tool after cerebral stroke'***

MsC student: Eleni Aikaterini Ntakou

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στους γονείς μου,
Ελένη Αικατερίνη Ντάκου

Πίνακας Περιεχομένων

Πίνακας Περιεχομένων	5
Πίνακας εικόνων.....	7
Περίληψη	8
Abstract.....	10
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	11
A' ΜΕΡΟΣ	11
Εισαγωγή	11
Στοιχεία Νευροανατομίας	12
Παρεγκεφαλιδικά δεμάτια – Λειτουργικά κυκλώματα	15
Κλινικά σύνδρομα	20
Ρόλος της παρεγκεφαλίδας στον κινητικό έλεγχο και την κινητική μάθηση.....	22
Ο ρόλος της παρεγκεφαλίδας στη γλώσσα.....	30
B' ΜΕΡΟΣ.....	31
ΝΕΥΡΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑΣ.....	31
TMS	32
TDCS	34
NICS στην κινητική και γνωστική μάθηση.....	37
Επίδραση του NICS στα παρεγκεφαλιδοφλοιικά κυκλώματα	38
ΑΕΕ ΚΑΙ ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΝΕΥΡΙΚΟΣ ΕΡΕΘΙΣΜΟΣ.....	40
Νευροφυσιολογικές αλλαγές μετά από ΑΕΕ	41
Αλλαγές στο φλοιοπαρεγκεφαλιδικό σύστημα ακόλουθα από ΑΕΕ του εγκεφάλου	43
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	47
Λειτουργικοί στόχοι νευροτροποποίησης της παρεγκεφαλίδας.....	47
Μελέτες εφαρμογής NICS στην κινητική και γλωσσική αποκατάσταση μετά από ΑΕΕ..	48
NICS στην αποκατάσταση της δυσφαγίας μετά από ΑΕΕ.....	50
NICS στην αποκατάσταση της ισορροπίας και της βάδισης μετά από ΑΕΕ	51

NICS στη γλωσσική αποκατάσταση μετά από ΑΕΕ.....	56
Συζήτηση.....	57
Συμπεράσματα.....	60
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	63

Πίνακας εικόνων

Εικόνα 1. Κυτταροαρχιτεκτονική της παρεγκεφαλίδας.....	144
Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση του παρεγκεφαλιδικού δικτύου	17
Εικόνα 3. Αξιοπιστία της χαρτογράφησης της ανθρώπινης παρεγκεφαλίδας βάσει της λειτουργικής συνδεσιμότητας.....	19
Εικόνα 4. Συγκεντρωτικά στοιχεία της παρεγκεφαλιδικής τοπογραφίας από μία μεταανάλυση δημοσιευμένων δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης.....	19
Εικόνα 5. Θεωρία καθολικής παρεγκεφαλιδικής μετατροπής	22
Εικόνα 6. Θεωρητική και νευρωνική οργάνωση των προοπτικών μοντέλων	26
Εικόνα 7. Καταγράφοντας τη στρατηγική χρήσης του άκρου κατά τη διάρκεια της προσαρμογής σε μια δοκιμασία οπτικοκινητικής περιστροφής.....	27
Εικόνα 8. Σημαντικά συμπλέγματα ενεργοποίησης της παρεγκεφαλίδας για κάθε τύπο εξεταζόμενης δοκιμασίας	29
Εικόνα 9. Σχηματική απεικόνιση της θέσης του πηνίου σχήματος 8 επί του οπίσθιου κρανιακού βόθρου για τον παρεγκεφαλιδικό ερεθισμό.....	29
Εικόνα 10. Παραδείγματα διαφορετικών πρωτοκόλλων TMS	34
Εικόνα 11. Αμφοτερόπλευρος ερεθισμός των παρεγκεφαλιδικών ημισφαιρίων	35
Εικόνα 12. Σχήμα που απεικονίζει τη σύγχρονη ερμηνεία της επίδρασης του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού της παρεγκεφαλίδας (ctDCS) στο παρεγκεφαλιδο-θαλαμο-φλοιικό κύκλωμα	36
Εικόνα 13. Η παρεγκεφαλιδο-φλοιική (M1) συνδεσιμότητα όπως αξιολογήθηκε με τη χρήση TMS	40
Εικόνα 14. Αναθεωρημένο μοντέλο των Doyon & Ungerleider για την πλαστικότητα εντός των φλοιοραβδωτών και φλοιοπαρεγκεφαλιδικών συστημάτων στην πορεία της κινητικής διαδοχικής μάθησης ή της κινητικής προσαρμογής.....	46

Περίληψη

Αντικείμενο: Το ΑΕΕ αποτελεί μία νευρολογική οντότητα με ετερογενή σημειολογία και δυσμενείς προεκτάσεις στη λειτουργικότητα των ασθενών. Ένα σημαντικό κομμάτι της διαχείρισης των ασθενών με ΑΕΕ αφορά η αποκατάσταση, με μία εκ των μεθόδων που έχουν εφαρμοστεί τα τελευταία χρόνια να αποτελεί ο μη επεμβατικός εγκεφαλικός ερεθισμός. Πέραν όμως του φλοιικού ερεθισμού, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει προσελκύσει ο παρεγκεφαλιδικός ερεθισμός σαν εναλλακτική στρατηγική νευροτροποποίησης, βάσει του ρόλου που διαδραματίζει η παρεγκεφαλίδα και το φλοιοπαρεγκεφαλιδικό κύκλωμα σε διάφορες κινητικές και γνωστικές λειτουργίες, και στη διατήρηση της λειτουργικότητας μετά από ΑΕΕ.

Σκοπός: Η παράθεση των νεότερων δεδομένων που αφορούν τις λειτουργίες της παρεγκεφαλίδας, τη σχέση της με τον εγκεφαλικό φλοιό, και τον πιθανό ρόλο της στην κινητική και γνωστική αποκατάσταση του ΑΕΕ.

Υλικά- Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed, και χρησιμοποιήθηκαν μελέτες και άρθρα που δημοσιεύτηκαν μεταξύ 1970-2021, με θέμα τις λειτουργίες και συνδέσεις της παρεγκεφαλίδας, το ρόλο της στην αποκατάσταση, και στοιχεία που αφορούν τη χρήση της ως περιοχή νευροτροποποίησης ακόλουθα από ΑΕΕ. Παρατίθενται στο ειδικό μέρος της μελέτης τα ευρήματα δέκα (10) τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών και μίας (1) μελέτης ασθενούς που αφορούν την ανωτέρω εφαρμογή.

Αποτελέσματα: Η πλειονότητα των βιβλιογραφικών δεδομένων, αν και περιορισμένα στην παρούσα φάση, καταδεικνύουν την παρεγκεφαλίδα ως μία πολλά υποσχόμενη περιοχή νευροτροποποίησης για την αποκατάσταση μετά από ΑΕΕ. Τα ευρήματα αφορούν κυρίως την αποκατάσταση της βάδισης και της ισορροπίας, όπου το καθοδικό tDCS και το iTBS του αντίπλευρου στην βλάβη παρεγκεφαλιδικού ημισφαιρίου φαίνονται αποτελεσματικά στα παρόντα κλινικά δείγματα στην βελτίωση των επιδόσεων και την επαγωγή πλαστικότητας στο φλοιοπαρεγκεφαλιδικό κύκλωμα, σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους αποκατάστασης. Τα δεδομένα που αφορούν την αποκατάσταση της αφασίας είναι αρκετά περιορισμένα, με το tDCS του δεξιού παρεγκεφαλιδικού ημισφαιρίου να έχει κάποια επίδραση στη βελτίωση επιμέρους γλωσσικών λειτουργιών σε συνδυασμό με λογοθεραπεία.

Συμπεράσματα: Συμπερασματικά, με βάση τα νεότερα δεδομένα που προκύπτουν από τη μελέτη της παρεγκεφαλιδικής ανατομίας και των παρεγκεφαλιδοφλοιικών κυκλωμάτων σε συνδυασμό με την ανάπτυξη πρωτοκόλλων εφαρμογής του μη επεμβατικού παρεγκεφαλιδικού ερεθισμού, η παρεγκεφαλίδα μπορεί να αποτελέσει έναν καίριο στόχο παρέμβασης στην αποκατάσταση μετά από ΑΕΕ.

Λέξεις-κλειδιά: παρεγκεφαλίδα, κινητική μάθηση, νευροτροποποίηση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αποκατάσταση

Abstract

Object: Stroke constitutes a neurological entity with a heterogenous clinical semiology and many times unfavorable impact in patients' functionality. Rehabilitation is an important part of stroke management, and one of the methods that has been implemented in this field lately is non- invasive brain stimulation. Besides the stimulation of the cerebral cortex, cerebellar stimulation has gained research interest as an alternative strategy, based on the role of the cerebellum and corticocerebellar tracts in different motor and cognitive functions, and in the preservation of functionality after stroke.

Goal: To explore the functions of the cerebellum, its connection with the cerebral cortex, and its possible role in motor and cognitive rehabilitation after cerebral stroke.

Material and methods: A literature research of PubMed database was conducted in order to trace studies published between 1970-2021, concerning the cerebellar functions and connections, its role in rehabilitation, as well as data regarding its use as a stimulation target after stroke. In the second part of the study ten (10) randomized clinical trials and one (1) case report are presented concerning the aforementioned strategy.

Results: The majority of the literature findings, although limited, point towards the cerebellum as a promising neurostimulation target following stroke of the cerebral cortex. Findings concern mostly rehabilitation of gait and balance, where cathodal tDCS and iTBS of the contralesional cerebellar hemisphere produce in the presented clinical sample improved performance and plasticity changes in the corticocerebellar network, combined with other rehabilitation methods. Literature findings regarding aphasia rehabilitation are scarce, with right cerebellar tDCS exercising some impact in individual linguistic functions combined with language therapy.

Conclusions: Based on recent data concerning cerebellar anatomy and corticocerebellar networks, along with the development of clinical protocols regarding NICS application, cerebellum can prove a crucial intervention target in rehabilitation following stroke.

Key words: cerebellum, motor training, neuromodulation, stroke, rehabilitation

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Α' ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί μία συχνή νευρολογική νόσο με μείζονα λειτουργική επίδραση στους ασθενείς, τους φροντιστές, και γενικότερα το σύστημα υγείας. Χαρακτηρίζεται από μία ευρεία σημειολογία συμπτωμάτων και διαταραχών που εκτείνονται από τον κινητικό στον γνωστικό τομέα, και δύνανται να καταλείπουν σημαντική βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη λειτουργική διαταραχή σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών. Μέχρι σήμερα έχουν εφαρμοστεί και χρησιμοποιούνται ευρέως ποικίλες τεχνικές αποκατάστασης, τόσο κινητικής όσο και γνωστικής, όπως η παραδοσιακή φυσικοθεραπεία και λογοθεραπεία, τεχνικές περιφερικού και κεντρικού νευρικού ερεθισμού, η ρομποτική εξάσκηση, η θεραπεία μέσω εικονικής πραγματικότητας, κ.α., σε πολλές περιπτώσεις ωστόσο η αποκατάσταση των ασθενών παραμένει ατελής.

Ο μη επεμβατικός νευρικός ερεθισμός (NIBS) αποτελεί ένα πεδίο εφαρμογών που αξιοποιούνται σύγχρονα τόσο στην έρευνα του εγκεφάλου όσο και στην αποκατάσταση, βάσει της επίδρασης που ασκούν στα διάφορα λειτουργικά κυκλώματα του εγκεφάλου και των πλαστικών αλλαγών που καταλείπουν μακροπρόθεσμα σε αυτά, και αφορά κυρίως τον διακρανιακό ηλεκτρικό ερεθισμό (tDCS) και τον διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό (TMS). Ειδικά όσον αφορά το ΑΕΕ, το NIBS έχει χρησιμοποιηθεί σαν εργαλείο τροποποίησης της φλοιικής διεγερσιμότητας στο υγιές ή το πάσχον ημισφαίριο, κυρίως με στόχο την διόρθωση των διαταραγμένων διημισφαιρικών αλληλεπιδράσεων και την επαγωγή συναπτικής πλαστικότητας (LTP ή LTD) (Sandrini et al., 2013). Η κατανόηση που έχει προκύψει από τη μελέτη των κυκλωμάτων που ρυθμίζουν την κινητικότητα, το λόγο και τη συμπεριφορά, καθώς και τη μελέτη των ποικίλων νευροφυσιολογικών αλλαγών που επιφέρει σε αυτά ένα ΑΕΕ, έχει καταδείξει νέες προοπτικές στη χρήση του μη επεμβατικού ερεθισμού, με μία από αυτές να αποτελεί ο ερεθισμός της παρεγκεφαλίδας στην αποκατάσταση των ποικίλων λειτουργικών διαταραχών μετά από ΑΕΕ του εγκεφάλου.

Η παρεγκεφαλίδα διαδραματίζει καίριο ρόλο σε ποικίλες κινητικές (π.χ. ισορροπία, στάση, βάδιση, συντονισμός) και μη κινητικές (π.χ. γλώσσα, προσοχή, σκέψη) λειτουργίες, και ιδιαίτερα ρυθμίζει την κινητική και μη συμπεριφορά μέσω της προσαρμογής και της βελτιστοποίησης

εσωτερικών μοντέλων, μέσω μιας διαδικασίας δοκιμής και λάθους ώστε οι κινήσεις να είναι πιο ακριβείς και ομαλές. Στο πλαίσιο αυτό διατηρεί μία πολύπλοκη λειτουργική σχέση αλληλεπίδρασης με το εγκεφαλικό στέλεχος, τα βασικά γάγγλια και τον εγκεφαλικό φλοιό (Billeri et al., 2021). Η σχέση αυτή μπορεί να διαταραχθεί ακόλουθα παρεγκεφαλιδικής ή φλοιικής βλάβης, μέσω έμμεσης ή άμεσης βλάβης των φλοιοπαρεγκεφαλιδικών κυκλωμάτων, και αποτελεί δείκτη λειτουργικής επίπτωσης στο πλαίσιο της εκάστοτε νόσου. Καθίσταται λοιπόν σαφές ότι η παρεγκεφαλίδα μπορεί να αποτελέσει στόχο παρέμβασης για την αποκατάσταση της σχέσης αυτής και συνεπαγόμενα τη λειτουργική ανάκαμψη.

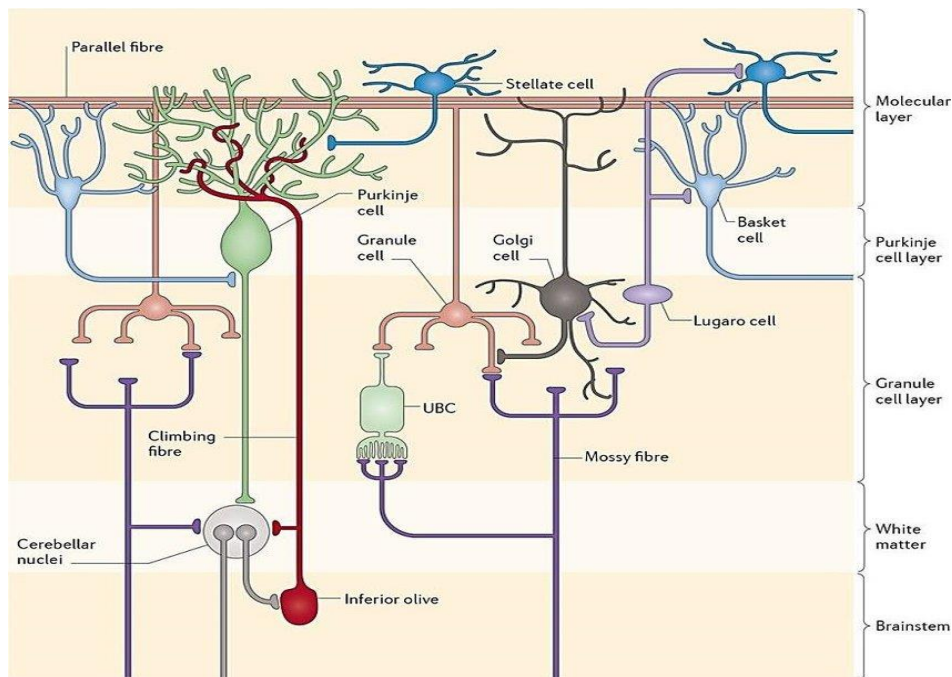
Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των νεότερων δεδομένων όσον αφορά το ρόλο της παρεγκεφαλίδας στις διάφορες γνωστικοκινητικές λειτουργίες και τη σχέση της με τον εγκεφαλικό φλοιό σε επίπεδο κυκλωμάτων, η ανάλυση του θεωρητικού υποβάθρου που διέπει τις αρχές εφαρμογής του μη επεμβατικού παρεγκεφαλιδικού ερεθισμού στην αποκατάσταση του ΑΕΕ, και η παράθεση μελετών που αφορούν την εφαρμογή αυτή τόσο στην κινητική όσο και στη γνωστική αποκατάσταση ακόλουθα από ΑΕΕ.

Στοιχεία Νευροανατομίας

Η παρεγκεφαλίδα αποτελεί αισθητικοκινητικό όργανο του ΚΝΣ που εδράζεται στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο, κάτωθεν των ινιακών λοβών, στη ραχιαία επιφάνεια του εγκεφαλικού στελέχους. Ανατομικά αποτελείται από τρεις λοβούς, τον πρόσθιο λοβό, τον οπίσθιο λοβό, και τον κροκυδοοζώδη λοβό. Μορφολογικά αποτελείται από το φλοιό, με τις τρεις στιβάδες νευρικών κυττάρων, και τη λευκή ουσία, που καταλαμβάνεται από τις κεντρομόλες και τις φυγόκεντρες ίνες και περιβάλλει τους εν τω βάθει παρεγκεφαλιδικούς πυρήνες. Λειτουργικά διαχωρίζεται στην *εγκεφαλοπαρεγκεφαλίδα (πλάγια ημισφαίρια)*, που λαμβάνει πληροφορίες από τον εγκεφαλικό φλοιό- κυρίως το βρεγματικό φλοιό- και είναι υπεύθυνη για τον κινητικό σχεδιασμό αλλά και τις γνωστικές λειτουργίες της παρεγκεφαλίδας, τη *νωτιαιοπαρεγκεφαλίδα (σκώληκας και παρασκώληκική περιοχή)*, που λαμβάνει σωματοαισθητικές πληροφορίες από το νωτιαίο μυελό, τα οπτικά και ακουστικά συστήματα, και είναι υπεύθυνη για το στατικό έλεγχο και την ισορροπία, και την *αιθουσαιοπαρεγκεφαλίδα (κροκυδοοζώδες λόβιο)*, που λαμβάνει πληροφορίες από το αιθουσαίο σύστημα και τον πρωτοταγή οπτικό φλοιό και είναι υπεύθυνη για τον αιθουσο-οφθαλμικό συντονισμό. Ο παρεγκεφαλιδικός φλοιός αποστέλλει τις πληροφορίες που λαμβάνει από τα διάφορα κέντρα στους τέσσερις παρεγκεφαλιδικούς πυρήνες, οι οποίοι αποστέλλουν

αντίστοιχα απαγωγές πληροφορίες στο θάλαμο, τον ερυθρό πυρήνα και τον δικτυωτό σχηματισμό (παρατίθ. από <https://www.amboss.com/us/knowledge/Cerebellum>, Νοέμβριος 2021).

Η κυτταροαρχιτεκτονική του παρεγκεφαλιδικού φλοιού είναι καθολικά ομοιογενής και ανεξάρτητη από ανατομικούς ή λειτουργικούς περιορισμούς, χαρακτηρίζεται δε από τρεις διακριτές κυτταρικές στιβάδες. Εσωτερικά βρίσκεται η κοκκώδης στιβάδα που αποικίζεται κατά κύριο λόγο από τα κοκκώδη κύτταρα, τον πολυπληθέστερο κυτταρικό εκπρόσωπο του ανθρώπινου ΚΝΣ. Εκεί εισέρχονται προσαγωγές πληροφορίες από τους γεφυρικούς πυρήνες, το νωτιαίο μυελό, τους αιθουσαίους πυρήνες και τον δικτυωτό σχηματισμό μέσω των βρυωδών ιών, της μίας εκ των δύο προσαγωγών οδών, και αποστέλλονται διεγερτικά σήματα στη στιβάδα των κυττάρων Purkinje (Ramnani et al., 2006). Ενδιάμεσα εντοπίζεται η στιβάδα των κυττάρων Purkinje, τα οποία αποτελούν τη βασική μονάδα επεξεργασίας του παρεγκεφαλιδικού φλοιού, και κέντρο των εξερχόμενων πληροφοριών. Τα κύτταρα Purkinje διακρίνονται από το δενδριτικό τους προφίλ. Οι δενδρίτες τους διακλαδώνονται περίτεχνα, με ορθογώνια διάταξη ως προς τις αναδιπλώσεις του παρεγκεφαλιδικού φλοιού. Φυσιολογικά εκλύουν δυναμικά ενεργείας σε υψηλές συχνότητες ακόμη και χωρίς συναπτικό ερέθισμα. Τα κύτταρα Purkinje παραλαμβάνουν πληροφορίες από τον αντίπλευρο ελαικό πυρήνα μέσω των αναρριχώμενων ιών, και από τα κοκκώδη κύτταρα μέσω των παράλληλων ιών, ενώ αποστέλλουν ανασταλτικά σήματα στους εν τω βάθει παρεγκεφαλιδικούς πυρήνες, ρυθμίζοντας έτσι το σύνολο των εξερχόμενων πληροφοριών της παρεγκεφαλίδας. Κάθε κύτταρο Purkinje λαμβάνει ερεθίσματα από περίπου 200.000 παράλληλες ίνες, ενώ αντιθέτως κάθε αναρριχώμενη ίνα δημιουργεί μια αποκλειστική σύνδεση με ένα μόνο κύτταρο Purkinje, μέσω πολλαπλών συνάψεων στις δενδριτικές απολήξεις του. Η πιο επιφανειακή στιβάδα, η μοριώδης στιβάδα, αποτελείται από τις επιπεδωμένες και εξαιρετικά περίτεχνες δενδριτικές απολήξεις των κυττάρων Purkinje, τις συνδέσεις τους στο οριζόντιο επίπεδο με τις παράλληλες ίνες, καθώς και δύο τύπους ανασταλτικών ενδονευρώνων, τα αστεροειδή και τα καλαθοειδή κύτταρα (Ramnani et al., 2006)



Εικόνα 1. Κυτταροαρχιτεκτονική της παρεγκεφαλίδας. (Ανατύπωση από: Cerminara, N., Lang, E., Sillitoe, R. *et al.* Redefining the cerebellar cortex as an assembly of non-uniform Purkinje cell microcircuits. *Nat Rev Neurosci* **16**, 79–93 (2015). <https://doi.org/10.1038/nrn3886>)

Η ιστολογική εξέταση του παρεγκεφαλιδικού φλοιού αποκαλύπτει μία στερεοτυπική εσωτερική μορφολογία, η οποία όμως έχει διαμερισματοποιηθεί σύμφωνα με ανοσοιστοχημικούς και φυσιολογικούς μηχανισμούς, σε επιμήκεις ζώνες. Η ζώνη αποτελεί μία στενή, επιμήκη περιοχή του παρεγκεφαλιδικού φλοιού στο οβελιαίο επίπεδο, στην οποία κύτταρα Purkinje λαμβάνουν μέσω των αναρριχόμενων ινών ερεθίσματα από συγκεκριμένες υποπεριοχές του κατώτερου πυρήνα της ελαίας, και αποστέλλουν σήματα σε συγκεκριμένες κυτταρικές ομάδες των εν τω βάθει παρεγκεφαλιδικών πυρήνων. Οι ζώνες τμηματοποιούνται περαιτέρω σε μικρότερες μονάδες που ονομάζονται μικροζώνες. Η κάθε μικροζώνη ορίζεται ως ένα σύνολο περίπου 1000 κυττάρων Purkinje με την ίδια σωματοτοπική αντιπροσώπευση, όπως προσδιορίζεται με βάση ένα πανομοιότυπο περιφερικό ερέθισμα. Οι δενδρίτες των κυττάρων Purkinje εκφύονται στην ίδια κατεύθυνση με τις μικροζώνες, με τις παράλληλες ίνες να τους διασχίζουν σε ορθογώνια διάταξη. Οι μικροζώνες δεν ορίζονται μόνο από τη σωματοτοπική αντιπροσώπευση των κυττάρων Purkinje, αλλά και από τις αναρριχόμενες ίνες και κατ' επέκταση τον κατώτερο ελαϊκό πυρήνα. Οι κλάδοι μιας αναρριχόμενης ίνας συνήθως ενεργοποιούν κύτταρα Purkinje που ανήκουν στην ίδια μικροζώνη, ενώ οι νευρώνες του ελαϊκού πυρήνα που καταλήγουν σε αυτές τις αναρριχόμενες ίνες επικοινωνούν με χασματικές συνδέσεις και ενεργοποιούνται σύγχρονα, πυροδοτώντας μια ενεργοποίηση τύπου σύνθετων αιχμών στα κύτταρα Purkinje. Από τη μεριά τους, τα κύτταρα Purkinje μιας μικροζώνης στέλνουν τους άξονές τους στην ίδια ομάδα κυττάρων των εν τω βάθει

παρεγκεφαλιδικών πυρήνων. Αυτό λοιπόν το σύμπλοκο της μικροζώνης με τον κατώτερο ελαικό πυρήνα και τους εν τω βάθει εγκεφαλιδικούς πυρήνες δημιουργεί τη λειτουργική μονάδα της παρεγκεφαλίδας. Μικροζώνες που λαμβάνουν πληροφορίες από τους ίδιους πυρήνες της ελαίας σχηματίζουν μικροσυμπλέγματα που ίσως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παράλληλη επεξεργασία και την απαρτίωση πληροφοριών από μια πληθώρα κέντρων (Ramnani et al., 2006). Υπάρχουν 10 λόβια στον παρεγκεφαλιδικό φλοιό (I- X) : τα λόβια I-V σχηματίζουν τον πρόσθιο λοβό, τα λόβια VI-IX τον οπίσθιο λοβό, και το λόβιο X τον κροκυδοοζώδη λοβό. Το λόβιο VII καταλαμβάνει το 48% του ανθρώπινου παρεγκεφαλιδικού φλοιού, και τμηματοποιείται περαιτέρω στις περιοχές crus I, crus II και VIIB. Μελέτες ανίχνευσης έχουν καταδείξει πως το λόβιο VII συνδέεται με περιοχές του βρεγματικού και προμετωπιαίου φλοιού, παρέχοντας ένα ανατομικό υπόστρωμα για την εμπλοκή της παρεγκεφαλίδας σε μη κινητικές λειτουργίες (Ramnani et al., 2006).

Παρεγκεφαλιδικά δεμάτια – Λειτουργικά κυκλώματα

Η στενή σχέση μεταξύ παρεγκεφαλίδας και εγκεφαλικού φλοιού αποκαλύφθηκε αρχικά από το φαινόμενο της ‘διασταυρούμενης παρεγκεφαλιδικής διάσχισης’, (crossed cerebellar diaschisis-CCD) που αφορά μια μείωση του μεταβολισμού και της αιματικής ροής σε ένα παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο, έπειτα από βλάβη στο αντίπλευρο εγκεφαλικό ημισφαίριο (D’ angelo et al., 2013).

Η χρήση νευροτρόπων ιών ως διανευρωνικών ανιχνευτών συνέβαλε στην ταυτοποίηση περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού που αποτελούν στόχο παρεγκεφαλιδικών σημάτων. Οι παραπάνω μελέτες ανέδειξαν πως οι προβολές προς τον πρωτοταγή κινητικό φλοιό (M1) προέρχονται κατά βάση από τον οδοντωτό πυρήνα. Η περιοχή του πυρήνα που αποστέλλει τις ανωτέρω συνδέσεις καταλαμβάνει το 30% του πυρήνα. Κατά τα λοιπά ο οδοντωτός πυρήνας περιέχει διακριτά κανάλια που προβάλλουν στον ραχιοπλάγιο και ενδιάμεσο προμετωπιαίο φλοιό (περιοχές 9M, 9L, 46D), το βρεγματικό φλοιό (7B), την πρόσθια, μέση και κοιλιοπλάγια ενδοβρεγματική περιοχή. Η περιοχή του πυρήνα που προβάλλει σε μη κινητικές περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού καταλαμβάνει ~ 40% του πυρήνα. (Bostan et al., 2013). Επιπρόσθετα, ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει πως ερεθισμός της παρεγκεφαλίδας, ιδιαίτερα σε τμήματα του οροφαίου πυρήνα και τις συσχετιζόμενες σκωληκικές περιοχές, πυροδοτεί ερεθίσματα σε περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος (Bostan et al., 2013) .

Οι προσαγωγές οδοί ασκούν διεγερτική δράση μέσω των βρυωδών και των αναρριχώμενων ινών και προέρχονται από τρία βασικά κέντρα: τον εγκεφαλικό φλοιό

- *Γεφυροπαρεγκεφαλιδικό δεμάτιο*
- *Ελαιοπαρεγκεφαλιδικό δεμάτιο*
- *Δικτυωτοπαρεγκεφαλιδικό δεμάτιο*

υπεύθυνες για τον κινητικό σχεδιασμό, την κινητική μάθηση και τις γνωστικές λειτουργίες,

το νωτιαίο μυελό

- *Πρόσθιο νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικό δεμάτιο*
- *Οπίσθιο νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικό δεμάτιο*
- *Σφηνοειδοπαρεγκεφαλιδικό δεμάτιο*

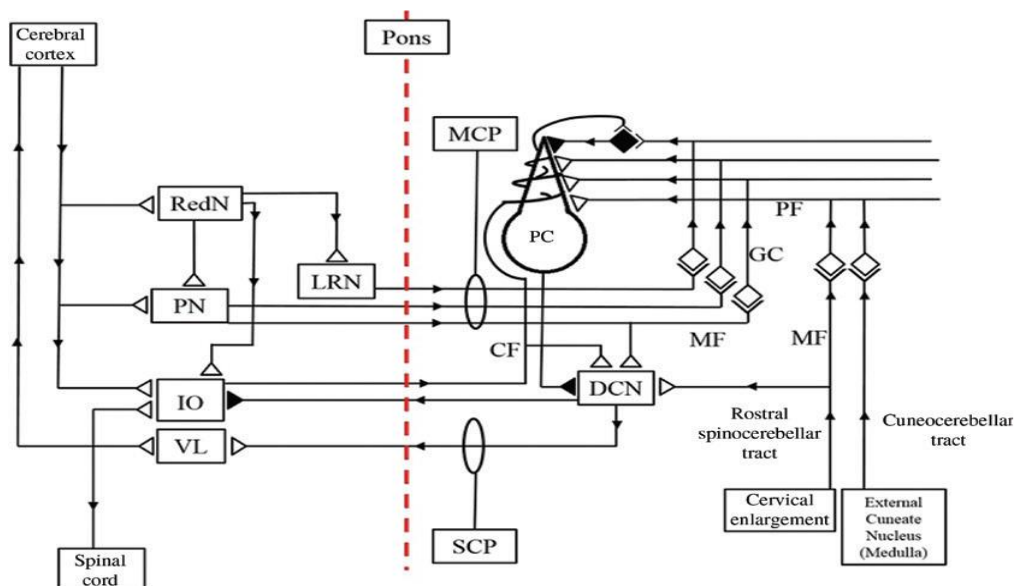
υπεύθυνες για την μετάδοση πληροφοριών που αφορούν την ιδιοδεκτικότητα του σύστοιχου ημιμορίου του σώματος,

και τους αιθουσαίους πυρήνες

- *Αιθουσαιοπαρεγκεφαλιδικό δεμάτιο*

Οι απαγωγές οδοί εκκινούν από τους τέσσερις εν τω βάθει παρεγκεφαλιδικούς πυρήνες

- *Τρες από τον οδοντωτό πυρήνα προς τους πυρήνες του θαλάμου και τον πρωτοταγή κινητικό φλοιό, υπεύθυνες για τον κινητικό συντονισμό*
- *Το ερυθρονωτιαίο δεμάτιο*
- *Το παρεγκεφαλιδοαιθουσαίο δεμάτιο, που τροφοδοτεί το αιθουσονωτιαίο δεμάτιο, υπεύθυνο για τη διατήρηση της ισορροπίας και τις σακκαδικές οφθαλμικές κινήσεις*
- *Το παρεγκεφαλιδικτυωτό δεμάτιο, που τροφοδοτεί το δικτυονωτιαίο δεμάτιο*



Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση του παρεγκεφαλιδικού δικτύου.

Οι ανασταλτικές συνάψεις απεικονίζονται με τα γεμάτα τρίγωνα, ενώ οι διεγερτικές συνάψεις με τα άδεια τρίγωνα. PC: κύτταρο Purkinje, CF: αναρριχώμενη ίνα, GC: κοκκώδες κύτταρο, MF: βρυώδης ίνα, PF: παράλληλες ίνες, DCN: εν τω βάθει εγκεφαλικός πυρήνας, VL: κοιλοπλάγιο θαλαμικός πυρήνας, IO: κάτω ελαία, PN: γεφυρικός πυρήνας, RedN: ερυθρός πυρήνας, CST: φλοιονωτιαίο δεμάτιο, LRN: πλάγιος δικτυωτός πυρήνας, MCP: μέσο παρεγκεφαλιδικό σκέλος, SCP: ανώτερο παρεγκεφαλιδικό σκέλος (Ανατύπωση από Israely, S., & Leisman, G. (2019). Can neuromodulation techniques optimally exploit cerebello-thalamo-cortical circuit properties to enhance motor learning post-stroke? *Reviews in the Neurosciences*)

Η παρεγκεφαλίδα συνδέεται με αισθητικές, κινητικές και συνειρμικές περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού μέσω πρόδρομων φλοιοπαρεγκεφαλιδικών κυκλωμάτων και ανάδρομων παρεγκεφαλιδοφλοιικών κυκλωμάτων. Οι παρεγκεφαλιδο-φλοιικές ίνες ανέρχονται μέσω των άνω παρεγκεφαλιδικών σκελών στον ραχιαίο και κοιλοπλάγιο πυρήνα του θαλάμου, ενώ οι φλοιο-παρεγκεφαλιδικές ίνες διέρχονται από τους γεφυρικούς πυρήνες και τα μέσα παρεγκεφαλιδικά σκέλη. Τα κάτω παρεγκεφαλιδικά σκέλη φέρουν κατά βάση προσαγωγά ερεθίσματα από την κάτω ελαία, το νωτιαίο μυελό και τους αιθουσαίους πυρήνες, καθώς και απαγωγά ερεθίσματα προς το νωτιαίο μυελό (Stoodley et al., 2012). Οι φλοιοπαρεγκεφαλιδικές ίνες προέρχονται από κύριες και συμπληρωματικές περιοχές του αισθητικού και κινητικού φλοιού, από ανώτερες συνειρμικές περιοχές του βρεγματικού φλοιού, την άνω κροταφική έλικα, την οπίσθια παραιπποκάμπεια περιοχή, συνειρμικές περιοχές του οπτικού φλοιού και ποικίλες περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού. Σε διάφορες μελέτες, η δραστηριότητα στο μεγαλύτερο μέρος του παρεγκεφαλιδικού φλοιού αντανακλά τη δραστηριότητα συνειρμικών περιοχών του μετωπιαίου και βρεγματικού φλοιού, μεταξύ άλλων υπεύθυνων για τον γνωστικό έλεγχο και το δίκτυο αυτόματης λειτουργίας (default mode network) (Stoodley et al., 2012).

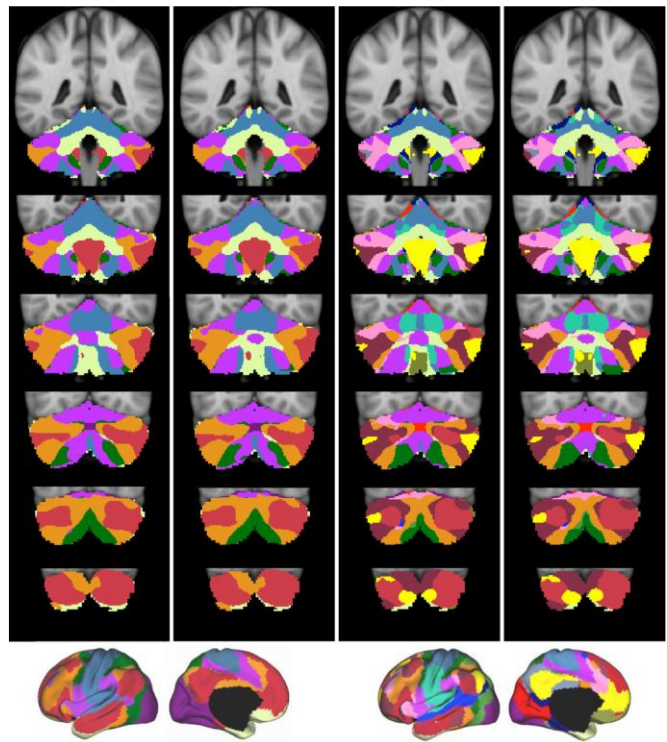
Η πρόσθια παρεγκεφαλίδα (λόβια I- IV, V , VI) και το λόβιο VIIIa σχηματίζουν ένα δίκτυο με τον πρωτοταγή κινητικό φλοιό, ενώ το οπίσθιο λόβιο Crus II συνδέεται με την περιοχή 46. Ένας αντίστοιχος τοπογραφικός διαχωρισμός εντοπίζεται και στον οδοντωτό πυρήνα.

Η οργάνωση των φλοιο-παρεγκεφαλιδικών δικτύων χαρακτηρίζεται από πολλαπλές κλειστές αλυσίδες. Το παραπάνω μοτίβο έχει επιβεβαιωθεί για τις φλοιικές περιοχές M1 και 46 κατά Broadmann, μέσω της χρήσης νευροτρόπων ιών με εμπροσθόδρομη και οπισθόδρομη μεταφορά. Φάνηκε πως τα λοβία IV-V, HVIIb και HVIII λαμβάνουν πληροφορίες από τον M1 και προβάλλουν σε αυτόν, ενώ το λόβιο VII λαμβάνει πληροφορίες από τον ραχιοπλάγιο προμετωπιαίο φλοιό και προβάλλει σε αυτόν (Stoodley et al., 2012).

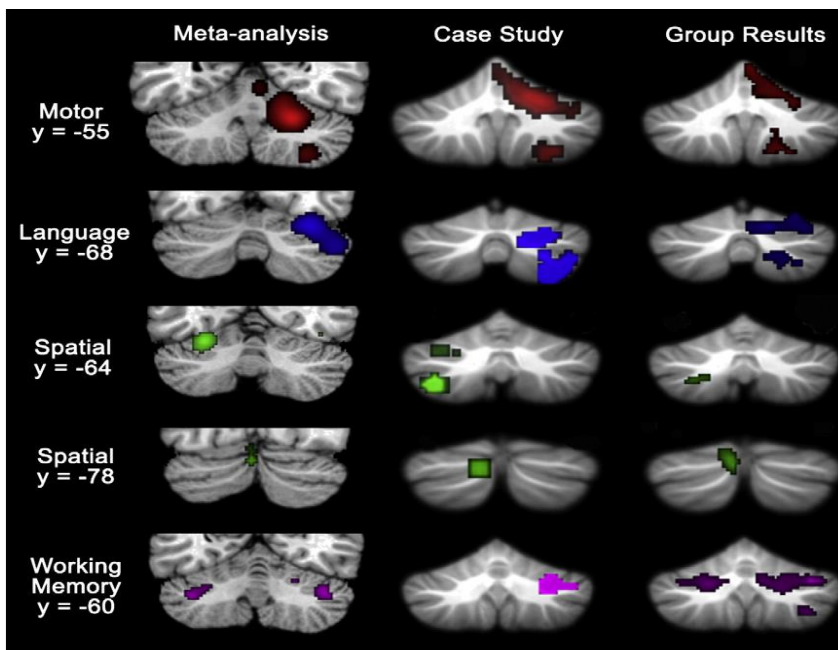
Στο πρόσθιο τμήμα της παρεγκεφαλίδας εντοπίζονται κατά βάσει συνδέσεις μεταξύ των ομότιμων λοβίων και το λόβιο VIIIb, περιοχές με κοινές φλοιικές κινητικές και προκινητικές προβολές. Το λόβιο VI αποτελεί μια ζώνη μετάβασης μεταξύ των πρόσθιων κινητικών κυκλωμάτων και των οπίσθιων κατά βάση συνειρμικών και γνωστικών κυκλωμάτων. Στην οπίσθια παρεγκεφαλίδα αντίστοιχα οι ενδοπαρεγκεφαλιδικές συνδέσεις αφορούν κυρίως τα οπίσθια λόβια ,με την εξαίρεση των λοβίων VIIIa και VIIIb που συσχετίζονται κυρίως με τα πρόσθια παρεγκεφαλιδικά λόβια, και έχουνε κινητική αντιπροσώπευση. Ακόμη, παρατηρείται μεγάλη συσχέτιση μεταξύ ενός ημισφαιρικού λόβιου και της αντίστοιχης σκωληκικής περιοχής .(Stoodley et al., 2012)

Τα παραπάνω δεδομένα υποστηρίζονται από μελέτες λειτουργικής MRI που καταδεικνύουν πως το πρόσθιο τμήμα της παρεγκεφαλίδας είναι υπεύθυνο για κινητικές δοκιμασίες, ενώ το οπίσθιο τμήμα αναλαμβάνει γνωστικές λειτουργίες όπως η μνήμη εργασίας και η γλώσσα. Τα διάφορα ευρήματα συμπυκνώνονται στο σχηματισμό τουλάχιστον δύο ολοκληρωμένων σωματοτοπικών χαρτογραφήσεων του εγκεφαλικού φλοιού εντός της παρεγκεφαλίδας, με δύο διακριτά δίκτυα αντιπροσώπευσης για τα άκρα και το πρόσωπο. Ο πρωταρχικός χάρτης αφορά μία ανεστραμμένη κινητική αναπαράσταση στον πρόσθιο λοβό που συνδέεται λειτουργικά με τον M1, ενώ μεταβαίνει οπισθίως σε διαδοχικές αναπαραστάσεις προκινητικών και συνειρμικών δικτύων. Η τοπογραφική διάταξη αναστρέφεται πλησίον του Crus I/II, σχηματίζοντας ένα ανεστραμμένο είδωλο της αρχικής αναπαράστασης στον οπίσθιο λοβό, που συνδέεται λειτουργικά με γειτονικές περιοχές του M1. Στην πιο οπίσθια ζώνη, πλησίον του λοβίου IX, λαμβάνει χώρα η τελική αναστροφή, με τον πιθανό σχηματισμό ενός τρίτου χάρτη που αφορά εγκεφαλικές περιοχές γνωστικής επεξεργασίας. (Buckner et al., 2011). Διαφαίνεται πως η πρώτη αντιπροσώπευση είναι υπεύθυνη για τον κινητικό έλεγχο, ενώ η δεύτερη κινητική αντιπροσώπευση αφορά λιγότερο τον κινητικό έλεγχο και περισσότερο τον κινητικό σχεδιασμό.

Εικόνα 3. Αξιοπιστία της χαρτογράφησης της ανθρώπινης παρεγκεφαλίδας βάσει της λειτουργικής συνδεσιμότητας. Κάθε voxel εντός της παρεγκεφαλίδας έχει χρωματιστεί σύμφωνα με τη μέγιστη λειτουργική συσχέτιση που παρουσιάζει με ένα εγκεφαλικό δίκτυο στο κλινικό δείγμα ανίχνευσης (n= 500) και έχει αναπαραχθεί στο λοιπό κλινικό δείγμα (n = 500). Οι δύο αριστερές στήλες απεικονίζουν την τμηματοποίηση βάσει των 7 εγκεφαλικών δικτύων που παρουσιάζονται κάτω αριστερά (από Yeo et al., 2011). Για παράδειγμα, οι γαλάζιες περιοχές της παρεγκεφαλίδας περιλαμβάνουν εκείνα τα voxel που φέρουν την πιο ισχυρή συσχέτιση με το γαλάζιο εγκεφαλικό δίκτυο (σωματοαισθητικός και κινητικός φλοιός) σε σχέση με όλα τα υπόλοιπα. Οι δύο δεξιές στήλες απεικονίζουν την τμηματοποίηση βάσει των 17 εγκεφαλικών δικτύων που παρουσιάζονται κάτω δεξιά (από Yeo et al., 2011). Σημειώνεται πως οι χάρτες των δύο κλινικών δειγμάτων φέρουν αρκετές ομοιότητες. (Ανατύπωση από: Buckner, R. L., Krienen, F. M., Castellanos, A., Diaz, J. C., & Thomas Yeo, B. T. (2011). The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, 106, 2322–2345. <https://doi.org/10.1152/jn.00339.2011>)



Εικόνα 4. Συγκεντρωτικά στοιχεία της παρεγκεφαλιδικής τοπογραφίας από μία μεταανάλυση δημοσιευμένων δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης (Stoodley and Schmahmann et al., 2009), μία μελέτη περίπτωσης ασθενούς (Stoodley et al., 2010), και την παρούσα μελέτη. Στις στεφανιαίες τομές αναδεικνύεται σταθερά ενεργοποίηση συμπλεγμάτων κατά τη διάρκεια κινητικών (κόκκινο, κίνηση δακτύλου δεξιού άνω άκρου), γλωσσικών (μπλε), χωρικών (πράσινο) δοκιμασιών και δοκιμασιών μνήμης εργασίας (μωβ) (Ανατύπωση από: Stoodley, C. J., Valera, E. M., & Schmahmann, J. D. (2012). Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: An fMRI study. *NeuroImage*, 59(2), 1560–1570. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.065>)



Κλινικά σύνδρομα

Κινητικά, η παρεγκεφαλίδα τροποποιεί τις κινητικές εντολές προκειμένου να γίνει προσαρμογή στις διάφορες αλλαγές ενσωματώνοντας ιδιοδεκτικές, σωματοαισθητικές, οπτικές και αιθουσαίες πληροφορίες, συντονίζει τη χρονική διαδοχή και ισχύ των διάφορων μυικών ομάδων ώστε να επιτευχθεί η ομαλότητα των κινήσεων, και αναβαθμίζει τα κινητικά προγράμματα (Billeri et al., 2021). Στην κλινική πράξη τυπικά βλάβη της παρεγκεφαλίδας έχει συσχετιστεί με την κινητική εκδήλωση της *αταξίας*, που συνίσταται στην έλλειψη συντονισμού των διαφόρων μυικών ομάδων. Το σύνδρομο της *παρεγκεφαλιδικής αταξίας* εκφράζεται μέσω διάφορων ελλειμάτων όπως η ασυνέργια, η δυσμετρία και η δυσδιαδοχοκινησία. Αδρά μπορούμε να ξεχωρίσουμε τα εξής συμπτώματα:

- Διαταραχή της ισορροπίας και του ελέγχου των οφθαλμικών κινήσεων λόγω βλάβης στην αιθουσαίοπαρεγκεφαλίδα
- Αστάθεια βάδισης λόγω διαταραχής της νωτιαίοπαρεγκεφαλίδας
- Δυσχέρεια στην κινητική εκτέλεση λόγω διαταραχής στην εγκεφαλοπαρεγκεφαλίδα (τρόμος τελικού σκοπού, δυσαρθρία- κολλώδης ομιλία) (D'angelo et al., 2013)

Μέσω παρατήρησης ασθενών, απεικονιστικών και κλινικών μελετών, προέκυψε πως εστιακή βλάβη στην παρεγκεφαλίδα μπορεί εκτός από τις ανωτέρω κινητικές διαταραχές, να προκαλέσει ελλείματα και σε γνωστικούς ή συνειρμικούς τομείς (cerebellar cognitive affective syndrome-CCAS).

Στην περίπτωση αυτή παρατηρούνται ελλείματα

- στην εκτελεστική λειτουργία (σχεδιασμός, αφηρημένη σκέψη, γλωσσική ευχέρεια, μνήμη εργασίας),
- στη γλωσσική επεξεργασία (δυσπροσωδία, αγραμματισμός, ανομία),
- στον προσανατολισμό (οπτικο-χωρική αποδιοργάνωση, διαταραχή οπτικο-χωρικής μνήμης),
- και στη ρύθμιση του συναισθήματος (άρση αναστολών, στερεοτυπική συμπεριφορά, απουσία εμπάθειας) (Hoche et al., 2018)

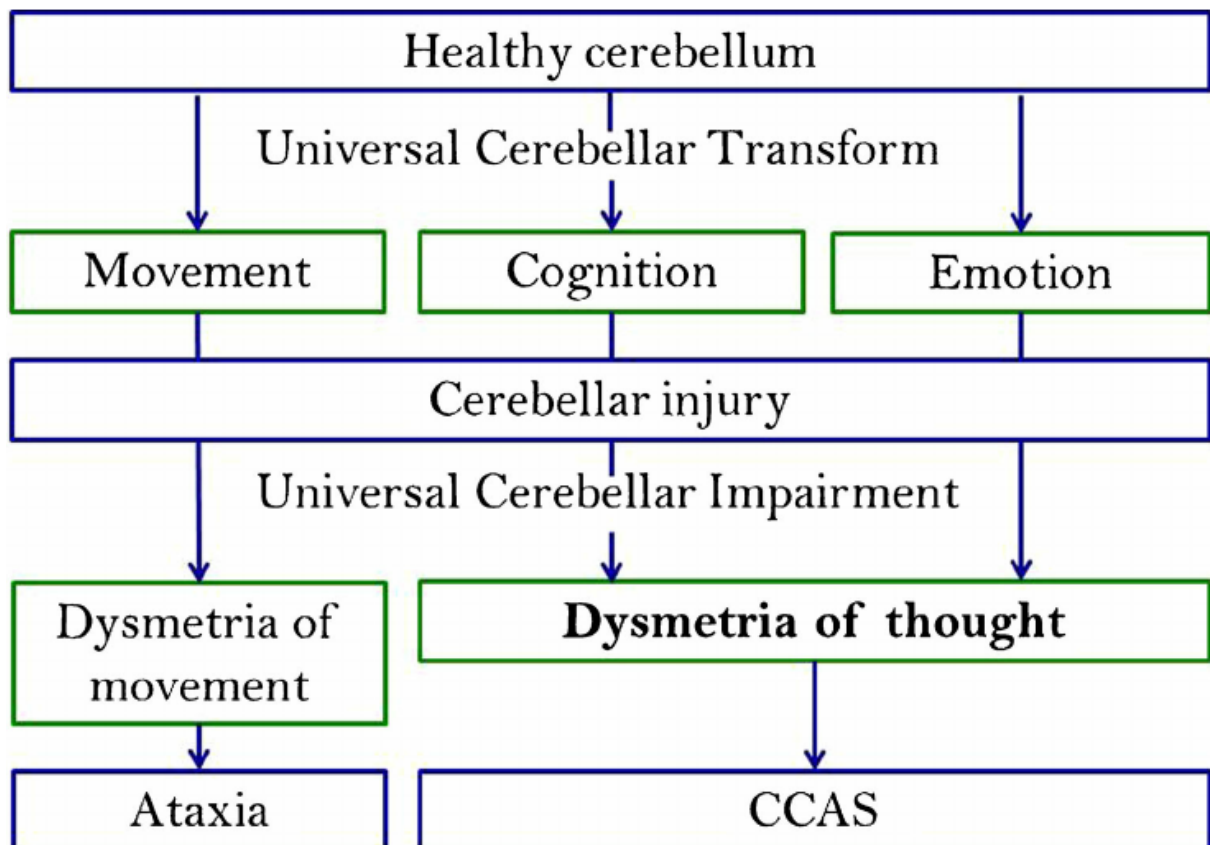
Η κατοχύρωση του παραπάνω συνδρόμου υποστηρίζεται από την ανίχνευση διαταραχής των παρεγκεφαλιδικών κυκλωμάτων σε μια πληθώρα ψυχιατρικών διαταραχών όπως η σχιζοφρένεια, η διπολική διαταραχή, η κατάθλιψη, αλλά και σε οντότητες όπως η αναπτυξιακή δυσλεξία και το σύνδρομο Down.

Ο συνδυασμός των ανωτέρω συμπτωμάτων δεν αφορά κατ' αποκλειστικότητα βλάβη της παρεγκεφαλίδας, αλλά παραπέμπει επίσης σε βλάβη άλλων συνειρμικών περιοχών του φλοιού (προμετωπιαίος λοβός, μεταιχμιακό σύστημα). Είναι λοιπόν εύλογο να θεωρηθεί ότι η εκδήλωση του συνδρόμου αφορά βλάβη στο κύκλωμα φλοιού- θαλάμου- παρεγκεφαλίδας. (D' Angelo et al., 2013)

Ανατομικά, βλάβη στον οπίσθιο λοβό σχετίζεται με γνωστικά ελλείματα, ενώ βλάβη στον σκώληκα παρατηρείται σε ασθενείς με διαταραχές του συναισθήματος. Ο πρόσθιος λοβός είναι περισσότερο επιφορτισμένος με τον κινητικό τομέα, γι' αυτό και βλάβη στην περιοχή προκαλεί κινητική αταξία.

Τα παραπάνω δεδομένα οδήγησαν στην ανάπτυξη δύο θεωριών που προτείνουν ένα ενοποιημένο μοντέλο λειτουργίας της παρεγκεφαλίδας. Η πρώτη είναι η *θεωρία της καθολικής παρεγκεφαλιδικής μετατροπής* (universal cerebellar transform- UCT), σύμφωνα με την οποία η ρύθμιση από την παρεγκεφαλίδα της κίνησης, καθώς και γνωστικών και συναισθηματικών λειτουργιών, βασίζεται σε ένα κοινό νευρολογικό υπόστρωμα, και η δεύτερη, η *θεωρία της δυσμετρίας της σκέψης*, υποστηρίζει πως η παρεγκεφαλιδική βλάβη και τα απορρέοντα συμπτώματα είναι αποτέλεσμα μίας συγκεκριμένης νευρολογικής δυσλειτουργίας (Guell et al., 2018).

Σύμφωνα με τη θεωρία του UCT, υπάρχει ένας συγκεκριμένος νευρολογικός μηχανισμός που προκύπτει από την ομοιόμορφη παρεγκεφαλιδική ανατομία, ο οποίος επιστρατεύεται σε διαφορετικούς διαύλους επεξεργασίας της πληροφορίας, οι οποίοι με τη σειρά τους σχηματίζονται από ανατομικά διακριτές συνδέσεις μεταξύ της παρεγκεφαλίδας και του εγκεφάλου. Μέσω λοιπόν της UCT, διαφορετικές λειτουργίες (κινητικές, γνωστικές) επιτελούνται μέσω ενός κοινού μηχανισμού. Διαφορετικές υποθέσεις έχουν προταθεί όσον αφορά αυτό το μηχανισμό, τόσο για τις κινητικές όσο και για της μη κινητικές λειτουργίες, και περιλαμβάνουν το ρόλο της παρεγκεφαλίδας στην *πρόβλεψη*, την *χρονολογική διαδοχή*, την *προσαρμογή βασιζόμενη σε λάθος*, και την *κατασκευή εσωτερικών μοντέλων συμπεριφοράς*. Οι παραπάνω υποθέσεις προκύπτουν από παρατηρήσεις σε πολλαπλά επίπεδα, μεταξύ άλλων την κυτταροαρχιτεκτονική και κυτταρική φυσιολογία, τη νευροαπεικόνιση, υπολογιστικά μοντέλα, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, τον διακρανιακό μαγνητικό συντονισμό, καθώς και νευροψυχολογικές μελέτες. (Guell et al., 2018)



Εικόνα 5. Θεωρία καθολικής παρεγκεφαλιδικής μετατροπής. (Ανατύπωση από Guell, X., Gabrieli, J. D. E., & Schmahmann, J. D. (2018). Embodied cognition and the cerebellum: Perspectives from the Dysmetria of Thought and the Universal Cerebellar Transform theories. *Cortex*, 100, 140–148. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.07.005>)

Ρόλος της παρεγκεφαλίδας στον κινητικό έλεγχο και την κινητική μάθηση

Από πολύ νωρίς η έρευνα γύρω από τον κινητικό έλεγχο επεσήμαινε τη σημασία της δημιουργίας προβλέψεων. Η παρεγκεφαλίδα αποτελεί ένα καίριο κομμάτι του συστήματος κινητικού ελέγχου, με ρόλο στην πρόβλεψη της επικείμενης κινητικής συμπεριφοράς και την επεξεργασία των προβλεπτικών λαθών (prediction errors), μέσω του σχηματισμού εσωτερικών αναπαραστάσεων διεργασιών που επιτρέπουν την ομαλή εκτέλεση των κινητικών δεξιοτήτων. Η αναμενόμενη αύξηση στη δύναμη σύλληψης ενός αντικειμένου όταν ένα προβλέψιμο φορτίο προστίθεται στο άκρο, αποτελεί παράδειγμα της δημιουργίας προβλέψεων σχετικά με την κίνηση των άκρων αλλά και τις σχετικές δυνάμεις που εφαρμόζονται. Αυτή η προσαρμογή στις αλλαγές αποτελεί αδιαμφισβήτητη απόδειξη πως ο εγκέφαλος μαθαίνει να αναμένει τις συνέπειες των κινητικών εντολών που μεταφέρει. (Pora et al., 2019)

Τα εσωτερικά μοντέλα αποτελούν νευρωνικές αναπαραστάσεις στοιχείων του κινητικού συστήματος, ή του εξωτερικού περιβάλλοντος που υπόκειται στον έλεγχο, και προσφέρουν ένα ευρέως αποδεκτό υπολογιστικό πλαίσιο για τις απαιτήσεις του κινητικού ελέγχου. Μέσω της μάθησης κωδικοποιούν και βελτιώνουν τη σχέση μεταξύ κινητικών εντολών και των συνεπειών τους (Kawato et al., 1999, Ramnani et al. 2006). Υπάρχουν διάφορα δεδομένα που υποστηρίζουν πως τα ανωτέρω μοντέλα κινητικού ελέγχου αποκτώνται και διατηρούνται στην παρεγκεφαλίδα. Τα κινητικά ελλείματα σε ασθενείς με παρεγκεφαλιδική βλάβη είναι συμβατά με διαταραχή των προοπτικών μοντέλων, όπως η αδυναμία τροποποίησης του στόχου κίνησης του άκρου όταν εφαρμόζεται επιπλέον δύναμη ή υπάρχουν οπτικοκινητικές περιστροφές (Pora et al., 2019).

Η κινητική μάθηση αποτελεί το σύνολο των διεργασιών που σχετίζονται με την πρακτική ή την εμπειρία, και που οδηγούν σε μια σχετικά μόνιμη αλλαγή στις κινητικές δεξιότητες (Kumari et al., 2019, Schmidt et al., 2011). Είναι θεμελιώδης για την απόκτηση νέων κινητικών δεξιοτήτων, την ανταπόκριση σε δυναμικές περιβαλλοντικές συνθήκες, αλλά και την ανάκτηση χαμένων κινητικών δεξιοτήτων μετά από τραυματισμό (Kumari et al., 2019, Kitago et al., 2013). Ιστορικά, η κινητική μάθηση θεωρείτο πως ανήκει στις κατηγορίες μη συνειδητής μάθησης, και πως βασίζεται στον εκσυγχρονισμό ενός προοπτικού εσωτερικού μοντέλου (forward internal model). Παρ' όλ' αυτά, κατά τη διάρκεια της κινητικής προσαρμογής υπάρχουν τόσο μη συνειδητές όσο και συνειδητές παράμετροι που ασκούν επίδραση στα παρεγκεφαλιδικά προοπτικά μοντέλα. Σε μία νεότερη σειρά μελετών που αφορά την προσαρμογή στην οπτικοκινητική περιστροφή, ζητούνταν από τους συμμετέχοντες να αναφέρουν τον επιδιωκόμενο στόχο της κίνησης του άκρου πριν την οποιαδήποτε κίνηση, και χωρίς γνώση για την οποιαδήποτε μεταβολή του κέρσορα (Taylor et al., 2014, Bond and Taylor, 2015, Pora et al., 2019). Η διαφορά μεταξύ του δηλούμενου στόχου και της τελικής κατεύθυνσης θεωρήθηκε μέτρο της μη συνειδητής προσαρμογής, καθώς οι συμμετέχοντες προσπαθούσαν να φτάσουν τον κινούμενο στόχο. Σε αυτές τις συνθήκες αναδύεται μία συνειδητή στρατηγική που αντενεργεί στην επιβαλλόμενη περιστροφή, και συνεισφέρει παράλληλα με την μη συνειδητή προσαρμογή στην κινητική μάθηση. Η μη συνειδητή προσαρμογή είναι μία αργή διαδικασία που ωθείται από αισθητικά προβλεπτικά λάθη (sensory prediction errors), ενώ η συνειδητή μάθηση είναι ταχεία, ωθείται από επιτελεστικά λάθη, ανταποκρίνεται στην αλλαγή των ζητούμενων της δοκιμασίας και αφορά τον εγκεφαλικό φλοιό. Η μη συνειδητή διαδικασία θεωρείται πως αντανακλά τον εκσυγχρονισμό ενός παρεγκεφαλιδικού προοπτικού μοντέλου, ενώ η συνειδητή στρατηγική θεωρείται πως βρίσκεται υπό τον έλεγχο του μετωπιαίου φλοιού. Καθώς διερευνάται η συμμετοχή συνειδητών και μη συνειδητών διεργασιών στην κινητική προσαρμογή, γεννάται το ερώτημα αν υπάρχει αντιπροσώπευση και των δύο διαδικασιών στους παρεγκεφαλιδικούς νευρώνες (Pora et al., 2019).

Σύμφωνα με την θεωρία της κινητικής μάθησης (Ito et al., 1982), η παρεγκεφαλίδα λειτουργεί ως μία μηχανή *επιτηρούμενης μάθησης* (supervised learning). Αυτό σημαίνει πως *μαθαίνει* να βελτιστοποιεί την απόδοση ελαχιστοποιώντας τα λάθη. Στη *μάθηση βασιζόμενη σε λάθη*, η διαφορά μεταξύ των προβλεπόμενων αισθητικών συνεπειών μιας κινητικής εντολής και του πραγματικού αισθητικού feedback αξιοποιούνται για να προσαρμόσουν την κινητική απόδοση. (Kumari et al., 2019)

Αυτό έχει αποδειχθεί πως επιτυγχάνεται μέσω δύο τύπων εσωτερικών μοντέλων που επιτελούν τον κινητικό έλεγχο, του *ανάστροφου* (inverse model), και του *προοπτικού* μοντέλου (forward model). Το προοπτικό μοντέλο χρησιμοποιεί την παραγόμενη αισθητική πληροφορία μιας κινητικής ενέργειας, προκειμένου να προβλέψει το αποτέλεσμα της κίνησης, ενώ το ανάστροφο μοντέλο στοιχειοθετεί την κινητική εντολή που απαιτείται για να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα. Για να επιτύχει την πρόβλεψη, το προοπτικό μοντέλο χρειάζεται δύο πληροφορίες: 1) ένα απαγωγό αντίγραφο της κινητικής εντολής, και 2) ένα προσαγωγό αισθητικό ερέθισμα που περιγράφει την παρούσα κινητική κατάσταση. Οι αισθητικές πληροφορίες εισέρχονται μέσω του σφηνοειδούς και του οπίσθιου νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικού δεματίου (Ishikawa et al., 2016). Το αντίγραφο της κινητικής εντολής από τον M1 προέρχεται από κλάδους του φλοιονωτιαίου δεματίου που καταλήγουν στο εγκεφαλικό στέλεχος και συγκεκριμένα στον γεφυρικό πυρήνα (Pontine nucleus) και τον πλάγιο δικτυωτό πυρήνα (Lateral Reticular Nucleus). Και τα δύο είδη πληροφοριών που απαιτούνται για την λειτουργία του προοπτικού μοντέλου διακινούνται μέσω των βρυωδών ιών και των σημάτων που αποστέλλουν στα κύτταρα Purkinje μέσω των κοκκωδών κυττάρων (παράλληλες ίνες), που σχηματίζουν ποικίλους συνδυασμούς στην απαρτίωση αυτών των πληροφοριών, κατά τρόπο αντίστοιχο με την μορφολογική-τοπογραφική οργάνωση της παρεγκεφαλίδας. Η επιλογή των κατάλληλων συνδυασμών, που ευνοεί και την λειτουργική εξειδίκευση της παρεγκεφαλίδας, θεωρείται πως βαραίνει τις αναρριχώμενες ίνες, οι οποίες αναλαμβάνουν το ρόλο της *σήμανσης λάθους*, προκειμένου το προοπτικό μοντέλο να παραμένει ενημερωμένο και να επιτυγχάνεται η κινητική μάθηση (Ishikawa et al., 2016). Και το ίδιο το παρεγκεφαλιδικό προοπτικό μοντέλο ωστόσο επηρεάζει τον κινητικό έλεγχο, καθώς αφενός πληροφορίες από τις κινητικές περιοχές της παρεγκεφαλίδας αποστέλλονται στον εγκεφαλικό φλοιό μέσω του θαλάμου, πιθανόν ασκώντας δράση σε υψηλότερο επίπεδο στις ίδιες τις κινητικές εντολές, και αφετέρου μέσω του ερυθρονωτιαίου δεματίου ασκείται δράση σε κατώτερο επίπεδο, σε νωτιαίους μηχανισμούς που επηρεάζουν τον κινητικό έλεγχο. (Ramnani et al, 2006)

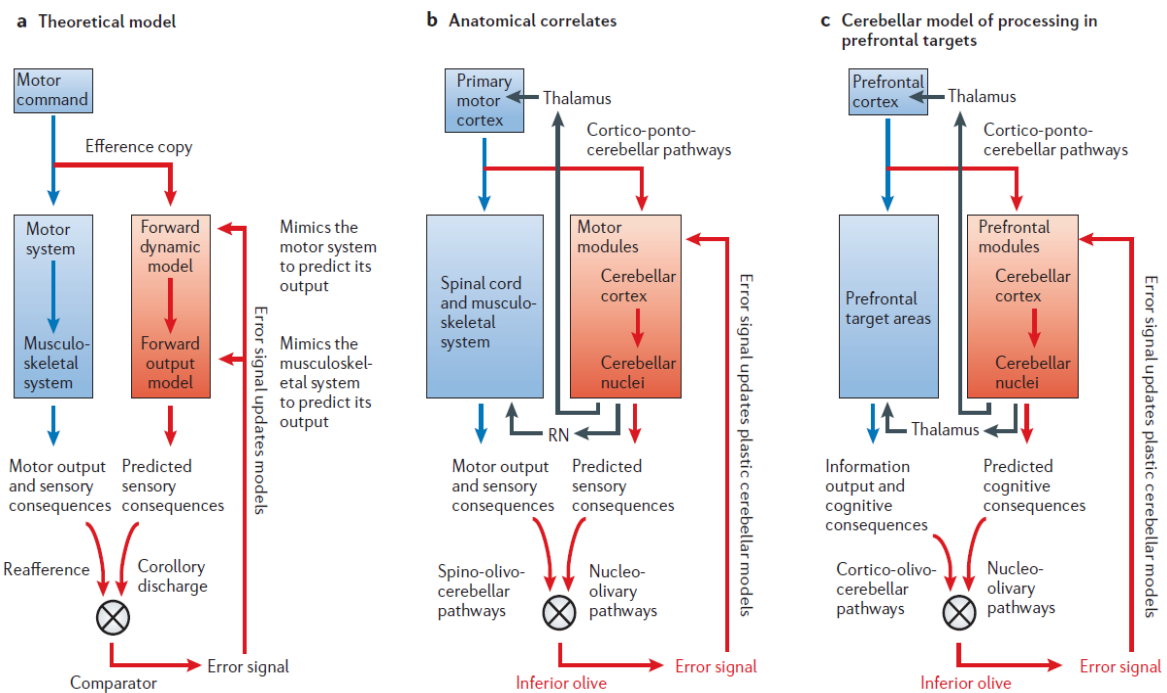
Κάθε κύτταρο Purkinje νευρώνεται από μία συγκεκριμένη αναρριχώμενη ίνα, που παρά τον πολύ χαμηλό ρυθμό εκφόρτισης που παρουσιάζει (1-2 Hz), έχει εξαιρετικά ισχυρή συναπτική ισχύ. Ως εκ τούτου, οι αιχμές των αναρριχώμενων ιών μετατρέπονται σε σύνθετες αιχμές κατά τη σύναψη με τα κύτταρα Purkinje, υπεύθυνες για την δημιουργία συναπτικής *πλαστικότητας* τόσο

στα κύτταρα Purkinje, όσο και στους ενδονευρώνες της μοριακής στιβάδας. Η ενίσχυση των σύνθετων αιχμών προκαλεί μακροπρόθεσμη καταστολή (LTD) των συνάψεων μεταξύ κυττάρων Purkinje και παράλληλων ιών, ένα είδος πλαστικότητας που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ευαισθησία στο γλουταμικό οξύ, ενώ αντίθετα η καταστολή των σύνθετων αιχμών (ανεξάρτητη εκφόρτιση των κυττάρων Purkinje), προκαλεί μακροπρόθεσμη ενίσχυση (LTP) των συνάψεων μεταξύ κυττάρων Purkinje και παράλληλων ιών.

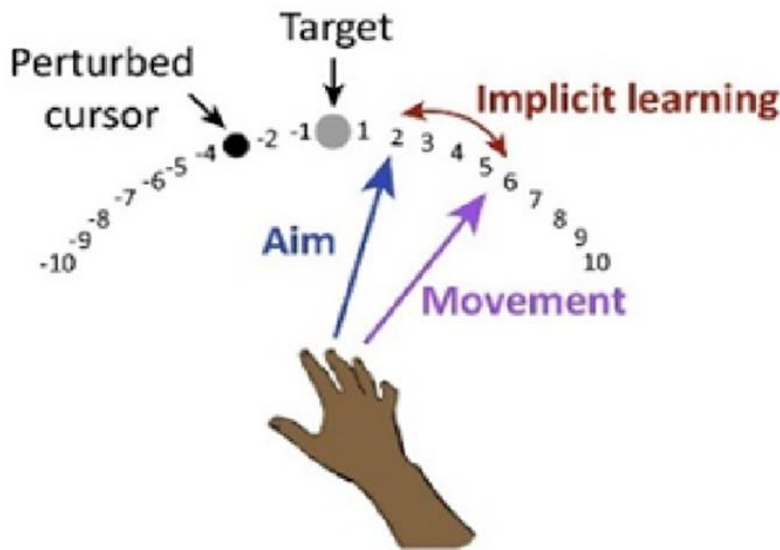
Εφόσον τα κύτταρα Purkinje αποστέλλουν ανασταλτικές συνάψεις στον οδοντωτό πυρήνα, η μακροπρόθεσμη καταστολή (LTD) των κυττάρων Purkinje σχετίζεται με ενίσχυση της παρεγκεφαλιδικής σήμανσης στον εγκεφαλικό φλοιό. Έχει προταθεί πως όταν συναντάται ένα λάθος ο κατώτερος πυρήνας της ελαίας ενεργοποιεί τις αναρριχώμενες ίνες προκειμένου να επέλθει μακροπρόθεσμη καταστολή μεταξύ κυττάρων Purkinje-παράλληλων ιών, και ως εκ τούτου ενίσχυση της ενεργοποίησης του οδοντωτού πυρήνα. (Ishikawa et al., 2016)

Συνεπώς, η κινητική μάθηση επιτυγχάνεται μέσω των κυττάρων Purkinje, και τις δύο τάξεις των εισερχόμενων ερεθισμάτων που δέχονται. Συγκεκριμένα, τα κύτταρα Purkinje ‘ζυγίζουν’ τις εισερχόμενες πληροφορίες από τα κοκκώδη κύτταρα, προκειμένου να ελαχιστοποιήσουν τα σήματα ‘λάθους’ που αποστέλλονται από τις αναρριχώμενες ίνες, αξιοποιώντας τον μηχανισμό της πλαστικότητας. (Schweighofer et al., 2013)

Σύντομη καταστολή της δραστηριότητας των κυττάρων Purkinje έχει φανεί πως τροποποιεί το εύρος, την ταχύτητα και την χρονική οριοθέτηση συγκεκριμένων κινήσεων. Επιπλέον, ευρήματα υποστηρίζουν πως η μάθηση στην παρεγκεφαλίδα μπορεί να προβλεφθεί από το χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ των αιχμών των κυττάρων Purkinje, με μικρότερο χρόνο να σχετίζεται με LTD και καλύτερη μάθηση. (Fernandez et al., 2018)



Εικόνα 6. Θεωρητική και νευρική οργάνωση των προοπτικών μοντέλων. α) Θεωρητική οργάνωση των διαύλων επεξεργασίας πληροφορίας που αξιοποιούν τα προοπτικά μοντέλα για τον κινητικό έλεγχο. Οι κινητικές εντολές που κατευθύνονται σε συστήματα ελέγχου της κίνησης αντιγράφονται σε προοπτικά μοντέλα που μιμούνται τις σχέσεις εισόδου και εξόδου της πληροφορίας που παρουσιάζουν τα ανατάρω συστήματα (γαλάζιο: άμεση διαδρομή, κόκκινο: έμμεση διαδρομή). **β)** Ανατομικές συνιστώσες της θεωρητικής οργάνωσης. Σημειώνεται πως το ανατομικό μοντέλο περιλαμβάνει πρόσθετα στοιχεία που ασκούν έλεγχο στα συστήματα κινητικού ελέγχου (για παράδειγμα, τροποποιώντας τα ερυθρονωτιαία κυκλώματα- RN). **γ)** Ανάλογο ανατομικό μοντέλο που αφορά προμετωπιαίες συνδέσεις. Η οργάνωση είναι ίδια με το σχήμα **β**. Πληροφορίες που αναδύονται στον προμετωπιαίο φλοιό αντιγράφονται στην παρεγκεφαλίδα κατά τον ίδιο τρόπο που οι κινητικές εντολές αντιγράφονται από τον πρωτοταγή κινητικό φλοιό στο νωτιαίο μυελό. Σ' αυτό το σχήμα, τα παρεγκεφαλιδικά προοπτικά μοντέλα μιμούνται τις σχέσεις των προμετωπιαίων στόχων (σημειώνεται πως στόχος ενός προμετωπιαίου νευρώνα μπορεί να είναι τόσο κάποιος άλλος προμετωπιαίος νευρώνας, όσο και κάποιος νευρώνας εκτός του προμετωπιαίου φλοιού). Τα προοπτικά μοντέλα μπορεί λοιπόν να είναι ικανά να μιμηθούν τις διεργασίες επεξεργασίας που είναι εγγενείς στον προμετωπιαίο φλοιό. (Ανατύπωση από Ramnani, N. (2006). The primate cortico-cerebellar system: Anatomy and function. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 7, Issue 7, pp. 511–522), όπως τροποποιήθηκε από REF.77 (1996) Elsevier Science)



Εικόνα 7. Καταγράφοντας τη στρατηγική χρήσης του άκρου κατά τη διάρκεια της προσαρμογής σε μια δοκιμασία οπτικοκινητικής περιστροφής. Πριν την κίνηση, οι συμμετέχοντες δηλώνουν ρητά το στόχο. Το μέγεθος της μη συνειδητής μάθησης ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ της γωνίας στόχευσης και της γωνίας τελικής κατεύθυνσης. (Ανατύπωση από: Laurentiu S. Popa and Timothy J. Ebner*, Department of Neuroscience, University of Minnesota, Minneapolis, MN, United States, *frontiers in Cellular Neuroscience*, 2019)

Ήδη από τη δεκαετία του 1990, ο Ugawa και άλλοι ερευνητές έδειξαν πως ο ερεθισμός της παρεγκεφαλίδας με την απευθείας εφαρμογή ηλεκτρικού ρεύματος ή με μαγνητικό ερεθισμό, προκαλεί αλλαγές στο εύρος των προκλητών κινητικών δυναμικών (MEPs) του πρωτοταγούς κινητικού φλοιού (M1) (Grimaldi et al., 2016). Σύμφωνα με τα παραπάνω πειράματα, η εφαρμογή ενός παλμού TMS έντασης χαμηλότερης από τον ουδό διέγερσης (conditioning stimulus) στην παρεγκεφαλίδα, 5 με 7 ms πριν την εφαρμογή ενός παλμού στον M1, μείωσε το εύρος των MEP's συγκριτικά με την εφαρμογή ενός μεμονωμένου παλμού στον M1. Αυτό αποδόθηκε στην ενεργοποίηση των κυττάρων Purkinje με τον υποουδικό παλμό και αναστολή του οδοντωτού πυρήνα – ο οποίος φέρει διεγερτικές συνδέσεις στον M1 μέσω του θαλάμου. Λόγω της ανασταλτικής φύσης του ερεθίσματος της παρεγκεφαλίδας επί του M1, η παραπάνω δράση ονομάστηκε παρεγκεφαλιδική αναστολή (CBI), και αποτελεί έναν νευροφυσιολογικό βιοδείκτη μέτρησης της συνδεσιμότητας μεταξύ παρεγκεφαλίδας και κινητικού φλοιού (Grimaldi et al., 2016). Η εμπλοκή της παρεγκεφαλίδας στη μάθηση μιας νέας κινητικής πράξης αλλάζει στην πορεία της μάθησης, καθώς η παρεγκεφαλιδική διέγερση, μετρούμενη με το βαθμό της CBI, μειώνεται όσο εξελίσσεται η μάθηση.

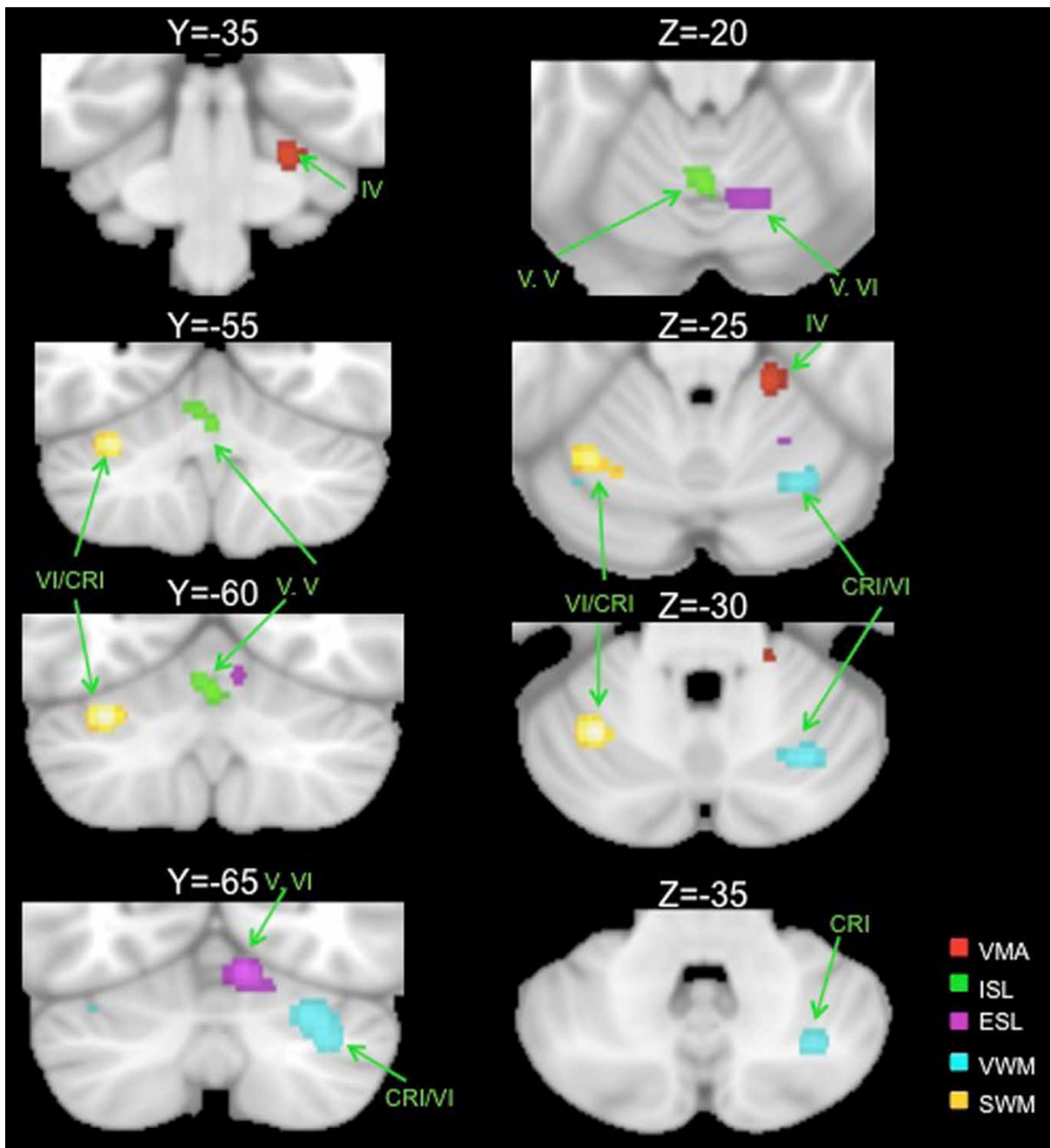
Η μακροπρόθεσμη συναπτική καταστολή (LTD) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της CBI, καθώς η τελευταία έχει βρεθεί πως μειώνεται μετά από μια περίοδο προσαρμοστικής

κινητικής μάθησης και στην αρχή της κίνησης (Summers et al., 2018, Jayaram et al., 2011, Spampinato and Celnik, 2017).

Σε διάφορες μελέτες, έχει προταθεί πως τα λάθη είναι περισσότερα νωρίς κατά τη διάρκεια της μάθησης, και ελαχιστοποιούνται όταν η τελευταία έχει επιτευχθεί. Όταν τα λάθη αρχίζουν να μειώνονται και η CBI επιστρέφει στα βασικά επίπεδα, έχει πιθανότητα ολοκληρωθεί μια διαδικασία κωδικοποίησης, με αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός εσωτερικού μοντέλου της κίνησης που σταδιακά ενημερώνεται. (Fernandez et al., 2018)

Τα πρώιμα στάδια της μάθησης έχουν αυξημένες γνωστικές απαιτήσεις, σε σύγκριση με την αυτοματοποίηση που επέρχεται μετέπειτα. Σύμφωνα με μια μελέτη οπτικοκινητικής προσαρμογής (Anguera et al., 2010), στην πρώιμη φάση της μάθησης εμπλέκονται προμετωπιαίες και βρεγματικές περιοχές που σχετίζονται με τις επιδόσεις σε δοκιμασίες εργαζόμενης μνήμης. Ταυτόχρονα, η παρεγκεφαλίδα εμπλέκει περιοχές του πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού που σχετίζονται με τη μνήμη εργασίας κατά τα πρώιμα στάδια της ρητής διαδοχικής μάθησης. Εξάλλου, οι οπίσθιες και πλάγιες περιοχές της παρεγκεφαλίδας έχουν συσχετιστεί με την μνήμη εργασίας, ενώ έχει παρατηρηθεί ενεργοποίηση της παρεγκεφαλίδας σε δοκιμασίες ρητής και άρρητης μάθησης και οπτικοκινητικής προσαρμογής, ταυτόχρονα με δοκιμασίες χωρικής και λεκτικής μνήμης εργασίας (Bernard et al., 2013).

Σε πειραματικό επίπεδο, η κινητική μάθηση αξιολογείται με δύο τρόπους: την κινητική προσαρμογή και την εκμάθηση δεξιοτήτων. Η κινητική προσαρμογή αφορά την προσαρμογή έπειτα από την επιβολή μιας αλλαγής σε ένα γνωστό και εξασκημένο μοτίβο κίνησης, και επιτυγχάνεται ταχέως εντός λεπτών ή ωρών. Με την επανειλημμένη έκθεση στην αλλαγή επιτυγχάνεται κινητική μάθηση μέσω της ταχείας μείωσης των λαθών. Όταν η παρεμβαλλόμενη αλλαγή αποσύρεται, η προσαρμογή διατηρείται για μεγάλο χρονικό διάστημα. Στις δοκιμασίες κινητικής εκμάθησης, η κινητική μάθηση επιτυγχάνεται αργά, μέσα από την παρατεταμένη εξάσκηση, και αξιολογείται μέσω της μείωσης των λαθών και την ενίσχυση της επίδοσης. (Kumari et al., 2019)



Εικόνα 8. Σημαντικά συμπλέγματα ενεργοποίησης της παρεγκεφαλίδας για κάθε τύπο εξεταζόμενης δοκιμασίας όπως απεικονίζονται σε στεφανιαίες (αριστερά) και κάθετες (δεξιά) τομές της παρεγκεφαλίδας. VMA: οπτικοκινητική προσαρμογή, ISL: άρρητη διαδικαστική μάθηση, ESL: ρητή διαδικαστική μάθηση, VWM: λεκτική μνήμη εργασίας, SWM: χωρική μνήμη εργασίας, CR: CrusI (Ανατύπωση τροποπ. από Bernard, J. A., & Seidler, R. D. (2013). Cerebellar contributions to visuomotor adaptation and motor sequence learning: An ALE meta-analysis. *Frontiers in Human Neuroscience, FEB*)

Ο ρόλος της παρεγκεφαλίδας στη γλώσσα

Τα πρώτα ευρήματα που υποστήριξαν το ρόλο της παρεγκεφαλίδας στις γλωσσικές λειτουργίες προέκυψαν από μελέτες PET που ανέδειξαν πως πέρα από την περιοχή Broca, υπάρχει μια ενεργός ανάμειξη του αντίπλευρου παρεγκεφαλιδικού ημισφαιρίου στην παραγωγή σημασιολογικά σχετικών ρημάτων, ως απόκριση στην οπτική παρουσίαση ουσιαστικών. Το μοτίβο της ενεργοποίησης δεν οφειλόταν σε κινητικές λεκτικές αποκρίσεις, αλλά σε γνωστικές διεργασίες που εξυπηρετούν τη σημασιολογική συσχέτιση. Επακόλουθες μελέτες σε υγιή υποκείμενα αναδείκνυαν σταθερά ενεργοποίηση του δεξιοπλάγιου παρεγκεφαλιδικού ημισφαιρίου κατά τη διάρκεια δοκιμασιών γλωσσικής παραγωγής. Προσφάτως, ο ρόλος της παρεγκεφαλίδας σε δοκιμασίες φωνημικής και σημασιολογικής ευχέρειας έχει διερευνηθεί με τη χρήση διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού (de Smet et al., 2013).

Οι King et al. (2019), χρησιμοποιώντας μια πληθώρα συμπεριφορικών δοκιμασιών, διαχώρισαν δύο μεγάλες περιοχές στην δεξιά και οπίσθια παρεγκεφαλίδα που ορίστηκαν ως ‘γλωσσικές περιοχές’ (λόβιο IX και Crus I-II).

Παρεγκεφαλιδική βλάβη σχετίζεται επιπλέον με γραμματικά και συντακτικά ελείμματα. Σύμφωνα με μία μελέτη των Strelnikov et al. (2006), ενεργοποίηση του δεξιού ημισφαιρίου της παρεγκεφαλίδας σχετίζεται με τον υπολογισμό των χρονικών μεσοδιαστημάτων που απαιτούνται για διαφορετικές αισθητικοκινητικές ή γνωστικές δραστηριότητες, τη φωνημική ή σημασιολογική οριοθέτηση των συντακτικών στοιχείων, και τη διατήρηση της δομής μιας φράσης στη μνήμη εργασίας κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας αυτής (Strelnikov et al., 2006) (de Smet et al., 2013).

Ο Schwachmann, από τον οποίο προήλθε η θεωρία της δυσμετρίας της σκέψης, πρότεινε πως η παρεγκεφαλίδα έχει ως προς τις γλωσσικές λειτουργίες έναν ανάλογο ρόλο όπως και με τις κινητικές, και αυτός είναι η πρόβλεψη του τελικού ‘γλωσσολογικού αποτελέσματος’, και η ταυτοποίηση των πιθανών λαθών πριν αυτό προφερθεί (de Smet et al., 2013).

Η συνύπαρξη γλωσσολογικών διαταραχών που επηρεάζουν φωνολογικές, σημασιολογικές και συντακτικές πλευρές της γλώσσας οδήγησε στην ανάπτυξη της έννοιας της παρεγκεφαλιδικής αφασίας. Οι Marien et al. (2000) περιέγραψαν την περίπτωση ενός 73χρονου ασθενή που παρουσίασε μια δυναμική γλωσσική διαταραχή που χαρακτηριζόταν από έλλειψη αυθόρμητης έναρξης του λόγου, κατακερματισμό στο σχηματισμό των ιδεών, λεξιλογικές δυσκολίες και αγραμματισμό, έπειτα από ισχαιμική βλάβη στην περιοχή αιμάτωσης της δεξιάς άνω παρεγκεφαλιδικής αρτηρίας. Πρόσφατα έχει αναδειχθεί εκτός αυτού εμπλοκή της παρεγκεφαλίδας στην παθογένεση της δυσλεξίας. Στη βιβλιογραφία έμφαση δίνεται τόσο στη διαταραχή των παρεγκεφαλιδοφλοιικών συνδέσεων, όσο και σε ανωμαλίες στην ίδια τη δομή της παρεγκεφαλίδας. Σε μία ανασκόπηση τους, οι Nicolson και Fawcett (2011) τονίζουν το ρόλο της

παρεγκεφαλίδας σε αναπτυξιακές διαταραχές όπως η δυσλεξία ,και προτείνουν πως η τελευταία προκύπτει από διαταραχή στο ‘διαδικαστικό σύστημα γλωσσικής εκμάθησης’ ,που αποτελείται από περιοχές του προμετωπιαίου και βρεγματικού γλοιού, των βασικών γαγγλίων και της παρεγκεφαλίδας. Σε βλάβη της παρεγκεφαλίδας μπορεί να παρατηρηθεί απραξική αγραφία, η οποία αντανάκλα μια διαταραχή στον προγραμματισμό των επιδέξιων κινήσεων που σχετίζονται με τη γραφή, κάτι που έχει επιβεβαιωθεί από μελέτες SPECT που αποκαλύπτουν το φαινόμενο της διασταυρούμενης παρεγκεφαλιδικής διάσχισης ως αντίκτυπο της παρεγκεφαλιδικής βλάβης σε μια υπερσκηνίδιο φλοιική περιοχή που εμπλέκεται στην εκτέλεση της γραφής (de Smet et al., 2013)

B' ΜΕΡΟΣ

ΝΕΥΡΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑΣ

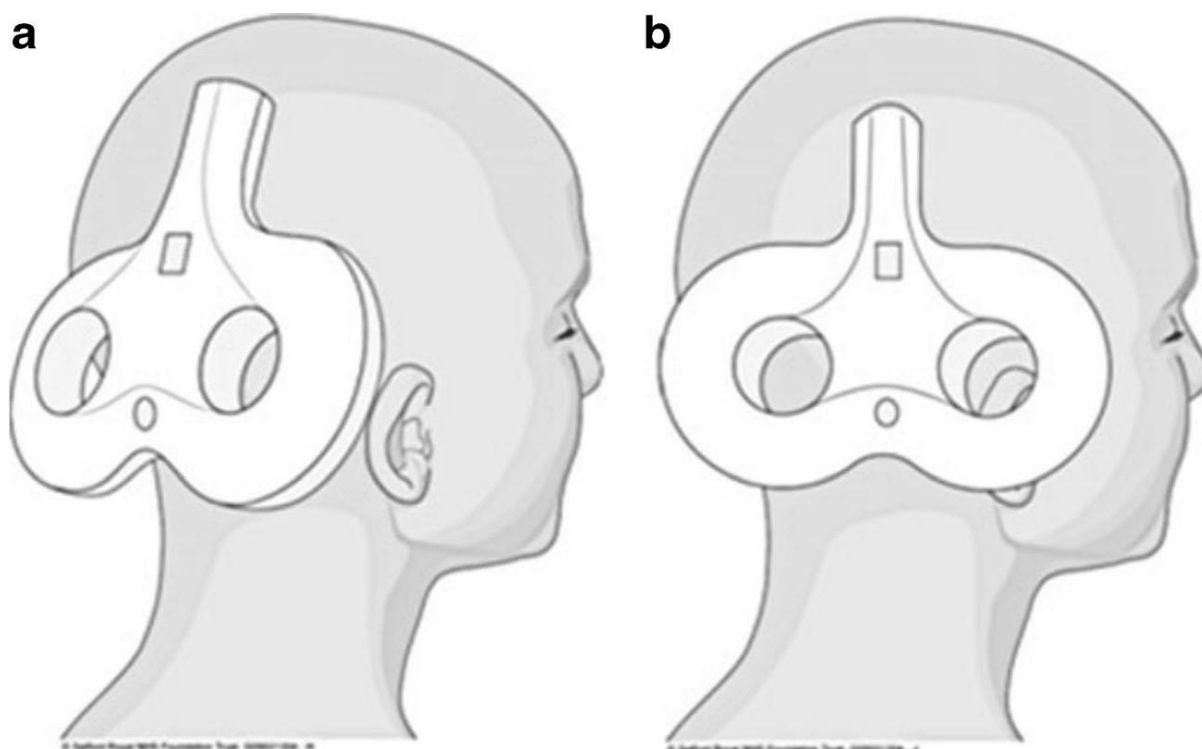
Ο νευρικός ερεθισμός (neurostimulation) ανταποκρίνεται φυσιολογικά στην έννοια της νευροτροποποίησης, που συνίσταται στη σκόπιμη τροποποίηση της δραστηριότητας του νευρικού συστήματος με επεμβατικό (π.χ. μικροηλεκτρόδια) ή μη επεμβατικό τρόπο (TMS, tDCS). Το πεδίο της παρεγκεφαλιδικής νευροτροποποίησης τον 21^ο αιώνα επεκτείνεται ταχέως τόσο σε ερευνητικό όσο και σε θεραπευτικό επίπεδο, ανταποκρινόμενο στα αυξανόμενα δεδομένα σχετικά με τις παρεγκεφαλιδικές λειτουργίες και την εμπλοκή της παρεγκεφαλίδας σε ποικίλες νευρολογικές διαταραχές. Η παρεγκεφαλίδα αποτελεί βασικό στόχο νευροτροποποίησης λόγω της υψηλής πυκνότητας νευρικών κυττάρων, των ηλεκτρικών της ιδιοτήτων, και της συμμετοχής της σε πολυάριθμα κλειστά κυκλώματα κινητικών, γνωστικών και συναισθηματικών λειτουργιών (van Dun et al., 2017). Οι τεχνικές νευρικού ερεθισμού αξιοποιούνται στην διερεύνηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας (συνδυαστικά με ηλεκτροεγκεφαλογραφική καταγραφή, fMRI ή PET- scan) , την ταυτοποίηση κινητικών και μη κινητικών λειτουργιών μέσω μελετών με σχετικές δοκιμασίες, αλλά και στη θεραπευτική νευροτροποποίηση.

TMS

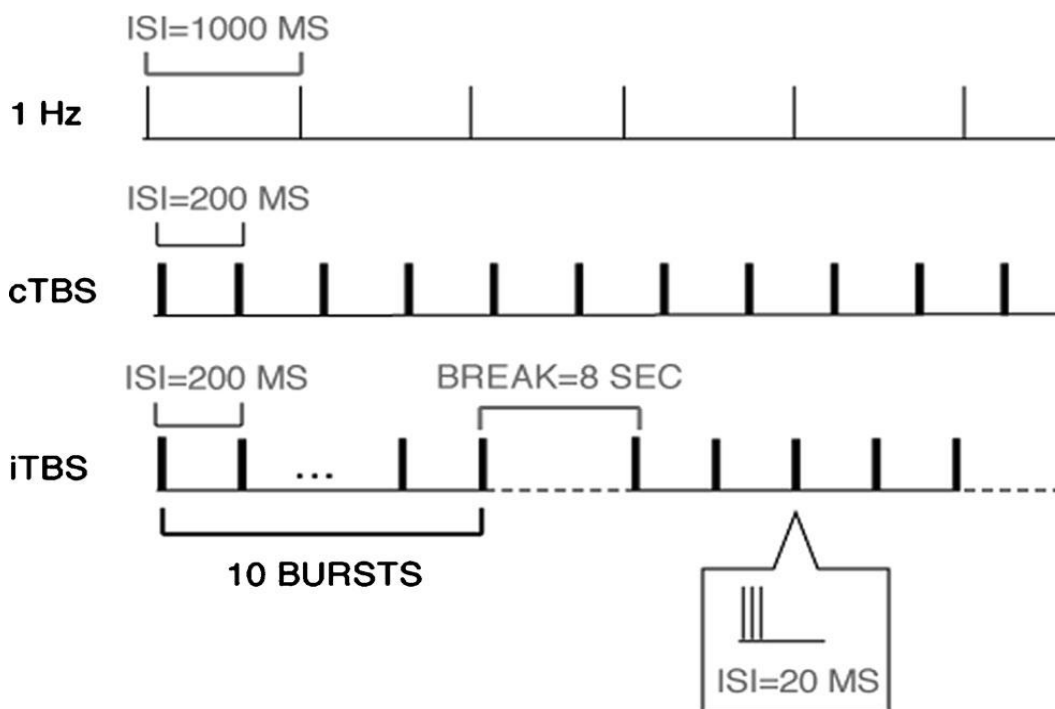
Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός αποτελεί μια μη επεμβατική τεχνική νευροτροποποίησης, με την οποία επιτυγχάνεται η τροποποίηση της διεγερτικότητας συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου μέσω της χρήσης ενός πηνίου που παράγει ένα ταχέως εναλασσόμενο μαγνητικό πεδίο, που με τη σειρά του επάγει ένα ηλεκτρικό πεδίο εντός του εγκεφάλου στην περιοχή – στόχο (Aloizou et al. 2021a; Pateraki et al. 2022). Η τελευταία καθορίζεται είτε βάσει συγκεκριμένων ανατομικών οροσήμων, ή σύμφωνα με την ταυτοποίηση του κινητικού ‘hot spot’, που είναι η περιοχή όπου εκλύθηκε το υψηλότερο κινητικό προκλητό δυναμικό μετά από ερεθισμό ενός περιφερικού μυός, σύμφωνα με τη νευροαπεικόνιση (Aloizou et al. 2021b; Petsani et al. 2021). Όταν η ένταση του επαγόμενου ρεύματος ξεπερνά έναν συγκεκριμένο ουδό, εκλύονται δυναμικά ενεργείας στους νευρώνες- στόχους. Όσον αφορά την παρεγκεφαλίδα, η γεωμετρία και ο προσανατολισμός του πηνίου, η ένταση του ερεθίσματος αλλά και το βάθος του ιστού- στόχου επηρεάζουν το επιθυμητό αποτέλεσμα. Φαίνεται συγκεκριμένα να απαιτούνται ερεθίσματα υψηλότερης έντασης, ενώ ο βέλτιστος προσανατολισμός του πηνίου είναι η μέση και ουραία κατεύθυνση. Τα αποτελέσματα του παρεγκεφαλιδικού ερεθισμού δεν μπορούν να μετρηθούν απευθείας στην παρεγκεφαλίδα, αλλά χρησιμοποιείται ως δείκτης η επίδραση στα παρεγκεφαλιδοφλοιικά κυκλώματα, με την μέτρηση της CBI. Ο μαγνητικός ερεθισμός μπορεί να εφαρμοστεί με διαφορετικούς τρόπους ανάλογα με τον επιθυμητό στόχο, είτε ως μονήρης παλμός με ένταση ρεύματος αρκετή ώστε να επάγει δυναμικά ενεργείας, ή ως επαναλαμβανόμενος ερεθισμός χαμηλής (<1 Hz) ή υψηλής συχνότητας (> 5 Hz). Πρόσφατα έχει προστεθεί στις εφαρμογές του TMS το TBS (theta-burst stimulation), που αφορά την χορήγηση μιας συστοιχίας 3 παλμών συχνότητας 50 Hz ανά 0.2 sec με σύνολο 300 ή 600 παλμούς (continuous TBS) ή την χορήγηση 10 συστοιχιών ακολουθούμενων από διακοπή του ερεθισμού για 8 sec (intermittent TBS). Σε γενικές γραμμές σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα, το rTMS χαμηλής συχνότητας και το cTBS προκαλούν μία παροδική μείωση της διεγερτικότητας (αναστολή) που επισημαίνεται με μειωμένο εύρος MEP’s, ενώ το rTMS υψηλής συχνότητας και το iTBS προκαλούν μείωση της αναστολής (διέγερση), που επισημαίνεται με αυξημένα MEP’s (van Dun et al., 2017). Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (rTMS) έχει αποδειχτεί υποσχόμενο θεραπευτικό εργαλείο για ένα εύρος νευροψυχιατρικών διαταραχών, όπως η κατάθλιψη, η μανία, η διπολική διαταραχή, η σχιζοφρένεια, η μετατραυματική διαταραχή άγχους, αλλά και νευρολογικών παθήσεων, όπως η νόσος Parkinson, η δυστονία, η σπαστικότητα, η επιληψία.

Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός επιφέρει νευροπλαστικότητα και τροποποιεί με διαφορετικούς μηχανισμούς τα νευρωνικά δίκτυα, επηρεάζοντας τη συγκέντρωση νευροδιαβιβαστών και των υποδοχέων τους, τη συγκέντρωση και δράση νευροενδοκρινικών

παραγόντων, τη δραστηριότητα του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης – επινεφριδίων, την παραγωγή νευροτροφικών παραγόντων όπως ο BDNF, την αύξηση της αιματικής ροής, και τη γονιδιακή έκφραση νευρικών και νευρογλοιακών κυττάρων.



Εικόνα 9. Σχηματική απεικόνιση της θέσης του πηνίου σχήματος 8 επί του οπίσθιου κρανιακού βόθρου για τον παρεγκεφαλικό ερεθισμό. Στο (a) το κεντρικό μέρος του πηνίου τοποθετείται 1cm κάτωθεν του ινίου για τον ερεθισμό της μέσης γραμμής της παρεγκεφαλίδας. Στο (b) το πηνίο τοποθετείται είτε στα δεξιά ή στα αριστερά του ινίου για τον ερεθισμό των παρεγκεφαλικών ημισφαιρίων. Και στις δύο περιπτώσεις το πηνίο εφάπτεται στο κρανίο με τη λαβή να έχει κατεύθυνση προς τα άνω. (Ανατύπωση από van Dun, K., Bodranghien, F., Manto, M., & Mariën, P. (2017). Targeting the Cerebellum by Noninvasive Neurostimulation: a Review. In *Cerebellum* (Vol. 16, Issue 3, pp. 695–741). Springer New York LLC, όπως προσαρμ. από Jayasekeran et al. 2011)



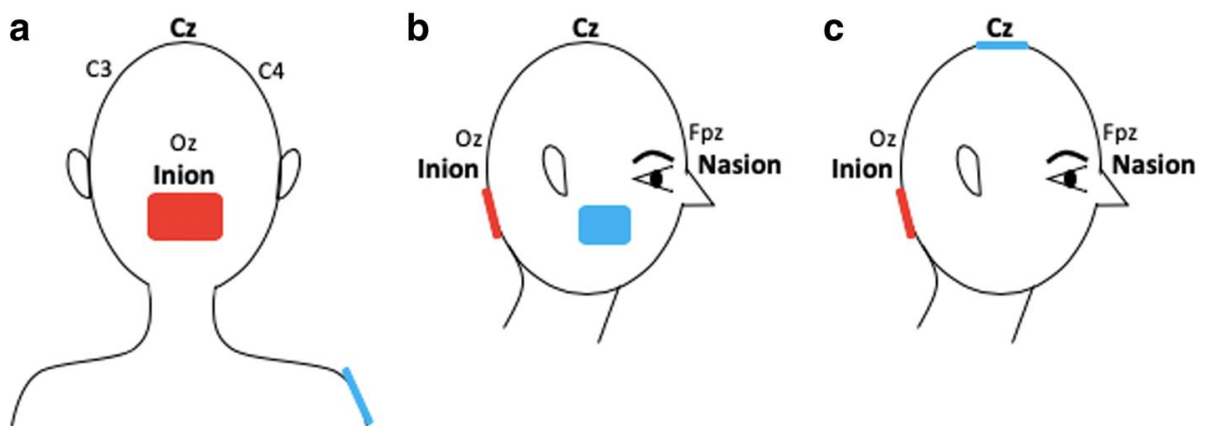
Εικόνα 10. Παραδείγματα διαφορετικών πρωτοκόλλων TMS. 1 Hz rTMS (στην κορυφή) με διάστημα 1 sec. μεταξύ των παλμών, TBS (μέση και κάτω) με συστοιχίες 3 παλμών στα 50 Hz κάθε 200 ms, με το cTBS (μέση) ως συνεχή ροή των συστοιχιών και το iTBS (κάτω) με ξεχωριστές δέσμες των 10 συστοιχιών με μεσοδιάστημα 8 sec έκαστη (Ανατύπωση από van Dun, K., Bodranghien, F., Manto, M., & Mariën, P. (2017). Targeting the Cerebellum by Noninvasive Neurostimulation: a Review. In *Cerebellum* (Vol. 16, Issue 3, pp. 695–741). Springer New York LLC, όπως προσαρμ. από Müller, Lorenz, Langguth, and Weisz (2013))

TDCS

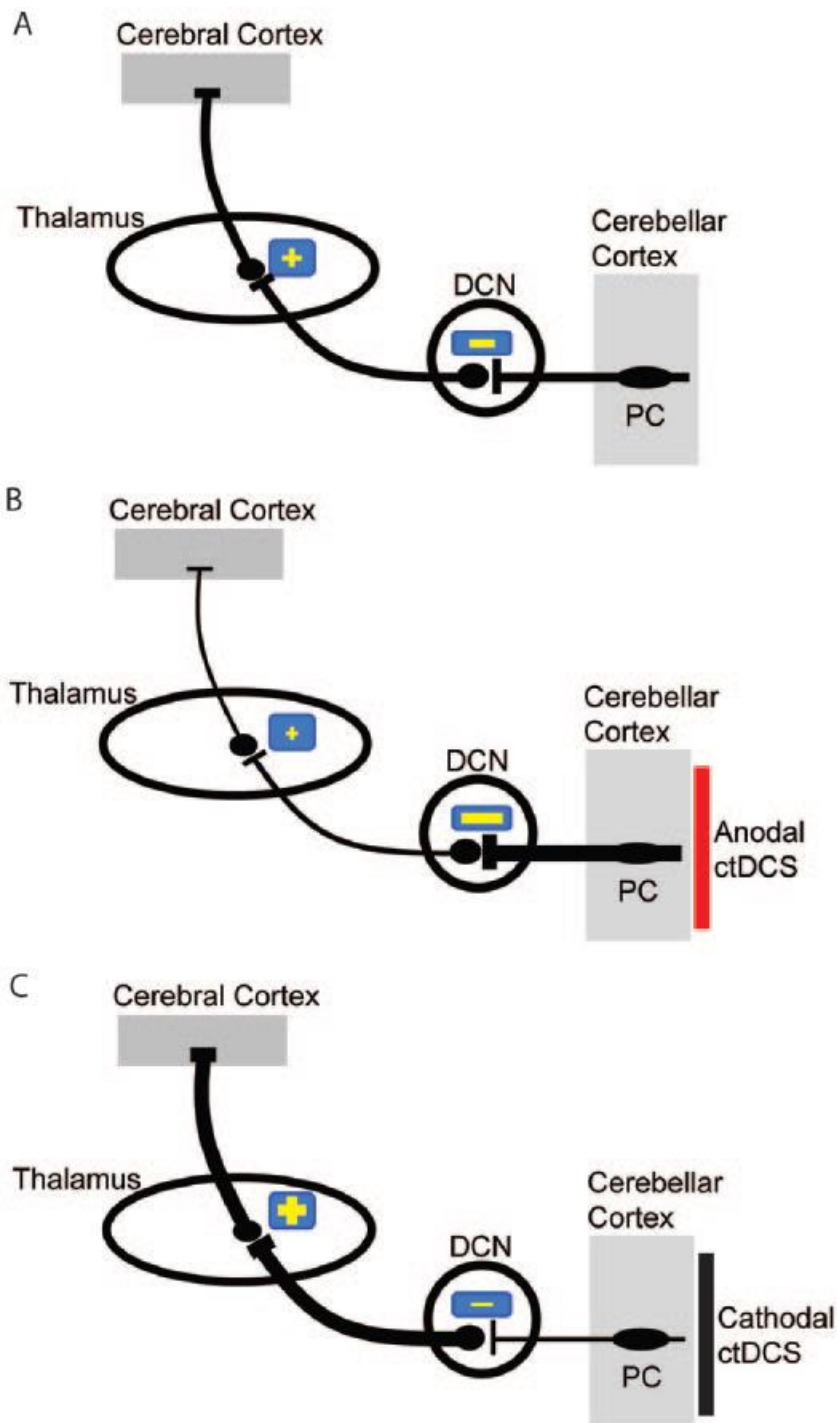
Ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός (tDCS) αποτελεί μία μη επεμβατική τεχνική νευροτροποποίησης ,μέσω της οποίας δημιουργείται μια διαφορά δυναμικού μεταξύ δύο ή περισσότερων εφαρμοζόμενων ηλεκτροδίων και επάγεται μια αλλαγή στο μεμβρανικό δυναμικό των νευρώνων εντός του σχηματιζόμενου ηλεκτρικού πεδίου. Ανάλογα με την κατεύθυνση στη χορήγηση του ρεύματος (ανοδικό ή καθοδικό tDCS) και τον αξονικό προσανατολισμό προκαλείται εκπόλωση ή υπερπόλωση των νευρώνων, με γενικό κανόνα την αύξηση της διεγερσιμότητας με τη χρήση ανοδικού tDCS, και την μείωση της διεγερσιμότητας με τη χρήση καθοδικού tDCS. Οι διάφορες επιδράσεις του tDCS της παρεγκεφαλίδας συμπεραίνονται από μελέτες σε ζωικούς πληθυσμούς ή δεδομένα μοντελοποίησης, και από τις έμμεσες επιδράσεις επί του κινητικού φλοιού, συγκεκριμένα στην φλοιική διεγερσιμότητα (Pope et al., 2015). Το tDCS είναι ικανό να τροποποιήσει τη νευρωνική δραστηριότητα ευνοώντας ή δυσχεραίνοντας την

εκπόλωση των νευρώνων, όχι όμως και να επάγει δυναμικά ενεργείας σε αυτούς, οπότε και η δράση του εξαρτάται από τη φυσιολογική κατάσταση των νευρώνων (ηρεμία- ενεργοποίηση) . Η δράση του αφορά την ενδυνάμωση ή αντίστοιχα την καταστολή της συναπτικής μετάδοσης βάση του μηχανισμού της συναπτικής πλαστικότητας, που αποτελεί και την κυτταρική βάση της μάθησης. Οι ακριβείς νευροφυσιολογικοί μηχανισμοί που υποθάλπουν τη δράση του tDCS στην παρεγκεφαλίδα δεν έχουν διευκρινιστεί, ωστόσο θεωρείται πως εμπλέκονται οι διάλυτοι νατρίου και ασβεστίου, η παραγωγή BDNF, χολινεργικές οδοί, ενώ έχει προταθεί πως το tDCS μεταβάλλει την τονική εκφόρτιση των κυττάρων Purkinje. (Galea et al., 2009)

Ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός χρησιμοποιείται στην παρούσα φάση στη θεραπεία της κατάθλιψης, της σχιζοφρένειας, του εθισμού, διαταραχών χρόνιου πόνου (π.χ. ημικρανία, ινομυαλγία), αλλά ευρήματα υποστηρίζουν τη χρήση του και στην κινητική και γνωστική αποκατάσταση.



Εικόνα 11. Αμφοτερόπλευρος ερεθισμός των παρεγκεφαλιδικών ημισφαιρίων. Το ενεργό ηλεκτρόδιο τοποθετείται 1-2 cm κάτωθεν του ινίου. Σχήμα a : ανοδικός ερεθισμός της παρεγκεφαλίδας με το ηλεκτρόδιο αναφοράς τοποθετημένο στον δεξί ώμο. Σχήμα b: ανοδικός ερεθισμός της παρεγκεφαλίδας με το ηλεκτρόδιο αναφοράς τοποθετημένο στον βυκανήτη μυ. Σχήμα c: ανοδικός ερεθισμός της παρεγκεφαλίδας με το ηλεκτρόδιο αναφοράς στο σημείο Cz (Ανατύπωση από: Santos Ferreira et al., *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 2019)



Εικόνα 12. Σχήμα που απεικονίζει τη σύγχρονη ερμηνεία της επίδρασης του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού της παρεγκεφαλίδας (ctDCS) στο παρεγκεφαλιδο-θαλαμο-φλοιικό κύκλωμα. (Α) Τα κύτταρα Purkinje ασκούν μία φυσιολογική αναστολή (-) στους εν τω βάθει παρεγκεφαλιδικούς πυρήνες (DCN). Οι τελευταίοι προβάλλουν στους αντίπλευρους θαλαμικούς πυρήνες (+: διεγερτικό θαλαμικό μονοπάτι), που με τη σειρά τους προβάλλουν διάχυτα στον εγκεφαλικό φλοιό. (Β) Ο ανοδικός ερεθισμός (κόκκινο) θεωρείται πως αυξάνει τη διεγερσιμότητα των PC. Με βάση αυτό το μοντέλο, η αναστολή στους εν τω βάθει παρεγκεφαλιδικούς πυρήνες ενισχύεται, οπότε μειώνεται η ενισχυτική τάση προς τις φλοιικές περιοχές. (C) Ο καθοδικός ερεθισμός μειώνει τη δραστηριότητα του παρεγκεφαλιδικού φλοιού, ως εκ τούτου αίρεται η αναστολή στους DCN, απελευθερώνοντας την αναστολή προς το θάλαμο και το φλοιό. (Ανατύπωση από Grimaldi, G., Argyropoulos, G. P., Bastian, A., Cortes, M., Davis, N. J., Edwards, D. J., Ferrucci, R., Fregni, F., Galea, J. M., Hamada, M., Manto, M., Miall, R. C., Morales-Quezada, L., Pope, P. A., Priori, A., Rothwell, J., Tomlinson, S. P., & Celnik, P. (2016).

NICS στην κινητική και γνωστική μάθηση

Πρόσφατα, το επιστημονικό ενδιαφέρον έχει ελκύσει η τροποποίηση της φλοιικής και υποφλοιικής διεγερσιμότητας με εξωτερικά μέσα, όπως ο μη παρεμβατικός εγκεφαλικός ερεθισμός, για την ενίσχυση της κινητικής επίδοσης μέσω της εξάσκησης. Οι περισσότερες μελέτες αφορούν εφαρμογή των τεχνικών νευρικού ερεθισμού στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό είτε σε υγιείς ή σε πάσχοντες. Βάσει του ρόλου που διαδραματίζει η παρεγκεφαλίδα στην *μάθηση βασιζόμενη σε λάθη*, στον *κινητικό έλεγχο* και στην *ανάκτηση κινητικών δεξιοτήτων* μετά από βλάβη του κεντρικού νευρικού συστήματος, έχει προταθεί ως μία εναλλακτική περιοχή χρήσης του διακρανιακού ηλεκτρικού (tDCS) και μαγνητικού (TMS) ερεθισμού για την προώθηση της κινητικής μάθησης (Kumari et al., 2019). Ταυτόχρονα, η συμμετοχή της παρεγκεφαλίδας σε γλωσσικές και γνωστικές διεργασίες έχει θέσει την προοπτική εφαρμογής του παρεγκεφαλιδικού ερεθισμού για ενίσχυση της γλωσσικής ή γνωστικής επίδοσης.

Σε μια μελέτη των Galea et al. (2011) συγκρίνεται η επίδραση της εφαρμογής tDCS με το ανοδικό ηλεκτρόδιο τοποθετημένο στην παρεγκεφαλίδα έναντι του πρωτοταγούς κινητικού φλοιού (M1), σε μια δοκιμασία προσαρμογής με περιστροφή ενός οπτικού ερεθίσματος κατά 30 μοίρες. Η χορήγηση tDCS στην παρεγκεφαλίδα οδήγησε σε ταχύτερη αρχική προσαρμογή, ενώ ο ερεθισμός του M1 συσχετίστηκε με καλύτερη διατήρηση της νεοαποκτηθείσας οπτικοκινητικής μεταστροφής (Galea et al., 2009) (Buch et al., 2017).

Σύμφωνα με μια πρόσφατη μεταανάλυση από τους Oldratti και Schutter (2018), επισημαίνεται η αποτελεσματικότητα του ανοδικού και καθοδικού tDCS της παρεγκεφαλίδας στην τροποποίηση της κινητικής επίδοσης σε υγιή υποκείμενα σε δοκιμασίες κινητικής προσαρμογής και κινητικής εκμάθησης. Μάλιστα εκτιμήθηκε ένα μέγεθος αποτελέσματος για την τροποποίηση της επίδοσης σε κινητικές και γνωστικές δοκιμασίες της τάξης του 0,71 και 0,32 αντίστοιχα (με χρήση του δείκτη *hedges'd*).

Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση από τους Kumari et al. (2019) επιχειρεί να συγκεντρώσει πειραματικά δεδομένα που αφορούν την επίδραση του tDCS της παρεγκεφαλίδας στην κινητική μάθηση σε διαφορετικές χρονικές κλίμακες, προκειμένου να διαπιστωθεί αν τα καταγραφόμενα οφέλη διατηρούνται για ικανό χρονικό διάστημα μετά την εξάσκηση. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση αφορούν τη χρήση ανοδικού, καθοδικού tDCS ή και των δύο τεχνικών ταυτόχρονα, σε μία συνεδρία όπου ο ερεθισμός χορηγείται είτε κατά τη διάρκεια της εξάσκησης μιας κινητικής δοκιμασίας, ή πριν την έναρξη της εξάσκησης. Τα βασικά ευρήματα της ανασκόπησης ήταν πως το ανοδικό tDCS αποδεικνύεται αποτελεσματικό στην ενίσχυση της εκμάθησης κινητικών δεξιοτήτων σε βραχυπρόθεσμο (< 24 h) και μακροπρόθεσμο επίπεδο (> 24

h) , ενώ δεν φαίνεται να επιδρά στην κινητική μάθηση κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τον ερεθισμό. Συμπεραίνεται πως ο τύπος της κινητικής δοκιμασίας, οι παράμετροι του ερεθισμού και η αλληλεπίδραση των ανωτέρω επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της νευροτροποποίησης.

Σε μία μελέτη των Pope et al. (2015) εφαρμόστηκαν στους συμμετέχοντες πέντε δοκιμασίες γνωστικής επεξεργασίας με διαφορετική γνωστική δυσκολία πριν και μετά την χρήση ανοδικού, καθοδικού ή sham tDCS στο δεξί παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο, με στόχο την αξιολόγηση της επίδοσης στις παραπάνω δοκιμασίες και την διερεύνηση του ρόλου της παρεγκεφαλίδας στην τροποποίηση της γνωστικής συμπεριφοράς. Οι δοκιμασίες που επιλέχθηκαν είχαν αποδειχθεί να ενεργοποιούν μη κινητικές περιοχές της παρεγκεφαλίδας, ενώ ταυτόχρονα παρουσίαζαν τόσο κινητικές όσο και γνωστικές απαιτήσεις. Εφαρμόστηκαν οι δοκιμασίες PASAT (Paced Auditory Serial Addition Task) και μία περισσότερο απαιτητική γνωστικά μορφή της, η PASST (Paced Auditory Serial Subtraction Task), που εμπλέκουν την αριθμητική λογική και την ικανότητα διαιρεμένης προσοχής, καθώς και η δοκιμασία παραγωγής ρημάτων (Verb Generation Task-VGT), για την αξιολόγηση της λεκτικής μνήμης εργασίας. Βασικό εύρημα της μελέτης ήταν η βελτίωση της επίδοσης στην δοκιμασία PASST μετά την εφαρμογή καθοδικού tDCS, κάτι που σύμφωνα με τους συγγραφείς πιθανόν να υπονοεί απελευθέρωση επιπλέον γνωστικών πόρων σε παρουσία αυξημένων γνωστικών απαιτήσεων. Καθώς οι δύο δοκιμασίες (PASAT και PASST) είχαν αντίστοιχες κινητικές απαιτήσεις, θεωρείται πως η διαφορά στην επίδοση υπέρ της δεύτερης αφορά το μεγαλύτερο γνωστικό φορτίο που εμπλέκει. Ο καθοδικός ερεθισμός βελτίωσε επιπλέον την επίδοση στο γλωσσικό πρωτόκολλο. Συνολικά τα ευρήματα της μελέτης αντιστοιχούν στα ευρήματα που προκύπτουν από τον ερεθισμό του ραχιοπλάγιου προμετωπιαίου φλοιού (DLPFC) , με βελτίωση της επίδοσης όταν υπάρχουν αυξημένες γνωστικές απαιτήσεις.

Επίδραση του NICS στα παρεγκεφαλιδοφλοιικά κυκλώματα

Έχουν υπάρξει διάφορες μελέτες που να αφορούν την λειτουργική επίδραση του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού της παρεγκεφαλίδας στον κινητικό φλοιό, με το θεωρητικό υπόστρωμα να είναι αντίστοιχο με το TMS, όπου χρησιμοποιείται η CBI ως νευροφυσιολογικός δείκτης (Ugawa et al., 1995). Η τροποποίηση της παρεγκεφαλιδο-φλοιικής συνδεσιμότητας εξαρτάται από τα διαφορετικά πρωτόκολλα που εφαρμόζονται καθώς και τις δια- και ενδουποκειμενικές διαφορές σε επίπεδο κυκλωμάτων και νευροδιαβίβασης – για παράδειγμα η CBI μπορεί να μειώνεται ή να αυξάνεται με τη χρήση ανοδικού tDCS.

Οι Daskalakis et al. (2004) εφάρμοσαν TMS συζευγμένων παλμών για να διερευνήσουν τη σχέση μεταξύ παρεγκεφαλίδας και ενδοφλοιικών κυκλωμάτων στον αντίπλευρο πρωτοταγή κινητικό φλοιό. Τα αποτελέσματα της μελέτης υπέδειξαν πως η παρεγκεφαλίδα τροποποιεί ποικιλοτρόπως την ενδοφλοιική δραστηριότητα, με επίδραση στα κινητικά προκλητά δυναμικά (MEP), τη βραχεία (SICI) και μακρά (LICI) ενδοφλοιική αναστολή, και την ενδοφλοιική ενίσχυση (ICF).

Οι Fierro et al. (2007) εφάρμοσαν χαμηλής συχνότητας (1 Hz) rTMS στο δεξιοπλάγιο παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο εννέα υγιών συμμετεχόντων, και ανέδειξαν μια επίδραση στην ενδοφλοιική διεγερσιμότητα που εκτείνεται πέραν της χρονικής διάρκειας της εξάσκησης του ερεθισμού. Με τη χρήση TMS συζευγμένων παλμών στον M1 καταμετράται σημαντική μείωση της ICF σε μεσοδιάστημα 10 ms, και αντίθετα αύξηση της ICF σε μεσοδιάστημα παλμών 15 ms, κάτι που πιθανολογείται πως σχετίζεται με ταυτόχρονη ευόδωση ανασταλτικών και διεγερτικών συνάψεων στο επίπεδο του φλοιού, και την εμπλοκή διαφορετικών κυκλωμάτων σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα ερεθισμού.

Μία συστηματική ανασκόπηση των Tremblay et al. (2016) επιχειρεί να συλλέξει πειραματικά δεδομένα μελετών που αφορούν την επίδραση του μη επεμβατικού νευρικού ερεθισμού της παρεγκεφαλίδας σε διαφορετικές νευροφυσιολογικές συνιστώσες διεγερσιμότητας και νευροπλαστικότητας του πρωτοταγούς κινητικού φλοιού σε υγιείς και πάσχοντες από νευρολογική νόσο. Οι τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν είναι το rTMS υψηλής και χαμηλής συχνότητας, το συνεχές ή διαλείπον TBS, το tDCS και το tACS. Ένα ξεχωριστό πρωτόκολλο που διερευνήθηκε αποτελεί το PAS (paired associative stimulation – ερεθισμός συζευγμένων παλμών), όπου γίνεται επαναλαμβανόμενη σύζευξη ενός αισθητικού προσαγωγού ερεθίσματος στο μέσο νεύρο με υπερουδικό TMS του M1 σε διαφορετικά χρονικά μεσοδιαστήματα, σε συνδυασμό με NICS. Η επίδραση των παραπάνω πρωτοκόλλων αφορά τις ακόλουθες μεταβλητές:

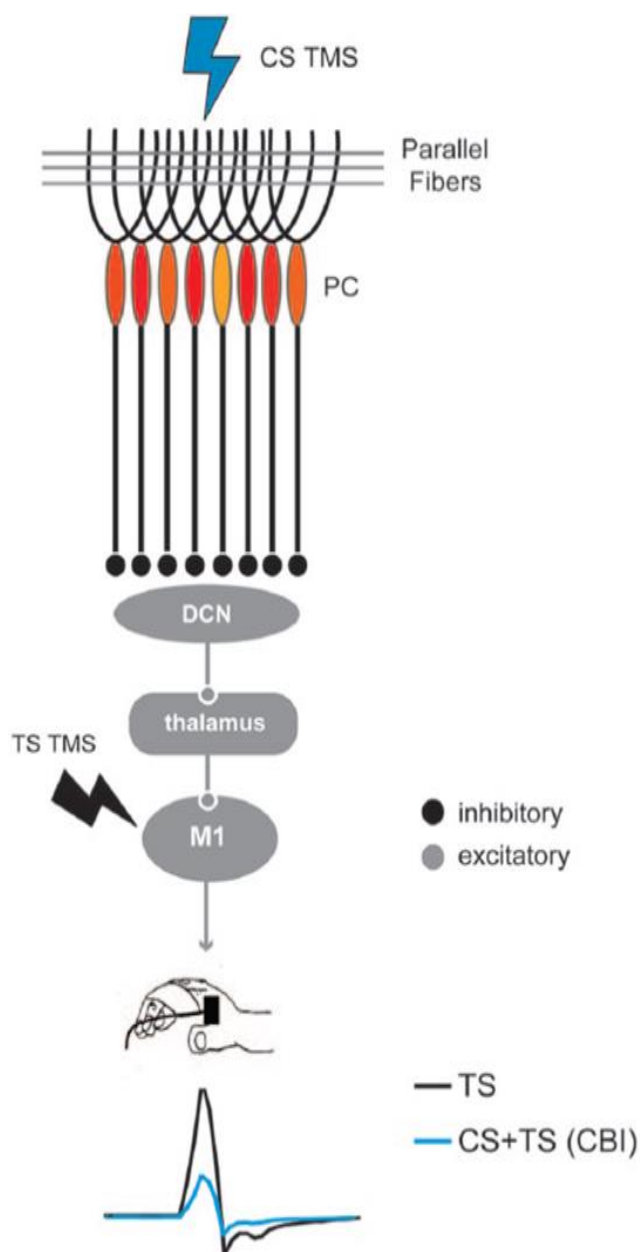
- *φλοιονωτιαία διεγερσιμότητα*, όπως μετρήθηκε με βάση, 1) τον ουδό κινητικής ηρεμίας (RMT), 2) το εύρος των κινητικών προκλητών δυναμικών (MEP's) σε συγκεκριμένο υπερουδικό παλμό, και 3) την καμπύλη επιστράτευσης των MEP's (MEP – RC)
- *ενδοφλοιική διεγερσιμότητα* με δείκτες όπως η βραχεία και μακρά ενδοφλοιική αναστολή (SICI και LICI), και η ενδοφλοιική ενίσχυση (ICF)
- *πλαστικότητα στον M1* όπως εκτιμήθηκε μέσω χρήσης PAS και NICS

Το βασικό συμπέρασμα της μελέτης, πέρα από τον περιορισμό της ασυνέπειας των διαφόρων πρωτοκόλλων, αφορά δύο σταθερά ευρήματα κατά μήκος των μελετών:

- η μειωμένη CBI έπειτα από rTMS ή tDCS/tACS της παρεγκεφαλίδας
- η επίδραση του NICS στη συναπτική πλαστικότητα που παρατηρείται στον M1 με την χρήση PAS με χρονικό μεσοδιάστημα τα 25ms, πιθανόν μέσω κάποιας

διαμεσολαβούμενης παρεγκεφαλιδικής τροποποίησης του προσαγωγού ερεθίσματος που λαμβάνει χώρα στο συγκεκριμένο χρονικό παράθυρο (Hamada et al., 2012)

Εικόνα 13. Η παρεγκεφαλιδο-φλοιική (M1) συνδεσιμότητα όπως αξιολογήθηκε με τη χρήση TMS. Το σχήμα απεικονίζει τη σύγχρονη ερμηνεία της επίδρασης του TMS στο παρεγκεφαλιδο-φλοιικό κύκλωμα. Ένας υποουδικός παλμός (conditioning stimulus- CS, γαλάζιος κεραυνός) που μεταδίδεται στην παρεγκεφαλίδα ενεργοποιεί πολλά κύτταρα Purkinje (PCs) με αποτέλεσμα αναστολή των εν τω βάθει παρεγκεφαλιδικών πυρήνων (DCN). Καθώς οι DCN φέρουν μια δισυναπτική διεγερτική σύνδεση με τον M1, η αναστολή τους μέσω ερεθισμού των PCs οδηγεί σε μείωση της διέγερσης του M1. Αυτή η αναστολή καταγράφεται με το μειωμένο εύρος των κινητικών προκλητών δυναμικών (MEPs) ως απάντηση στο υπερουδικό ερέθισμα (test stimulus- TS, μαύρος κεραυνός) στον M1 σε σύγκριση με το ανεξάρτητο (unconditioned) TS. Η διαφορά στο εύρος των MEPs (μαύρο και γαλάζιο διάγραμμα) αντιπροσωπεύει το μέγεθος της παρεγκεφαλιδικής αναστολής στον M1, της CBI. Σημειώνεται πως τα MEPs καταγράφονται συνήθως από κάποιον μυ του άνω (π.χ. ραχιαίοι μεσόστεοι όπως στο σχήμα) ή του κάτω άκρου με ηλεκτρομυογραφικά ηλεκτρόδια επιφανείας. (Ανατύπωση από Grimaldi, G., Argyropoulos, G. P., Bastian, A., Cortes, M., Davis, N. J., Edwards, D. J., Ferrucci, R., Fregni, F., Galea, J. M., Hamada, M., Manto, M., Miall, R. C., Morales-Quezada, L., Pope, P. A., Priori, A., Rothwell, J., Tomlinson, S. P., & Celnik, P. (2016). Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation (ctDCS): A Novel Approach to Understanding Cerebellar Function in Health and Disease. In *Neuroscientist* (Vol. 22, Issue 1, pp. 83–97). SAGE Publications Inc.)



ΑΕΕ ΚΑΙ ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΝΕΥΡΙΚΟΣ ΕΡΕΘΙΣΜΟΣ

Μέχρι σήμερα η αποκατάσταση σε ένα μεγάλο μέρος των ασθενών που έχουν υποστεί ΑΕΕ παραμένει ατελής, καθιστώντας αναγκαία την εφαρμογή νέων στρατηγικών κινητικής και γνωστικής αποκατάστασης. Στο κομμάτι της κινητικής αποκατάστασης, μέχρι ώρας έχουν εφαρμοστεί ποικίλες τεχνικές με διαφορετικού βαθμού αποτελεσματικότητα, όπως η κλασική φυσικοθεραπεία, η CIMT, η θεραπεία καθρέφτη, η θεραπεία με ρομποτική υποβοήθηση, η θεραπεία με βάση την εικονική πραγματικότητα, και ο περιφερικός ΗΜΓ- ερεθισμός (Sandrini et al., 2013).

Μέχρι σήμερα ο μη επεμβατικός νευρικός ερεθισμός έχει εφαρμοστεί σε ασθενείς που έχουν υποστεί υπερσκηνδιακό ΑΕΕ κατά κύριο λόγο στην πρωταρχική κινητική περιοχή, δηλαδή τον πρωτοταγή κινητικό φλοιό, και έχει αποφέρει καλύτερα αποτελέσματα σε συνδυασμό με άλλες τεχνικές κινητικής εξάσκησης. Βάσει της υπόθεσης της διαταραγμένης διημισφαιρικής αναστολής έχουν εφαρμοστεί δύο στρατηγικές χρήσης του TMS και του tDCS στον M1, (1) η μείωση της διεγερσιμότητας του αντίπλευρου στη βλάβη M1, και (2) η αύξηση της διεγερσιμότητας του ομόπλευρου M1 (Sandrini et al, 2013). Η πρώτη στρατηγική αφορά τη χρήση πρωτοκόλλων χαμηλής συχνότητας rTMS, cTMS ή καθοδικού tDCS, ενώ η δεύτερη στρατηγική αφορά τη χρήση πρωτοκόλλων υψηλής συχνότητας rTMS, iTBS και ανοδικού tDCS. (Sandrini et al, 2013)

Έχει φανεί πως σε περίπτωση σημαντικής εγκεφαλικής βλάβης ο καταρράκτης μεταβολικών διαταραχών και η απώλεια νευρικών κυττάρων της φαιάς ουσίας επηρεάζουν την κλινική αποτελεσματικότητα του tDCS (Thibaut et al., 2015). Εκτός αυτού, σε πολλές περιπτώσεις τα κινητικά ελλείματα που προκύπτουν από ένα υπερσκηνδιακό ΑΕΕ σχετίζονται με το φαινόμενο της CCD, που μπορεί να έχει χρόνια χαρακτήρα, με μειωμένη αιματική ροή και μείωση της αυθόρμητης δραστηριότητας των κυττάρων Purkinje (Baron et al., 1981, Gold et al., 2002, Santos Ferreira et al., 2019). Ο νευρικός ερεθισμός της παρεγκεφαλίδας μπορεί να εφαρμοστεί για την τροποποίηση φλοιωδών περιοχών που φέρουν ανατομικές ή λειτουργικές συνδέσεις με την παρεγκεφαλίδα, και την τροποποίηση σχετιζόμενων με τις περιοχές αυτές λειτουργικών δικτύων (Wessel et al., 2017).

Νευροφυσιολογικές αλλαγές μετά από ΑΕΕ

Μια ισχαιμική βλάβη του εγκεφάλου μπορεί να προκαλέσει δραματικές αλλαγές εντός των πολύπλοκων νευρωνικών δικτύων στην πάσχουσα περιοχή. Ως απάντηση στη βλάβη ο εγκεφαλικός φλοιός ενεργοποιεί φαινόμενα νευροπλαστικότητας που αφορούν σε σημαντικό βαθμό τον περιτραυματικό ιστό στο πάσχον ημισφαίριο, αλλά και το αντίπλευρο ημισφαίριο, υποφλοιώδεις και νωτιαίες περιοχές.

Το κυριότερο εύρημα όσον αφορά την αυθόρμητη πλαστικότητα μετά από ΑΕΕ είναι η επαναχαρτογράφηση στην περιτραυματική περιοχή. Ισχαιμική βλάβη στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό στην περιοχή αντιπροσώπευσης του άνω άκρου οδηγεί σε σημαντική συρρίκνωση της αντιπροσώπευσης του άκρου αν δεν επιστρατευθούν μηχανισμοί νευροαποκατάστασης. Πέραν τούτου, εναλλακτικές περιτραυματικές περιοχές τείνουν να αναλάβουν τις απωλεσθείσες λειτουργίες. Ταυτόχρονα παρατηρείται ενισχυμένη δενδριτική και αξονική ανάπτυξη, καθώς και εκτεταμένη συναπτογένεση (Alia et al., 2017).

Ένα καίριο σημείο που επιδρά και στη λειτουργική αποκατάσταση αποτελούν οι αλλαγές στο υγιές ημισφαίριο και στις ενδοημισφαιρικές συνδέσεις. Παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητα στο υγιές ημισφαίριο κατά την οξεία μετατραυματική φάση, που ακολουθείται από αυξημένη δραστηριότητα στο πάσχον ημισφαίριο στη χρόνια φάση.

Η νευρωνική δραστηριότητα παρουσιάζει λειτουργική σύζευξη μεταξύ των δύο ημισφαιρίων, και η πλαγίωση αυτής σχετίζεται με διημισφαιρική αναστολή που επιτελείται μέσω του μεσολοβίου. Διαφαίνεται πως μετά από ετερόπλευρη ισχαιμική βλάβη, το μεσολόβιο υποκινεί μία εκτεταμένη διημισφαιρική αναστολή στο πάσχον ημισφαίριο, κάτι που σχετίζεται με τη μειωμένη νευρωνική δραστηριότητα σε αυτό (Alia et al., 2017).

Χάρη στην αυτόματη νευροπλαστικότητα, το ΚΝΣ αντισταθμίζει σε διαφορετικό βαθμό τη λειτουργική διαταραχή που προκύπτει από ένα ΑΕΕ. Παρ'ολ'αυτά, η αυτόματη αναδιοργάνωση προκαλεί πολλές φορές κακή προσαρμογή ή αποδεικνύεται ανεπαρκής για την ανάκτηση της προτραυματικής λειτουργικότητας (Ting et al., 2021). Βάσει του καίριου ρόλου που διαδραματίζει η χρονικότητα της προ- σε σχέση με την μετασυναπτική εκφόρτιση στην ανάπτυξη LTP ή LTD (Hebbian plasticity), ο νευρικός ερεθισμός έχει εισαχθεί δυναμικά στην αποκατάσταση μετά από ΑΕΕ, καθώς μπορεί να υποκινήσει τον συγχρονισμό που απαιτείται στην εκφόρτιση των νευρώνων ανάλογα με τον επιθυμητό στόχο.

Αλλαγές στο φλοιοπαρεγκεφαλιδικό σύστημα ακόλουθα από ΑΕΕ του εγκεφάλου

Ένα ΑΕΕ του εγκεφαλικού φλοιού επιφέρει ποικίλες νευροπλαστικές αλλαγές στο φλοιοπαρεγκεφαλιδικό σύστημα. Νευροφυσιολογικά παρατηρείται το φαινόμενο της διασταυρούμενης παρεγκεφαλιδικής διάσχισης (CCD), διαταραχή στην παρεγκεφαλιδική αναστολή του εγκεφάλου (CBI), και διαταραχή στις διεργασίες μάθησης.

Το φαινόμενο της CCD περιγράφει μια μείωση του μεταβολισμού και της αιματικής ροής στο αντίπλευρο παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο ακόλουθα από ΑΕΕ του εγκεφάλου, μέσω έμμεσης ή άμεσης προσβολής του φλοιοπαρεγκεφαλιδικού μονοπατιού. Η CCD εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου, μπορεί να επιμείνει μακροχρόνια, ενώ αποτελεί δείκτη κλινικής επιβάρυνσης. Καθώς οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στο παραπάνω φαινόμενο υπόκεινται σε τροποποίηση με τη χρήση των τεχνικών νευρικού ερεθισμού όπως αναφέρθηκε ανωτέρω (αύξηση της αιματικής ροής και της διεγερτικότητας των νευρικών κυττάρων), η CCD αποτελεί έναν νευροφυσιολογικό βιοδείκτη-στόχο της νευροαποκατάστασης (Wessel et al, 2017).

Το φαινόμενο της CBI απειλεί την δομική ακεραιότητα του παρεγκεφαλιδο-θαλαμο-φλοιικού δεματίου, κάτι που έχει συσχετιστεί με φτωχή κινητική επίδοση σε χρόνια ΑΕΕ. Σε διάφορες μελέτες έχει φανεί πως η CBI είναι μειωμένη σε ασθενείς που έχουν υποστεί αγγειακή βλάβη στον παρεγκεφαλιδικό φλοιό, το θάλαμο και την έσω κάψα. Επομένως προκύπτει ένας ακόμη νευροφυσιολογικός στόχος δράσης της νευροτροποποίησης για την ενίσχυση της υπολειπόμενης κινητικής επίδοσης.

Σε μία μελέτη των Askim et al. (2009), 12 ασθενείς με υπερσκηνιδιακό ΑΕΕ υποβλήθηκαν σε πρώιμη κινητοποίηση και φυσικοθεραπεία σε εξειδικευμένη μονάδα ΑΕΕ, προκειμένου να αναλυθούν με τη χρήση fMRI οι πρώιμες αλλαγές στα κινητικά δίκτυα, η συσχέτιση μεταξύ νευρωνικής δραστηριότητας και κινητικής επίδοσης, αλλά και να ποσοτικοποιηθούν οι αλλαγές στη νευρωνική δραστηριότητα σε σχέση με την κινητική μάθηση. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν κλινικά και απεικονιστικά την πρώτη εβδομάδα, καθώς και 3 μήνες μετά το ΑΕΕ. Τα ευρήματα αφορούσαν αυξημένη ενεργοποίηση του ραβδωτού σώματος αμφοτερόπλευρα και του αντίπλευρου παρεγκεφαλιδικού ημισφαιρίου στην οξεία φάση, και αυξημένη ενεργοποίηση του ομόπλευρου πρωτοταγούς αισθητικοκινητικού φλοιού στη χρόνια φάση.

Σύμφωνα με το αναθεωρημένο μοντέλο των Doyon και Ungerleider για την εγκεφαλική πλαστικότητα εντός του φλοιοραβδωτού και φλοιοπαρεγκεφαλιδικού συστήματος κατά την περίοδο μάθησης μιας νέας κινητικής διαδοχής ή της κινητικής προσαρμογής, επιστρατεύονται αντίστοιχες εγκεφαλικές δομές κατά την πρώιμη φάση της μάθησης, και οι δυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών των δομών είναι καίριες για την εδραίωση των κινητικών μοτίβων που απαιτούνται για μια επιδέξια κινητική συμπεριφορά. Η νευρωνική αντιπροσώπευση μιας νέας

κινητικής δεξιότητας θεωρείται πως κατανέμεται σε ένα δίκτυο δομών που περιλαμβάνει το φλοιοραβδωτό ή το φλοιοπαρεγκεφαλιδικό κύκλωμα, ανάλογα με τον τύπο της κινητικής μάθησης που απαιτείται. (Doyon et al., 2005)

Διαφαίνεται λοιπόν σύμφωνα με τα παραπάνω πως το μοτίβο της εγκεφαλικής ενεργοποίησης ακόλουθα από ένα ΑΕΕ προσομοιάζει εκείνο που δημιουργείται κατά την κινητική εκμάθηση. Ιδιαίτερα μετά από ένα υπερσκηνιδιακό ΑΕΕ, όπου η παρεγκεφαλίδα παραμένει δομικά ακέραιη, μπορεί να παρέχει μία δίοδο παρέμβασης στο δίκτυο κινητικής μάθησης.

Το παραπάνω συμπέρασμα προκύπτει και από μία μελέτη των Guder et al. (2019), οι οποίοι διερεύνησαν την επίδραση του παρεγκεφαλιδο-θαλαμο-φλοιικού δεματίου (DTCT) στη φλοιική διεγερσιμότητα σε χρόνιο ΑΕΕ με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας διάχυσης και δεσμιδογραφίας, έπειτα από διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό και των δύο ημισφαιρίων, σε πάσχοντες και υγιείς. Υπήρξε μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ της φλοιικής διεγερσιμότητας και της δομικής ακεραιότητας του DTCT, ανεξάρτητα από το βαθμό της βλάβης του φλοιονωτιαίου δεματίου, μεταξύ των πασχόντων.

Ανάλογα ευρήματα προκύπτουν και από μία μελέτη των Schulz et al. (2015), όπου συσχετίστηκε η μικροδομική ακεραιότητα των φλοιοπαρεγκεφαλιδικών δεματίων με το κινητικό υπόλειμμα έπειτα από υπερσκηνιδιακό ΑΕΕ σε 26 πάσχοντες σε σύγκριση με 26 υγιείς συμμετέχοντες. Κύριο εύρημα ήταν μια σημαντικά θετική συσχέτιση μεταξύ της ακεραιότητας της λευκής ουσίας του παρεγκεφαλιδο-θαλαμο-φλοιικού δεματίου και τόσο του γενικού κινητικού υπολείμματος, όσο και των λεπτών κινητικών δεξιοτήτων, συσχέτιση που δεν διαφάνηκε στους υγιείς συμμετέχοντες.

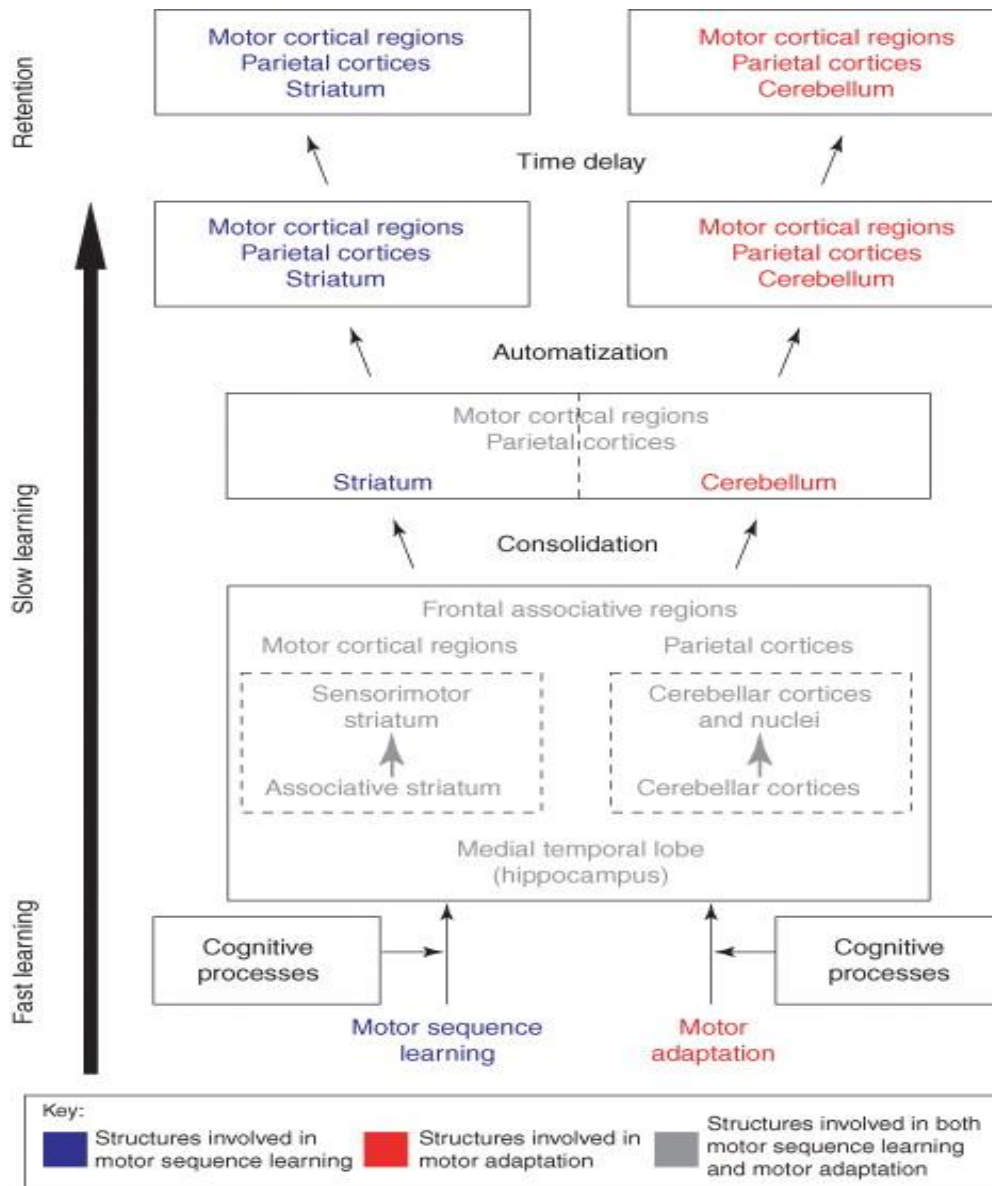
Στο ίδιο πλαίσιο που αφορά την παρεγκεφαλιδική συνδεσιμότητα μετά το ΑΕΕ και τη συσχέτιση της με το βαθμό της επακόλουθης βλάβης, οι Kalinosky et al. (2017) ανέπτυξαν έναν καινοτόμο δομικο-λειτουργικό δείκτη (structurofunctional connectivity index- SFCi) που σταθμίζει τις λειτουργικές συνδέσεις όπως απεικονίστηκαν στην fMRI με την υπολειπόμενη συνδεσιμότητα της λευκής ουσίας όπως μετρήθηκε με απεικόνιση υψηλής γωνιακής ανάλυσης διάχυσης (HARDI). Μεταξύ των ευρημάτων αναφέρεται πως η παρεγκεφαλιδοφλοιική συνδεσιμότητα σχετίζεται θετικά με τη λειτουργία του άνω άκρου μετά από ΑΕΕ (Sotelo et al., 2020), και συμπεραίνεται πως μπορεί να αποτελεί έναν δείκτη αισθητικοκινητικής λειτουργίας στους ασθενείς που έχουν υποστεί ΑΕΕ (Kalinosky et al., 2017).

Σε μία μελέτη των Jing Li et al. (2018) διερευνήθηκαν με DTI οι αλλαγές στην κλασματική ανισοτροπία (KA) των δεματίων της λευκής ουσίας σε ασθενείς που είχαν υποστεί ΑΕΕ στην περιοχή αιμάτωσης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, έπειτα από την εφαρμογή υψηλής συχνότητας rTMS στον ομόπλευρο κινητικό φλοιό. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, την ομάδα παρέμβασης και την ομάδα ελέγχου, και δεν παρουσίαζαν ουσιαστικές διαφορές στην

κλασματική ανισοτροπία πριν την παρέμβαση. Μετά τη θεραπεία με rTMS στην ομάδα παρέμβασης αναδείχθηκε αυξημένη ΚΑ στο αντίπλευρο φλοιονωτιαίο δεμάτιο, το χιασμό της γέφυρας, το μέσο παρεγκεφαλιδικό σκέλος, το αντίπλευρο άνω παρεγκεφαλιδικό σκέλος, το ομόπλευρο κάτω παρεγκεφαλιδικό σκέλος και τον αντίπλευρο έσω λημνίσκο, δεμάτια που σχηματίζουν το κύκλωμα φλοιού- γέφυρας -παρεγκεφαλίδας- θαλάμου- φλοιού.

Εξάλλου, σε μία μελέτη των Small et al. (2002), 12 ασθενείς με ΑΕΕ που παρουσίαζαν πάρεση άνω άκρου υποβλήθηκαν σε fMRI σε συνδυασμό με κινητικές δοκιμασίες σε τέσσερα χρονικά σημεία εντός έξι μηνών από το ΑΕΕ. Οι συμμετέχοντες που παρουσίασαν ικανοποιητική αποκατάσταση έφεραν αλλαγές στην ενεργοποίηση του παρεγκεφαλιδικού ημισφαιρίου αντίθετα στο τραυματισμένο φλοιονωτιαίο δεμάτιο, και διαφάνηκε μία σημαντική συσχέτιση της κινητικής ανάκαμψης με την ενεργοποίηση του αντίπλευρου παρεγκεφαλιδικού ημισφαιρίου, σε αντίθεση με την ενεργοποίηση του M1 ομόπλευρα στη βλάβη.

Βάσει των ανωτέρω ευρημάτων το παρεγκεφαλιδο-θαλαμο-φλοιικό δεμάτιο μπορεί να διαδραματίζει καίριο ρόλο στη μετάδοση ενός ενισχυτικού τονικού ερεθίσματος στον κινητικό φλοιό και κατά συνέπεια στην παραγωγή ικανοποιητικής κινητικής απόδοσης.



Εικόνα 14. Αναθεωρημένο μοντέλο των Doyon & Ungerleider για την πλαστικότητα εντός των φλοιοραβδωτών και φλοιοπαρεγκεφαλιδικών συστημάτων στην πορεία της κινητικής διαδοχικής μάθησης ή της κινητικής προσαρμογής. (Ανατύπωση από: Julien Doyon, Habib Benali, 'Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills', Current opinion in Neurobiology, April 2005)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Λειτουργικοί στόχοι νευροτροποποίησης της παρεγκεφαλίδας μετά από ΑΕΕ

Ελλείματα στη λεπτή κινητικότητα:

Οι κινητικές διαταραχές αποτελούν τα πιο συχνά παρατηρούμενα συμπτώματα μετά από ΑΕΕ επηρεάζοντας το 80-85% των ασθενών, με τις διαταραχές στη λεπτή κινητικότητα να επιδρούν σημαντικά στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και την αυτονομία. Η παρεγκεφαλίδα διαδραματίζει καίριο ρόλο στη ρύθμιση του κινητικού συντονισμού και της κινητικής ευελιξίας.

Διαταραχές βάδισης και ισορροπίας:

Οι ασθενείς που έχουν υποστεί ΑΕΕ παρουσιάζουν διαταραχή στο μοτίβο της βάδισης, που παρουσιάζεται είτε με μειωμένη ταχύτητα βάδισης, ή με χρονική/ χωρική ασυμμετρία στην κίνηση των άκρων, ή και διαταραχή στον έλεγχο της ισορροπίας και της στάσης. Η παρεγκεφαλίδα αποτελεί σημαντικό σταθμό στο δίκτυο ελέγχου της βάδισης, καθώς εμπλέκεται στην κινητική προσαρμογή και τον έλεγχο της ισορροπίας.

Γνωστικές διαταραχές:

Μεταξύ διάφορων μελετών η παρουσία γνωστικών ελλειμάτων μετά από ΑΕΕ εντοπίζεται σε διαφορετικό βαθμό στο 50-70% των ασθενών. Η γνωστική εξάσκηση σε συνδυασμό με νευρικό ερεθισμό αποτελεί μία ανερχόμενη στρατηγική παρέμβασης. Η παρεγκεφαλίδα, και συγκεκριμένα ο οπίσθιος λοβός, εμπλέκεται στις εκτελεστικές λειτουργίες, την οπτικοχωρική επεξεργασία, τη γλώσσα και τη ρύθμιση του συναισθήματος, αποτελεί επομένως ανατομικό στόχο παρέμβασης. (Wessel et al. 2017)

Στο παρόν μέρος παρουσιάζονται βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν τη στόχευση της παρεγκεφαλίδας μέσω των τεχνικών νευροτροποποίησης στην κινητική και γλωσσική αποκατάσταση μετά από ΑΕΕ του εγκεφάλου.

Πίνακας 1. Μελέτες εφαρμογής NICS στην κινητική και γλωσσική αποκατάσταση μετά από AEE

Μελέτη	Τεχνική	Δείγμα	Πρωτόκολλο	Λειτουργικός στόχος	Αποτελέσματα
Zhong et al., 2021	Cerebellar rTMS	Υποξύ AEE, σύνολο 143 ασθενείς: n=38 ομάδα παρέμβασης πάσχοντος ημισφαιρίου, n= 39 ομάδα παρέμβασης υγιούς ημισφαιρίου n=35 ομάδα παρέμβασης παρεγκεφαλίδα n=35 control group	20 min. 5 Hz rTMS για 2 w. (σύν. 10 μέρες) στην περιοχή αναπαράστασης του μνουοειδούς μυός	Δυσφαγία	Κλινική βελτίωση με χρήση των κλιμάκων SSA, PAS, GUSS
Zandvliet et al., 2018	Cerebellar tDCS	Χρόνιο AEE n= 15 ασθενείς n=10 control group	20 min. 1.5 mA σε τρεις συνεδρίες, ανοδικός ερεθισμός στο αντίπλευρο ή ομόπλευρο παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο ή sham ερεθισμός	Στατική ισορροπία	Βελτίωση της επίδοσης με tDCS αντίπλευρου ημισφαιρίου
Koch et al., 2018	Cerebellar iTBS	Χρόνιο AEE n=18 ομάδα παρέμβασης n=18 control group	Cb-iTBS + φυσικοθεραπεία/ sham iTBS + φυσικοθεραπεία 2 συστοιχίες iTBS με μεσοδιάστημα 5 min και σύνολο 1200 παλμούς	Βάδιση-ισορροπία	Μεγαλύτερη σταθερότητα βάδισης, μετάβαση στην ανεξάρτητη βάδιση
Picelli et al., 2018	Cerebellar tDCS + διαδερμικός ηλεκτρικός νωτιαίος ερεθισμός	Χρόνιο AEE n= 10 A ομάδα παρέμβασης n= 10 B ομάδα παρέμβασης	A: Ρομποτική εξάσκηση+ καθοδικό tDCS αντίπλευρου παρ. ημισφαιρίου + καθοδικός διαδερμικός νωτιαίος ερεθισμός/ B: Ρομποτική εξάσκηση +	Βάδιση	Διαφορά βελτίωσης στο 6MWT αμέσως μετά την παρέμβαση στο πρώτο γκρουπ Διαφορά βελτίωσης κινητικότητας του πάσχοντος

			ανοδικός ερεθισμός πάσχοντος εγκεφ. ημισφαιρίου + διαδερμικός νωτιαίος ερεθισμός		άκρου στο πρώτο γκρουπ
Picelli et al. (2019)	Cerebellar tDCS+ διαδερμικός νωτιαίος ερεθισμός	Χρόνιο AEE n= 20 A ομάδα παρέμβασης n=20 B ομάδα παρέμβασης	A: Ρομποτική εξάσκηση + καθοδικό tDCS αντίπλευρου παρεγκεφ. ημισφαιρίου + διαδερμικός νωτιαίος ερεθισμός/ B: Ρομποτική εξάσκηση + καθοδικό tDCS ομόπλευρου παρεγκεφ. ημισφαιρίου + διαδερμικός νωτιαίος ερεθισμός	Βάδιση	Βελτίωση στις παραμέτρους βάδισης για κάθε ομάδα
Xie et al. (2021)	Cerebellar iTBS	Χρόνιο AEE n = 17 ομάδα παρέμβασης n = 17 control group	Φυσικοθεραπεία + iTBS/ sham iTBS	Βάδιση	Βελτίωση επίδοσης
Liao et al. (2020)	Cerebellar iTBS	Υποξύ/Χρόνιο AEE n = 15 ομάδα παρέμβασης n = 15 control group	Φυσικοθεραπεία + iTBS/ sham iTBS	Ισορροπία	Βελτίωση ισορροπίας
Di Lorenzo et al. (2017)	Cerebellar iTBS	Χρόνιο AEE n = 8 ομάδα παρέμβασης n = 8 control group	Φυσικοθεραπεία + iTBS/ sham iTBS	Φλοική αναδιοργάνωση, λειτουργική ανάκαμψη	Βελτίωση στις κλίμακες UEFMA, BBS
Sebastian et al. (2016)	Cerebellar tDCS	Χρόνιο AEE αριστερού ημισφαιρίου, 1 ασθενής	Λογοθεραπεία + tDCS δεξιάς παρεγκεφαλίδας	Γλωσσική ανάκαμψη	Βελτιωμένη ορθογραφία
Marangolo et al. (2018)	Cerebellar tDCS	Χρόνιο AEE αριστερού ημισφαιρίου, 12 ασθενείς, crossover study	Λογοθεραπεία + καθοδικό/ sham tDCS σε δοκιμασία εκφώνησης/	Γλωσσική ανάκαμψη	Βελτιωμένη ανάκτηση ρημάτων

			παραγωγής ρημάτων		
Sebastian et al. (2020)	Cerebellar tDCS	Χρόνιο AEE αριστερού ημισφαιρίου, 21 ασθενείς, crossover study	Λογοθεραπεία + καθοδικό/ sham tDCS	Γλωσσική ανάκαμψη	Βελτιωμένη επίδοση στην δοκιμασία μη εξασκημένης ονομασίας

NICS στην αποκατάσταση της δυσφαγίας μετά από AEE

Τα πρώτα ευρήματα για την προοπτική αποτελεσματικής χρήσης του παρεγκεφαλιδικού TMS στην αποκατάσταση της δυσφαγίας τέθηκαν από μία μελέτη των Jayasekeran et al. (2011) όπου διερευνήθηκε με TMS σε 16 υγιείς συμμετέχοντες η αλληλεπίδραση μεταξύ παρεγκεφαλίδας και φλοιικής κινητικής δραστηριότητας στην περιοχή αντιπροσώπευσης του φάρυγγα. Αναδείχθηκε ενίσχυση των φαρυγγικών κινητικών προκλητών δυναμικών (PMEP) και αύξηση του εύρους τους με τη χρήση TMS συζευγμένων παλμών με χορήγηση preconditioning stimulus στην παρεγκεφαλίδα. Σε μία μελέτη των Sasegbon et al. (2019) χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο πρόκλησης ‘ημισφαιρικού AEE’ με την εφαρμογή χαμηλής συχνότητας (κατασταλτικού) rTMS στη φαρυγγική κινητική περιοχή με το χαμηλότερο κινητικό ουδό ηρεμίας (RMT). Το παραπάνω ακολούθησε εφαρμογή υψηλής συχνότητας (10 Hz) rTMS στο δεξί και αριστερό παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο στην περιοχή αντιπροσώπευσης του φάρυγγα, με αποτέλεσμα πλήρη αντιστροφή των κατασταλτικών PMEP’s αλλά και της διαταραγμένης καταποτικής συμπεριφοράς. (Sasegbon et al., 2019)

Τα ευρήματα της παραπάνω μελέτης επιβεβαιώθηκαν από την ίδια ομάδα συγγραφέων (Sasegbon et al., 2020) , με το διημισφαιρικό rTMS να αποδεικνύεται σημαντικά περισσότερο ενισχυτικό για τα PMEP’s και την δραστηριότητα κατάποσης σε σύγκριση με το ετερόπλευρο TMS.

Επιπλέον, οι Sasegbon et al. (2021) ανέδειξαν πως η εφαρμογή rTMS στον σκόληκα της παρεγκεφαλίδας έχει ανασταλτική δράση στην φαρυγγική φλοιική δραστηριότητα και την συμπεριφορά της κατάποσης, κάτι που υποδεικνύει διαφορετικές νευροερεθιστικές ιδιότητες των σκωληκο-φλοιικών συνδέσεων. Πολλαπλές μελέτες fMRI έχουν αναδείξει τον ενεργό ρόλο της παρεγκεφαλίδας στην κατάποση, και σε συνδυασμό με τα ευρήματα από τις μελέτες εφαρμογής TMS, συμπεραίνεται πως η παρεγκεφαλίδα αποτελεί σημαντικό σταθμό στο σύστημα κινητικού

ελέγχου της κατάποσης, και μπορεί να αποδειχθεί κομβικός στόχος παρέμβασης σε ασθενείς με δυσφαγία έπειτα από ΑΕΕ. (Sasegbon et al., 2021)

Οι Zhong et al. (2021) μελέτησαν σε μία τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή την αποτελεσματικότητα ενός πρωτοκόλλου rTMS σε διαφορετικές περιοχές για την βελτίωση της δυσφαγίας έπειτα από ΑΕΕ. 143 στο σύνολο ασθενείς που δεν είχαν λάβει άλλη θεραπεία αποκατάστασης, με υποξύ ΑΕΕ και δυσφαγία όπως επιβεβαιώθηκε με ενδοσκοπική μελέτη κατάποσης (FEES), χωρίστηκαν σε 4 ομάδες οι οποίες υποβλήθηκαν αντίστοιχα σε : rTMS του υγιούς ημισφαιρίου, rTMS του πάσχοντος ημισφαιρίου, rTMS της παρεγκεφαλίδας, και καμία παρέμβαση. Όλες οι ομάδες των ασθενών έλαβαν συμπληρωματική παραδοσιακή φυσικοθεραπευτική άσκηση για 30min μετά την παρέμβαση (θερμικό ερεθισμό, ασκήσεις φωνητικών χορδών, ασκήσεις ενδυνάμωσης οροφαρυγγικών μυών). Το πρωτόκολλο rTMS που χρησιμοποιήθηκε ήταν 5Hz για 20 min με σύνολο 1.800 παλμούς/ ημέρα, που εφαρμόστηκε στην περιοχή αντιπροσώπευσης του μπουοειδούς μυός για κάθε περιοχή παρέμβασης (στην παρεγκεφαλίδα 4.3cm πλαγίως και 2.4cm κάτωθεν του ινίου). Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με τις κλίμακες FEDSS, SSA, GUSS και PAS για την αξιολόγηση της δυσφαγίας και της δυσκαταποσίας. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν σημαντικές διαφορές σε όλες τις κλίμακες αξιολόγησης τόσο στις 2 όσο και στις 4 εβδομάδες μετά την παρέμβαση, στις τρεις ομάδες των συμμετεχόντων που έλαβαν θεραπεία με rTMS, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης ανά περιοχή.

NICS στην αποκατάσταση της ισορροπίας και της βάδισης μετά από ΑΕΕ

Η επίτευξη της ισορροπίας μπορεί να θεωρηθεί μία έκφανση προσαρμογής της στάσης, και τα παρεγκεφαλιδικά ημισφαίρια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην κινητική προσαρμογή, όπως αναλύθηκε ανωτέρω. Ο μεσότερα κείμενος κροκυδοοζώδης λοβός σχετίζεται αμεσότερα με την στατική ισορροπία, ωστόσο δεν αποτελεί εύκολο στόχο νευροτροποποίησης λόγω της πρόσθιας θέσης του (Zandvliet et al., 2018) .Η καλύτερη ισορροπία σχετίζεται με καλύτερη βάδιση, μειωμένο κίνδυνο πτώσεων και βελτιωμένη λειτουργική ανεξαρτησία μετά από ΑΕΕ (Liao et al., 2020).

Η επίδραση του παρεγκεφαλιδικού tDCS στον έλεγχο της στατικής ισορροπίας διερευνήθηκε αρχικά σε υγιή υποκείμενα, με μία μελέτη των Inukai et al. (2016) όπου εφαρμόστηκε καθοδικό και ανοδικό tDCS πλησίον της αιθουσαιοπαρεγκεφαλίδας σε 16 υγιείς συμμετέχοντες , και

αναδείχθηκε σημαντική θετική επίδραση του καθοδικού tDCS στις παραμέτρους στατικής ισορροπίας .

Σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη των Zandvliet et al. (2018) 15 ασθενείς με χρόνια υπερσκηνιδιακό ΑΕΕ και διαταραγμένη στατική ισορροπία (<56 στην κλίμακα BBS) , και 10 υγιείς συμμετέχοντες υπεβλήθησαν σε ανοδικό tDCS της παρεγκεφαλίδας ταυτόχρονα με μία δοκιμασία στατικής παρακολούθησης κινούμενου στόχου. Το πρωτόκολλο εφαρμογής του tDCS αφορούσε τοποθέτηση ενός ανοδικού ηλεκτροδίου 3cm πλαγίως του ινίου και δύο καθοδικών ηλεκτροδίων στους ομόπλευρους βυκανήτεις μυς, σε συνεδρία 20 min με χορήγηση ρεύματος έντασης 1.5mA. Για τους ασθενείς συμμετέχοντες πραγματοποιήθηκαν τρεις συνεδρίες συνολικά με μεσοδιάστημα 1-2 εβδομάδες, και εφαρμόστηκε ανοδικό tDCS είτε στο αντίπλευρο ή στο ομόπλευρο της βλάβης παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο, ή sham tDCS, ενώ για τους υγιείς συμμετέχοντες πραγματοποιήθηκαν δύο συνεδρίες με εφαρμογή είτε ανοδικού ή sham tDCS ομόπλευρα στο κυρίαρχο κάτω άκρο. Η επίδραση του tDCS εξετάστηκε σε τρεις στατικές θέσεις, με ανοιχτούς /κλειστούς οφθαλμούς, και με το ένα πόδι έμπροσθεν του άλλου, και αναδείχθηκε σημαντική μείωση παραμέτρων του Κέντρου Πίεσης στην τελευταία περίπτωση στους ασθενείς συμμετέχοντες, υποδεικνύοντας βελτιωμένη επίδοση ισορροπίας.

Σε μια μελέτη των Koch et al. (2018), 36 ασθενείς με χρόνια υποφλοιώδες ή φλοιικό ΑΕΕ στην περιοχή άρδευσης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και κλινική εικόνα ημιπάρεσης και διαταραχής της ισορροπίας, υποβλήθηκαν σε καθημερινές συνεδρίες παρεγκεφαλιδικού iTBS σε συνδυασμό με φυσικοθεραπευτική άσκηση (διατάσεις, κινητοποίηση, νευρομυική ενίσχυση) . Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, με την πρώτη ομάδα να υποβάλλεται σε iTBS+ φυσικοθεραπεία και τη δεύτερη ομάδα σε sham iTBS και φυσικοθεραπεία. Το πρωτόκολλο της παρέμβασης αφορούσε χορήγηση 2 συστοιχιών iTBS στο αντίπλευρο της βλάβης παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο, με μεσοδιάστημα χορήγησης 5 min και σύνολο 1200 παλμούς ανά συνεδρία, με σύνολο 15 συνεδρίες (3 εβδομάδες) . Προ της παρέμβασης καθώς και 3 εβδομάδες έπειτα αυτής έγινε κλινική αξιολόγηση, ανάλυση βάρδισης και ανάλυση της φλοιικής δραστηριότητας με TMS+HEG. Η αποτελεσματικότητα της παρέμβασης αξιολογήθηκε κυρίαρχα με τις διαφορετικές μετρήσεις στην κλίμακα BBS ,και δευτερευόντως με τις αλλαγές στα συνολικά σκορ στις κλίμακες Fugl-Meyer και Barthel Index ,καθώς και τις διαφορές στην ανάλυση της βάρδισης και της φλοιικής δραστηριότητας. Τα ευρήματα της μελέτης συμπυκνώνονται στη συνολική αύξηση του σκορ στην κλίμακα BBS καθώς και τη μείωση του πλάτους βηματισμού, που αντανάκλα μεγαλύτερη σταθερότητα βάρδισης, στην ανάλυση βάρδισης στους συμμετέχοντες που υπεβλήθησαν σε iTBS συνδυαστικά με φυσικοθεραπεία. Η βελτίωση των σκορ στην κλίμακα BBS κλινικά αφορούσε μετάβαση από την υποστηριζόμενη στην ανεξάρτητη βάρδιση, και ταυτόχρονα αποτελεί δείκτη μείωσης του συνολικού κινδύνου πτώσεων.

Τα παραπάνω ευρήματα συνδυάστηκαν με αναλογική ενίσχυση της νευρωνικής δραστηριότητας στον οπίσθιο βρεγματικό φλοιό του πάσχοντος ημισφαιρίου, κάτι που πιθανότατα σχετίζεται με την επαγωγή LTP στο επίπεδο του παρεγκεφαλιδικού φλοιού και κατ'επέκταση ενίσχυση παρεγκεφαλιδοφλοιικών μονοπατιών στο αντίπλευρο ημισφαίριο.

Σε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Liao et al. (2020) αξιολογήθηκε η ισορροπία και η κινητική ανάκαμψη σε 30 ημιπαρετικούς ασθενείς με υποξύ ή χρόνια ΑΕΕ και διαταραχή ισορροπίας (<56 στην κλίμακα BBS). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες και υποβλήθηκαν σε δέκα συνεδρίες (2 εβδομάδες) 3 min- iTBS /sham iTBS στο αντίπλευρο της βλάβης παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο αντίστοιχα, συνοδευόμενο από φυσικοθεραπεία για 50 min. Βασικός στόχος αξιολόγησης ήταν η κλίμακα BBS, που αποτελεί το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο κλινικό εργαλείο αξιολόγησης της στατικής και δυναμικής ισορροπίας σε νευρολογικούς ασθενείς, ενώ δευτερευόντως αξιολογήθηκαν οι κλίμακες TIS (trunk impairment scale), Fugl-Meyer, Barthel Index, καθώς και η φλοιονωτιαία διεγερσιμότητα. Το βασικό εύρημα της μελέτης ήταν μια σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, υπέρ της ομάδας παρέμβασης, στη βελτίωση του σκορ στην κλίμακα BBS έπειτα από 2 εβδομάδες iTBS σε συνδυασμό με φυσικοθεραπεία.

Η ίδια ομάδα συγγραφέων(Xie et al., 2021) επιστράτευσε 34 ασθενείς με χρόνια ετερόπλευρο ΑΕΕ και διαταραχή βάδισης, που υποβλήθηκαν στο ίδιο πρωτόκολλο παρέμβασης (δέκα συνεδρίες iTBS/ sham iTBS στο αντίπλευρο της βλάβης παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο αντίστοιχα, συνοδευόμενο από φυσικοθεραπεία για 50 min). Βασικός σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της κλίμακας Fugl-Meyer για τα κάτω άκρα, που θεωρείται αξιόπιστο εργαλείο για την εκτίμηση του βαθμού ικανοποιητικού κινητικού ελέγχου ((Xie et al., 2021), ενώ δευτερευόντως αξιολογήθηκε η επίδοση βάδισης με τις δοκιμασίες 10 MWT (ten-minute walking test), TUG (timed up and go test) και FAC (functional ambulation category scale), και η φλοιονωτιαία διεγερσιμότητα με τη μέτρηση του εύρους των MEP's του πάσχοντος M1 στην περιοχή αντιπροσώπευσης του άνω άκρου έπειτα από εφαρμογή TMS μονήρων παλμών. Και οι δύο ομάδες παρουσίασαν ήπια βελτίωση με το χρόνο (αξιολόγηση στη 1 και 2 εβδομάδες μετά την παρέμβαση) στην κλίμακα Fugl-Meyer, χωρίς ουσιαστική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Όσον αφορά την επίδοση βάδισης, στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων αναδείχθηκε στο 10 MWT (comfortable+ maximum walking test) , με σημαντική μείωση των χρόνων σε όλες τις φάσεις αξιολόγησης στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν πως τα ευρήματα της μελέτης υποδεικνύουν υπεροχή του iTBS της παρεγκεφαλίδας σε συνδυασμό με φυσικοθεραπεία, σε σύγκριση με την απλή φυσικοθεραπεία σε ασθενείς με χρόνια ΑΕΕ, όσον αφορά τη βελτίωση της βάδισης, κάτι που συμφωνεί με προηγούμενες μελέτες (Koch et al., 2019).

Βασισμένοι στα ευρήματα μιας προηγούμενης μελέτης, που αφορούσαν την ενίσχυση της επίδρασης της θεραπείας ρομποτικής εξάσκησης σε ασθενείς με χρόνια ΑΕΕ με την εφαρμογή εγκεφαλικού tDCS σε συνδυασμό με διαδερμικό νωτιαίο ερεθισμό, οι Picelli et al. (2018) διεξήγαγαν μια νέα μελέτη ανάλογου πρωτοκόλλου με την εφαρμογή αυτή τη φορά παρεγκεφαλιδικού ηλεκτρικού ερεθισμού. Το θεωρητικό υπόβαθρο αφορά στη νευρωνική βάση της βάρδισης, που συνίσταται σε μια πολύπλοκη οργάνωση μηχανισμών ελέγχου που περιλαμβάνουν υπερνωτιαίες δομές αλλά και νωτιαία δίκτυα που σχηματίζουν τις *γεννήτριες κεντρικού προτύπου*, με την παρεγκεφαλίδα να αποτελεί σημαντικό σταθμό ελέγχου (Picelli et al., 2018). 20 ασθενείς με ετερόπλευρο χρόνια ΑΕΕ που συμμετείχαν σε θεραπεία ρομποτικής εξάσκησης χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, με την πρώτη ομάδα να λαμβάνει ταυτόχρονα καθοδικό παρεγκεφαλιδικό ερεθισμό του αντίπλευρου στη βλάβη ημισφαιρίου σε συνδυασμό με καθοδικό νωτιαίο ερεθισμό, και τη δεύτερη ομάδα να λαμβάνει ταυτόχρονα ανοδικό εγκεφαλικό ερεθισμό στο ημισφαίριο της βλάβης σε συνδυασμό με καθοδικό νωτιαίο ερεθισμό. Το πρωτόκολλο εφαρμογής του καθοδικού παρεγκεφαλιδικού tDCS αφορούσε χορήγηση ρεύματος έντασης 2mA για 20 min (διάρκεια της ρομποτικής εξάσκησης), με στόχο τη μείωση του ανασταλτικού τόνου επί του M1. Πρωταρχικός σκοπός της μελέτης ήταν η σύγκριση της επίδρασης των δύο εφαρμοζόμενων πρωτοκόλλων στα οφέλη της ρομποτικής εξάσκησης με αξιολόγηση των αλλαγών στην βλεπτη δοκιμασία βάρδισης (6MWT) , και δευτεροπαθής σκοπός η αξιολόγηση τυχόν καταγραφόμενων βελτιώσεων στην κινητικότητα, χωροχρονικές παραμέτρους της βάρδισης, και τη σπαστικότητα. Το βασικό εύρημα της μελέτης ήταν μια σημαντική διαφορά στη βελτίωση της ικανότητας βάρδισης όπως αξιολογήθηκε με το 6MWT στους ασθενείς της πρώτης ομάδας αμέσως μετά την παρέμβαση, που ωστόσο δεν διατηρήθηκε στις επόμενες αξιολογήσεις στις δύο και τέσσερις εβδομάδες μετά την παρέμβαση, ενώ ανάλογα ευρήματα προέκυψαν και στην αξιολόγηση του ρυθμού της βάρδισης. Επιπλέον, αναδείχθηκε σημαντική διαφορά υπέρ της πρώτης ομάδας ασθενών όσον αφορά την βελτίωση της κινητικότητας του πάσχοντος άκρου σε όλες τις φάσεις της αξιολόγησης.

Στόχος της παραπάνω μελέτης ήταν η σύγκριση δύο εναλλακτικών στρατηγικών για την επαναφορά της ισορροπημένης δραστηριότητας μεταξύ των ημισφαιρίων και την αντιστροφή των επιπτώσεων της ημισφαιρικής αναστολής, είτε με τον άμεσο ανοδικό ερεθισμό του πάσχοντος M1, ή με τον έμμεσο ερεθισμό του μέσω του αντίπλευρου παρεγκεφαλιδο-θαλαμο-φλοιικού δεματίου (Picelli et al., 2018). Τα ευρήματα υποστηρίζουν την υπόθεση των συγγραφέων πως η δεύτερη στρατηγική ίσως αποδεικνύεται περισσότερο αποτελεσματική για την ενίσχυση του οφέλους της θεραπείας ρομποτικής εξάσκησης σε συνδυασμό με νωτιαίο καθοδικό ερεθισμό. Μεθοδολογικά αυτό πιθανόν να αποδίδεται στην αποτελεσματικότερη φλοιική ενίσχυση με τον ερεθισμό μίας ακέραιας δομικά και λειτουργικά περιοχής.

Στο ίδιο μοτίβο, οι Picelli et al. (2019) διεξήγαγαν μια νέα μελέτη όπου συμμετείχαν 40 ασθενείς με χρόνιο ΑΕΕ, και στην περίπτωση αυτή εφαρμόστηκε ταυτόχρονα με ρομποτική εξάσκηση καθοδικός ηλεκτρικός ερεθισμός είτε του αντίπλευρου στη βλάβη ή του ομόπλευρου παρεγκεφαλιδικού ημισφαιρίου, σε συνδυασμό με διαδερμικό νωτιαίο ερεθισμό. Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν εκ νέου η σύγκριση δύο στρατηγικών ενίσχυσης της λειτουργικής ανάκαμψης (μέσω ‘καταστολής’ έκαστου ημισφαιρίου) βάσει δύο διαφορετικών μοντέλων, με το πρώτο να αναθέτει στο υγιές ημισφαίριο έναν επιβλαβή για την λειτουργική ανάκαμψη ρόλο λόγω αυξημένης αναστολής διά του μεσολοβίου, και το δεύτερο να αποδίδει θετική συνεισφορά του υγιούς ημισφαιρίου στη λειτουργική ανάκαμψη βάσει της υπόθεσης της λειτουργικής αναδιοργάνωσης. Συνολικά η μελέτη ανέδειξε σημαντική βελτίωση για την κάθε ομάδα σε όλες τις φάσεις της αξιολόγησης στις παραμέτρους της βάδισης και κινητικότητας που χρησιμοποιήθηκαν και στην προηγούμενη μελέτη, χωρίς να προκύψουν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Βάσει των ανωτέρω θεωρήθηκε από τους συγγραφείς πως πιθανό να εμπλέκονται στο συγκεκριμένο δείγμα ασθενών μηχανισμοί αναδιοργάνωσης μετά το ΑΕΕ που να αφορούν τόσο το μοντέλο της ημισφαιρικής αναστολής, όσο και το μοντέλο της αναδιοργάνωσης.

Οι Di Lorenzo et al. (2017), βασισμένοι στα δεδομένα που αφορούν τη συμμετοχή της παρεγκεφαλίδας στη λειτουργική αναδιοργάνωση των κινητικών δικτύων μετά από ΑΕΕ, και τη χρησιμότητα του TMS στην ενίσχυση των προσαρμοστικών έναντι των δυσπροσαρμοστικών διεργασιών στην αποκατάσταση του ΑΕΕ, διεξήγαγαν μία μελέτη με στόχο τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του παρεγκεφαλιδικού iTBS σε συνδυασμό με φυσικοθεραπεία για τη λειτουργική ανάκαμψη ασθενών με ημισφαιρικό ΑΕΕ. 16 ασθενείς με χρόνιο ΑΕΕ στην περιοχή άρδευσης της ΜΕΑ υποβλήθηκαν είτε σε iTBS ή σε sham iTBS στο παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο αντίπλευρα της βλάβης σε συνδυασμό με φυσικοθεραπεία ακόλουθα της παρέμβασης, για 15 συνεδρίες (3 εβδομάδες). Πριν, αμέσως μετά την παρέμβαση, καθώς και 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης έγιναν νευροφυσιολογικές μετρήσεις (SICI, LICI, ICF, CBI), καταγραφές της φλοιικής δραστηριότητας με TMS- EEG, καταγραφή της λειτουργικής και δομικής συνδεσιμότητας με fMRI και DW-MRI, καθώς και κλινική αξιολόγηση με τις κλίμακες UEFMA, JTT, ARAT, SIS, 10 MWT, και BBS. Τα βασικά ευρήματα της μελέτης ήταν πως η ομάδα παρέμβασης παρουσίασε σημαντική βελτίωση στις κλίμακες UEFMA και BBS σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, καθώς και σημαντική αύξηση στην α- και β- τονική δραστηριότητα του πάσχοντος M1, που σχετίζεται με την αναδιοργάνωση των παρεγκεφαλιδοφλοιικών δικτύων (Di Lorenzo et al, 2017).

NICS στη γλωσσική αποκατάσταση μετά από ΑΕΕ

Η προοπτική χρήσης του μη επεμβατικού παρεγκεφαλιδικού ερεθισμού στην αποκατάσταση της αφασίας έχει προκύψει από την κατανόηση της συμμετοχής της παρεγκεφαλίδας σε γλωσσικές διεργασίες πέραν της άρθρωσης, όπως η φωνημική και σημασιολογική ευχέρεια (σχολ. ανωτέρω) (Turkeltaub et al., 2016). Η αυξημένη ενεργοποίηση στο δεξί παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο έχει συσχετιστεί με βελτιωμένη επίδοση σε αφασικούς ασθενείς (Heath et al., 2013; Szaflarski et al., 2013, Turkeltaub et al., 2016), ενώ έχει φανεί σε χρόνιους αφασικούς ασθενείς μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας των παρεγκεφαλιδικών ημισφαιρίων, με το βαθμό της ατροφίας να σχετίζεται με μειωμένη παραγωγή λόγου (Turkeltaub et al., 2016, Xing et al., 2016).

Σημαντικά ευρήματα που έθεσαν τις βάσεις για την θεραπευτική χρήση του tDCS της παρεγκεφαλίδας στην αποκατάσταση της αφασίας προέκυψαν από μία μελέτη των Turkeltaub et al. (2016), όπου αξιολογήθηκε η επίδοση 76 υγιών συμμετεχόντων σε δοκιμασίες άρθρωσης και λεκτικής ευχέρειας έπειτα από την εφαρμογή ανοδικού, καθοδικού ή sham ερεθισμού σε δύο παρεγκεφαλιδικές περιοχές (πρόσθια και δεξιά οπισθοπλάγια), και ταυτόχρονα διερευνήθηκε το κατά πόσον η εφαρμογή ανοδικού tDCS στην δεύτερη περιοχή τροποποιεί τη λειτουργική συνδεσιμότητα των γλωσσικών δικτύων σε 27 υγιείς συμμετέχοντες. Από τη μελέτη προέκυψε βελτιωμένη επίδοση στη φωνημική ευχέρεια μετά την εφαρμογή του ερεθισμού στην οπισθοπλάγια παρεγκεφαλίδα, με μία μικρή υπεροχή του ανοδικού ερεθισμού. Ταυτόχρονα αναδείχθηκε αυξημένη συνδεσιμότητα μεταξύ παρεγκεφαλίδας και φλοιικών γλωσσικών δικτύων που αφορούν τόσο γνωστικές όσο και κινητικές πλευρές της γλώσσας. Οι συγγραφείς προτείνουν βάσει των ευρημάτων της μελέτης τρεις θετικές επιδράσεις του παρεγκεφαλιδικού tDCS στην αποκατάσταση της αφασίας, την απευθείας βελτίωση της γλωσσικής επίδοσης, την τροποποίηση της συνδεσιμότητας των γλωσσικών δικτύων του αριστερού εγκεφαλικού ημισφαιρίου, και την ενίσχυση των μηχανισμών της γλωσσικής μάθησης.

Τα πρώτα ευρήματα σε κλινικό πληθυσμό προέκυψαν από τη μελέτη περίπτωσης των Sebastian et al. (2016), που αφορούσε έναν ασθενή με αμφοτερόπλευρο έμφρακτο μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας με συνεπαγόμενη αφασία και αναρθρία, που υποβλήθηκε σε 15 συνεδρίες tDCS δεξιού παρεγκεφαλιδικού ημισφαιρίου σε συνδυασμό με λογοθεραπεία, έπειτα από 15 συνεδρίες sham tDCS σε συνδυασμό με λογοθεραπεία. Από τη μελέτη προέκυψε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στις ικανότητες ορθογραφίας μετά την παρέμβαση με tDCS, αλλά και αυξημένη λειτουργική συνδεσιμότητα στα φλοιοπαρεγκεφαλιδικά κυκλώματα.

Οι Marangolo et al. (2018) χρησιμοποίησαν ένα μεγαλύτερο κλινικό δείγμα για να διερευνήσουν το ρόλο του παρεγκεφαλιδικού tDCS στην ενίσχυση του οφέλους της λογοθεραπείας στη γλωσσική αποκατάσταση σε αφασικούς ασθενείς. 12 συμμετέχοντες με χρόνια

ΑΕΕ αριστερού εγκεφαλικού ημισφαιρίου και ήπια παραγωγική αφασία χωρίς δυσαρθρία, υποβλήθηκαν σε τέσσερις διαφορετικές πειραματικές συνεδρίες παρέμβασης : καθοδικό ερεθισμό και sham ερεθισμό κατά τη διάρκεια μιας δοκιμασίας παραγωγής ρημάτων, και καθοδικό ερεθισμό και sham ερεθισμό κατά τη διάρκεια μιας δοκιμασίας εκφώνησης ρημάτων. Το πρωτόκολλο εφαρμογής του tDCS αφορούσε τοποθέτηση του ανοδικού ηλεκτροδίου στο δεξί παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο, 1 cm κάτωθεν και 4 cm πλάγια του ινίου (όπου προσεγγιστικά προβάλλεται το παρεγκεφαλιδικό λόβιο VII εντός του κρανίου), και του καθοδικού ηλεκτροδίου στον δεξί ώμο, και χορήγηση ρεύματος έντασης 2mA. Μετά το πέρας της παρέμβασης, σημαντική βελτίωση στην μνημονική ανάκτηση ρημάτων αναδείχθηκε στην περίπτωση της δοκιμασίας παραγωγής ρημάτων.

Σε μία μελέτη των Sebastian et al. (2020) αξιολογήθηκε η εφαρμογή tDCS στην δεξιά παρεγκεφαλίδα σε συνδυασμό με λογοθεραπεία μέσω υπολογιστή σε 21 ασθενείς με αφασία επί χρόνιου ΑΕΕ αριστερού ημισφαιρίου. Οι ασθενείς έλαβαν σε δύο διαφορετικές φάσεις παρέμβασης με μεσοδιάστημα δύο μηνών 15 θεραπευτικές συνεδρίες που περιλάμβαναν εναλλακτικά είτε tDCS σε συνδυασμό με λογοθεραπεία, ή sham tDCS σε συνδυασμό με λογοθεραπεία, και αξιολογήθηκαν αμέσως μετά την παρέμβαση και 2 μήνες μετά αυτής. Το πρωτόκολλο εφαρμογής του ερεθισμού είναι αντίστοιχο με την μελέτη των Marangolo et al. (2018). Η αξιολόγηση των επιδόσεων έγινε μέσω μετρήσεων σε δύο δοκιμασίες εξασκημένης και μη εξασκημένης ονομασίας αντικειμένων αντίστοιχα, τη δοκιμασία ονομασία 80 αντικειμένων (NT 80), και τη δοκιμασία ονομασίας Philadelphia (PNT). Τα βασικά ευρήματα της μελέτης ήταν i) για τη δοκιμασία εξασκημένης ονομασίας η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα του ερεθισμού αμέσως μετά την παρέμβαση στους συμμετέχοντες που έλαβαν πρώτα τη θεραπεία με tDCS και μετά τη θεραπεία sham, i) για τη δοκιμασία μη εξασκημένης ονομασίας η συνολική υπεροχή του tDCS τόσο αμέσως μετά την παρέμβαση όσο και 2 μήνες μετά, iii) τα μεγαλύτερα οφέλη και στις δύο δοκιμασίες προέκυψαν με τον καθοδικό ερεθισμό στην αξιολόγηση δύο μήνες μετά την παρέμβαση.

Συζήτηση

Τα ευρήματα από τις μελέτες που αφορούν την κινητική αποκατάσταση μετά από ΑΕΕ, διανοίγουν ενθαρρυντικές προοπτικές για την εφαρμογή του μη επεμβατικού παρεγκεφαλιδικού ερεθισμού. Στις περισσότερες μελέτες παρατηρείται συνέπεια όσον αφορά καταγραφή βελτίωσης στο κλινικό ζητούμενο, με διαφορές στο βαθμό της βελτίωσης και της αποτελεσματικότητας να

προκύπτουν από τις διαφορές μεταξύ των πρωτοκόλλων και των μέσων ερεθισμού, καθιστώντας δύσκολη τη σύγκριση των ευρημάτων μεταξύ των μελετών. Κλινικά τα οφέλη καταγράφονται μέσω της βελτίωσης της επίδοσης στις διάφορες κλίμακες αξιολόγησης της κινητικότητας, της βάρδισης και της ισορροπίας. Επιπλέον, τα οφέλη των τεχνικών νευροτροποποίησης καταγράφονται σε συνδυασμό με την χρήση άλλων μεθόδων νευροαποκατάστασης, είτε της κλασικής φυσικοθεραπείας, ή νεότερες τεχνικές όπως π.χ. η ρομποτική εξάσκηση, οπότε τα μέχρι ώρας συμπεράσματα προκύπτουν ως ενίσχυση του οφέλους των μεθόδων αυτών. Τα οφέλη που παρουσιάζονται σχετίζονται με την επαγωγή πλαστικότητας αρχικά στο επίπεδο του παρεγκεφαλιδικού φλοιού και συνεπαγόμενα στα παρεγκεφαλιδο-φλοιικά κυκλώματα, κάτι που επιβεβαιώνεται και από την ανάλυση της συνδεσιμότητας μετά τις παρεμβάσεις νευροτροποποίησης. Καταγράφεται τροποποίηση του εύρους των MEP's και της παρεγκεφαλιδο-φλοιικής συνδεσιμότητας με μέτρηση της CBI. Επιβεβαιώνεται πως το κινητικό αποτέλεσμα αφορά τη λειτουργία ενός κυκλώματος με πολλαπλούς σταθμούς σήμανσης παρά μεμονωμένες ανατομικά και λειτουργικά ανεξάρτητες περιοχές, με τον ερεθισμό ενός μέρους του κυκλώματος να έχει επίδραση σε λοιπές περιοχές του κυκλώματος. Η παρεγκεφαλιδική δραστηριότητα εκτιμώμενη μέσω της λειτουργικής και δομικής συνδεσιμότητας σχετίζεται με την κινητική ανάκαμψη και το υπολειπόμενο κινητικό δυναμικό μετά από υπερσκηνιδιακό ΑΕΕ (Schulz et al., 2015). Το μοτίβο της αναδιοργάνωσης και οι νευροφυσιολογικές αλλαγές που ακολουθούν το ΑΕΕ αλλά και το υπολειπόμενο κινητικό δυναμικό, καθορίζουν σημαντικά την αποτελεσματικότητα του εκάστοτε πρωτοκόλλου, ωστόσο η έλλειψη πλήρους κατανόησης όσον αφορά το μηχανισμό δράσης δυσχεραίνει την συνέπεια των ευρημάτων. Όσον αφορά τα εφαρμοζόμενα πρωτόκολλα, διαφαίνεται μια υπεροχή της χρήσης του καθοδικού tDCS στο αντίπλευρο της βλάβης παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο στις μέχρι τώρα κλινικές μελέτες που αφορούν την αποκατάσταση της βάρδισης, καθώς και του iTBS, κάτι που σχετίζεται με ενίσχυση της ενεργοποίησης του εγκεφαλικού ημισφαιρίου που έχει υποστεί τη βλάβη. Μεταξύ των δύο επικρατούντων τεχνικών νευροτροποποίησης (TMS και tDCS), το tDCS φαίνεται να υπερτερεί έναντι του TMS βάσει της ευρύτερης ανατομικής επίδρασης, του χαμηλότερου κόστους, της μεγαλύτερης ευελιξίας στη χρήση και της μεγαλύτερης ασφάλειας, καθώς και του ευκολότερου συνδυασμού με συμπληρωματικές τεχνικές αποκατάστασης στην κλινική πράξη. Το iTBS φαίνεται να προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα λόγω του μειωμένου χρόνου χορήγησης και των μακροπρόθεσμων επιδράσεων με ερεθισμό χαμηλότερης έντασης, και την επαγωγή συναπτικής πλαστικότητας και μακροπρόθεσης ενίσχυσης (Xie et al., 2021). Οι Koch et al. (2018) συσχετίζουν τη θετική επίδραση του παρεγκεφαλιδικού iTBS στην βελτίωση της ισορροπίας με αλλαγές στη νευρωνική δραστηριότητα του οπίσθιου αντίπλευρου βρεγματικού φλοιού, και υποστηρίζουν την εφαρμογή του iTBS για την προώθηση της κινητικής μάθησης. Όσον αφορά τις

καταγραφόμενες αλλαγές στο επίπεδο του φλοιού, οι συγγραφείς αντιπροτείνουν τη χρήση ΗΕΓ-απαντήσεων έπειτα από TMS σε σύγκριση με την καταγραφή των MEP's , καθώς τα τελευταία εκλύονται δύσκολα στους περισσότερους ασθενείς στην περιοχή της βλάβης.

Μελέτες λειτουργικής νευροαπεικόνισης έχουν ταυτοποιήσει τη συμμετοχή της παρεγκεφαλίδας, και κυρίως του δεξιού οπισθοπλάγιου παρεγκεφαλιδικού ημισφαιρίου, στα γλωσσικά δίκτυα μέσω ανατομικών συνδέσεων με γλωσσικές περιοχές του επικρατούντος ή αντίπλευρου μετωπιαίου, βρεγματικού και κροταφικού συνειρμικού φλοιού. Μελέτες SPECT σε ασθενείς με παρεγκεφαλιδικές βλάβες αναδεικνύουν λειτουργικές επιπτώσεις της παρεγκεφαλιδικής παθολογίας σε μια απομακρυσμένη, δομικά ακέραια γλωσσική περιοχή του φλοιού, κάτι που σχετίζεται με το φαινόμενο της CCD (Marien et al., 2018). Θεωρείται με βάση τα ανωτέρω ευρήματα, πως η παρεγκεφαλίδα συμμετέχει στις γλωσσικές λειτουργίες ως σταθμός ενός πολύπλοκου γλωσσικού δικτύου, που επηρεάζει λειτουργικά τις φλοιικές γλωσσικές περιοχές. Τα μέχρι τώρα δεδομένα από τη χρήση του μη επεμβατικού παρεγκεφαλιδικού ερεθισμού στην αποκατάσταση της αφασίας μετά από ΑΕΕ είναι περιορισμένα, και βασίζονται σε μικρό κλινικό δείγμα ασθενών. Όσον αφορά τα πρωτόκολλα εφαρμογής του ερεθισμού, έχει χρησιμοποιηθεί το tDCS ωστόσο δεν υπάρχει συνέπεια μεταξύ των διαφόρων μελετών σχετικά με την υπεροχή καθοδικού/ ανοδικού ερεθισμού. Η απουσία συντονισμένων ευρημάτων πιθανόν να οφείλεται στην πολυπλοκότητα της αναδίπλωσης των ελίκων του παρεγκεφαλιδικού φλοιού, που μπορεί να προκαλεί ταυτόχρονη υπερπόλωση και εκπόλωση νευρώνων και να οδηγεί σε διαφορετικές συνολικές επιδράσεις. Εκτός αυτού, παραμένει ασαφές το κατά πόσον επηρεάζονται και άλλα κύτταρα πέραν των κυττάρων Purkinje, ενώ υποκειμενικές ανατομικές και νευροφυσιολογικές συνιστώσες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στις διαφορετικές επιδράσεις της εκάστοτε πολικότητας. (Sebastian et al., 2020). Οι Marangolo et al. (2018) αποδίδουν την αποτελεσματικότητα του καθοδικού ερεθισμού του δεξιού παρεγκεφαλιδικού ημισφαιρίου στην ενεργοποίηση αριστερών μετωπιαίων περιοχών μέσω της δυσ-αναστολής των κυττάρων Purkinje, υπόθεση που ενισχύεται από ευρήματα μελετών που αναδεικνύουν αντίστοιχα ευοδωτικά μοτίβα σε δοκιμασίες λεκτικής ευχέρειας έπειτα από καθοδικό παρεγκεφαλιδικό ερεθισμό ή ανοδικό ερεθισμό του μετωπιαίου φλοιού. Τα δεδομένα από μελέτες λειτουργικών δικτύων υποδεικνύουν πως η νευροτροποποίηση της παρεγκεφαλίδας τροποποιεί μοτίβα ενεργοποίησης κατά τη διάρκεια δοκιμασιών σημασιολογικής πρόβλεψης. (Marangolo et al., 2018)

Τα ευρήματα που προκύπτουν βάσει των δημοσιευμένων μελετών αναδεικνύουν θετική επίδραση του παρεγκεφαλιδικού ερεθισμού σε ποικίλες γλωσσικές συνιστώσες, ωστόσο η λεπτομερής εξέταση των ευρημάτων αναδεικνύει ετερογένεια της απόκρισης μεταξύ των μελετών. Ένας λόγος είναι πως διαφορετικοί τύποι θεραπείας έχουν διαφορετικές επιδράσεις στους μηχανισμούς νευροπλαστικότητας εντός των γλωσσικών δικτύων, και μπορεί να εμπλέκουν

ταυτόχρονα τόσο δίκτυα του αριστερού, όσο και του δεξιού ημισφαιρίου (Sebastian et al., 2020). Εκτός αυτού, στον ανασχηματισμό των νευρωνικών δικτύων που υποστηρίζουν την ανάκτηση των γλωσσικών λειτουργιών σε αφασικούς ασθενείς συμμετέχουν μη γλωσσικές συνιστώσες, που καθορίζουν και τη λειτουργική βαρύτητα (Nasios et al., 2019, Cahana-Amitay et al., 2015). Διαφαίνεται πως ο ρόλος της παρεγκεφαλίδας στη γλωσσική επεξεργασία σχετίζεται σημαντικά με τις γνωστικές απαιτήσεις, μέσω της απελευθέρωσης γνωστικών πόρων του αριστερού προμετωπιαίου φλοιού, και την εμπλοκή συνιστωσών όπως η μνήμη εργασίας και/ή εκτελεστικές λειτουργίες. (Marangolo et al., 2018)

Συμπεράσματα

Με βάση όσα αναλύθηκαν ανωτέρω, οι μηχανισμοί πλαστικότητας στο φλοιοπαρεγκεφαλιδικό σύστημα ακόλουθα από ΑΕΕ, και τα ευρήματα που προκύπτουν από τη συμμετοχή της παρεγκεφαλίδας στα κυκλώματα ελέγχου της βιάδισης, της ισορροπίας, αλλά και της γλώσσας και γνωστικών λειτουργιών, καθιστούν την παρεγκεφαλίδα σημαντικό στόχο τεχνικών νευροτροποποίησης, καθώς οι θετικές επιδράσεις τους στον τομέα της αποκατάστασης αναδεικνύονται όλο και περισσότερο μέσα από τις διάφορες κλινικές μελέτες. Τα διαφορετικά πρωτόκολλα που εφαρμόζονται, το μικρό κλινικό δείγμα ασθενών, καθώς και οι υποκειμενικές διαφορές τόσο στο επίπεδο των κυκλωμάτων αλλά και της σημειολογίας και των νευροφυσιολογικών συνιστωσών του ΑΕΕ, δεν επιτρέπουν μέχρι ώρας την εξαγωγή ασφαλών και καθολικών συμπερασμάτων σχετικά με τη χρήση του μη επεμβατικού παρεγκεφαλιδικού ερεθισμού, τα μέχρι τώρα ευρήματα ωστόσο διανοίγουν ενθαρρυντικές προοπτικές για την καθιέρωση της χρήσης του. Παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του μη επεμβατικού εγκεφαλικού ερεθισμού μετά από ΑΕΕ αποτελούν η θέση και το μέγεθος της βλάβης, η δομική ακεραιότητα των δεματίων της λευκής ουσίας, ο βαθμός της διαταραχής, η υπολειπόμενη λειτουργικότητα, ο χρόνος που έχει μεσολαβήσει από το ΑΕΕ, καθώς και η θέση, το πρωτόκολλο και η διάρκεια του ερεθισμού (Wessel et al., 2017).

Τα πλεονεκτήματα του ερεθισμού της παρεγκεφαλίδας έναντι φλοιικών περιοχών σχετίζονται με τις δυσκολίες που παρουσιάζει η στόχευση της ίδιας της περιτραυματικής περιοχής. Η ανάπτυξη πορευκεφαλίας και η παρεμπόδιση της μετάδοσης του ηλεκτρικού ρεύματος, η ποικιλία στην διασπορά των βλαβών που καθιστά απαραίτητη την περαιτέρω διευκρίνιση των περιοχών-στόχων του ερεθισμού, η ύπαρξη ασυνέπειας στα πρωτόκολλα ερεθισμού του αντίθετου στη βλάβη ημισφαιρίου, καθιστούν την παρεγκεφαλίδα έναν ελκυστικό στόχο παρέμβασης. Πέραν της

απόμακρης θέσης της σε σχέση με την βλάβη, αποτελεί μια περισσότερο συμπαγή δομή σε σχέση με τον υπόλοιπο εγκέφαλο, ώστε μικρές ανατομικά περιοχές να φέρουν διάσπαρτες και διάχυτες συνδέσεις στον εγκεφαλικό φλοιό. (Turkeltaub et al., 2016)

Βάσει της ολοένα και καλύτερης κατανόησης των μηχανισμών που διέπουν το κύκλωμα φλοιού- θαλάμου- παρεγκεφαλίδας στις διάφορες λειτουργίες κίνησης και νόησης, προκύπτει η αναγκαιότητα για εφαρμογή αναβαθμισμένων και εξατομικευμένων πρωτοκόλλων που θα λαμβάνουν υπόψη τους μηχανισμούς αυτούς και τις αλλαγές που υφίστανται επακόλουθα βλάβης. Στο πλαίσιο αυτό μία υποσχόμενη στρατηγική θα μπορούσε να είναι ο ταυτόχρονος ερεθισμός διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου με στόχο διαφορετικούς σταθμούς των δικτύων που υπάγονται στα ανωτέρω κυκλώματα, ή ακόμα ο συνδυασμός κεντρικού με περιφερικό ερεθισμό. Για παράδειγμα, ο ερεθισμός του M1 έχει φανεί πως ενισχύει τη μάθηση κατά τη διάρκεια της εξάσκησης (online motor learning), ενώ ο παρεγκεφαλιδικός ερεθισμός ενισχύει τη μάθηση εκτός του πλαισίου της εξάσκησης (offline motor learning) (Wessel et al., 2017). Ταυτόχρονα, σημαντικός είναι ο ρόλος της εξάσκησης, είτε κινητικής, ή γλωσσικής μέσω λογοθεραπείας, για την επαγωγή λειτουργικών αλλαγών. Το όφελος του συνδυασμού του εγκεφαλικού ερεθισμού με την φυσική εξάσκηση βασίζεται στις αρχές της συναπτικής πλαστικότητας, που αναδεικνύουν το ρόλο της χρονικής συσχέτισης μεταξύ των παρεμβάσεων για την επίτευξη συναπτικών συζεύξεων. Απαιτείται λοιπόν εφαρμογή κατάλληλων πρωτοκόλλων που θα συμπεριλαμβάνουν τεχνικές εξάσκησης, ή συμπληρωματικές τεχνικές αποκατάστασης, με στόχο την επίτευξη των μέγιστων θετικών επιδόσεων τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα. Στα πλαίσια αυτά, την περαιτέρω εξατομίκευση των πρωτοκόλλων μπορεί να ενισχύσει η ανάπτυξη μαθηματικών μοντέλων πρόβλεψης της διάχυσης και κατανομής του ηλεκτρικού ρεύματος, με στόχο την πιο ακριβή μετάδοσή του στις περιοχές στόχους (Chieffo et al., 2016).

Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των δημοσιευμένων μελετών, χρειάζεται να καταγραφεί η μακροπρόθεσμη επίδραση των παρεμβάσεων στη διατήρηση του λειτουργικού οφέλους, και να εκτιμηθεί σε συνδυασμό με τους υπόλοιπους παράγοντες που επηρεάζουν την αποκατάσταση. Απαιτούνται εκτός αυτού μελέτες με μεγαλύτερο κλινικό δείγμα ασθενών για την καλύτερη αναπαραγωγικότητα και αξιοπιστία των ευρημάτων, καθώς και βελτιστοποίηση των πρωτοκόλλων ερεθισμού με στόχο την καλύτερη κατανόηση των ευρημάτων και σύγκριση μεταξύ των διαφορετικών πρωτοκόλλων. Επιπλέον, απαιτείται η επιστράτευση των κατάλληλων πολιτικών που θα υποβοηθήσουν την μεταφορά των ευρημάτων αυτών από την ερευνητική πρακτική στην ευρεία κλινική πράξη, με άξονα το όφελος των ασθενών.

Συνολικά, η καθιέρωση του ΑΕΕ ως μία βασική αιτία βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης λειτουργικής αναπηρίας, καθιστά απαραίτητη την εφαρμογή νεότερων και εξατομικευμένων πρωτοκόλλων αποκατάστασης που να ανταποκρίνονται στην ευρεία σημειολογία και τις ποικίλες

λειτουργικές επιπτώσεις που παρουσιάζει. Ο μη επεμβατικός παρεγκεφαλιδικός ερεθισμός αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο στα πλαίσια αυτά, και αναμένεται η καθιέρωση της χρήσης του στην κλινική πράξη στο άμεσο μέλλον.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Alia, C., Spalletti, C., Lai, S., Panarese, A., Lamola, G., Bertolucci, F., Vallone, F., di Garbo, A., Chisari, C., Micera, S., & Caleo, M. (2017). Neuroplastic changes following brain ischemia and their contribution to stroke recovery: Novel approaches in neurorehabilitation. In *Frontiers in Cellular Neuroscience* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00076>
- Aloizou AM, Pateraki G, Anargyros K, Siokas V, Bakirtzis C, Liampas I, Nousia A, Nasios G, Sgantzios M, Peristeri E, Dardiotis E. Transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS in multiple sclerosis. *Rev Neurosci*. 2021;32(7):723-36. doi: 10.1515/revneuro-2020-0140.
- Aloizou AM, Pateraki G, Anargyros K, Siokas V, Bakirtzis C, Sgantzios M, Messinis L, Nasios G, Peristeri E, Bogdanos DP, Doskas TK, Tzeferakos G, Dardiotis E. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Alzheimer's Disease and Other Dementias. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(8). doi: 10.3390/healthcare9080949.
- Anguera JA, Reuter-Lorenz PA, Willingham DT, Seidler RD. Contributions of spatial working memory to visuomotor learning. *J Cogn Neurosci*. 2010 Sep;22(9):1917-30. doi: 10.1162/jocn.2009.21351
- Askim, T., Indredavik, B., Vangberg, T., & Håberg, A. (2009). Motor network changes associated with successful motor skill relearning after acute ischemic stroke: A longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 23(3), 295–304. <https://doi.org/10.1177/1545968308322840>
- Baron JC, Bousser MG, Comar D, Soussaline F, Castaigne P. Noninvasive tomographic study of cerebral blood flow and oxygen metabolism in vivo potentials, limitations, and clinical applications in cerebral ischemic disorders. *Eur Neurol*. 1981.
- Bernard, J. A., & Seidler, R. D. (2013). Cerebellar contributions to visuomotor adaptation and motor sequence learning: An ALE meta-analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, FEB. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00027>
- Billeri, L., & Naro, A. (2021). A narrative review on non-invasive stimulation of the cerebellum in neurological diseases. In *Neurological Sciences* (Vol. 42, Issue 6, pp. 2191–2209). Springer-Verlag Italia s.r.l. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05187-1>
- KM, Taylor JA. Flexible explicit but rigid implicit learning in a visuomotor adaptation task. *J Neurophysiol*. 2015 Jun 1;113(10):3836-49. doi: 10.1152/jn.00009.2015
- Bostan AC, Dum RP, Strick PL. Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. *Trends Cogn Sci*. 2013 May;17(5):241-54. doi: 10.1016/j.tics.2013.03.003
- Buch, E. R., Santarnecchi, E., Antal, A., Born, J., Celnik, P. A., Classen, J., Gerloff, C., Hallett, M., Hummel, F. C., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., Paulus, W. J., Reis, J., Robertson, E. M., Rothwell, J. C., Sandrini, M., Schambra, H. M., Wassermann, E. M., Ziemann, U., & Cohen, L.

- G. (2017). Effects of tDCS on motor learning and memory formation: A consensus and critical position paper. In *Clinical Neurophysiology* (Vol. 128, Issue 4, pp. 589–603). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.004>
- Buckner, R. L., Krienen, F. M., Castellanos, A., Diaz, J. C., & Thomas Yeo, B. T. (2011). The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, *106*, 2322–2345. <https://doi.org/10.1152/jn.00339.2011>
- Chieffo R, Comi G, Leocani L. Noninvasive Neuromodulation in Poststroke Gait Disorders: Rationale, Feasibility, and State of the Art. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016 Jan;30(1):71-82. doi: 10.1177/1545968315586464
- D. Cahana-Amitay, M. L. Albert, and A. Oveis, “Psycholinguistics of aphasia pharmacotherapy: asking the right questions,” *Aphasiology*, vol. 28, no. 2, pp. 133–154, 2013.
- Cerminara, N., Lang, E., Sillitoe, R. *et al.* Redefining the cerebellar cortex as an assembly of non-uniform Purkinje cell microcircuits. *Nat Rev Neurosci* **16**, 79–93 (2015). <https://doi.org/10.1038/nrn3886>
- D'Angelo E, Casali S. Seeking a unified framework for cerebellar function and dysfunction: from circuit operations to cognition. *Front Neural Circuits*. 2013 Jan 10;6:116. doi: 10.3389/fncir.2012.00116
- Daskalakis, Z. J., Paradiso, G. O., Christensen, B. K., Fitzgerald, P. B., Gunraj, C., & Chen, R. (2004). Exploring the connectivity between the cerebellum and motor cortex in humans. *Journal of Physiology*, *557*(2), 689–700. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.059808>
- de Smet, H. J., Paquier, P., Verhoeven, J., & Mariën, P. (2013). The cerebellum: Its role in language and related cognitive and affective functions. *Brain and Language*, *127*(3), 334–342. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.11.001>
- Di Lorenzo, Francesco et al. (2017). Promoting motor recovery in patients with stroke enhancing cerebellar cortical plasticity: a randomized double blinded controlled repetitive TMS trial. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation, Volume 10, Issue 2*, 530, <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.544>
- Doyon, J., & Benali, H. (2005). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. In *Current Opinion in Neurobiology* (Vol. 15, Issue 2, pp. 161–167). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.004>
- Fernandez, L., Major, B. P., Teo, W. P., Byrne, L. K., & Enticott, P. G. (2018). Assessing cerebellar brain inhibition (CBI) via transcranial magnetic stimulation (TMS): A systematic review. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 86, pp. 176–206). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.018>

- Fierro, B., Palermo, A., Puma, A., Francolini, M., Panetta, M. L., Daniele, O., & Brighina, F. (2007). Role of the cerebellum in time perception: A TMS study in normal subjects. *Journal of the Neurological Sciences*, 263(1–2), 107–112. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.06.033>
- Galea, J. M., Jayaram, G., Ajagbe, L., & Celnik, P. (2009). Modulation of cerebellar excitability by polarity-specific noninvasive direct current stimulation. *Journal of Neuroscience*, 29(28), 9115–9122. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2184-09.2009>
- Gold L, Lauritzen M. Neuronal deactivation explains decreased cerebellar blood flow in response to focal cerebral ischemia or suppressed neocortical function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 May;99(11):7699–704
- Grimaldi, G., Argyropoulos, G. P., Bastian, A., Cortes, M., Davis, N. J., Edwards, D. J., Ferrucci, R., Fregni, F., Galea, J. M., Hamada, M., Manto, M., Miall, R. C., Morales-Quezada, L., Pope, P. A., Priori, A., Rothwell, J., Tomlinson, S. P., & Celnik, P. (2016). Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation (ctDCS): A Novel Approach to Understanding Cerebellar Function in Health and Disease. In *Neuroscientist* (Vol. 22, Issue 1, pp. 83–97). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1073858414559409>
- Guder, S., Frey, B. M., Backhaus, W., Braass, H., Timmermann, J. E., Gerloff, C., & Schulz, R. (2020). The Influence of Cortico-Cerebellar Structural Connectivity on Cortical Excitability in Chronic Stroke. *Cerebral Cortex*, 30(3), 1330–1344. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz169>
- Guell, X., Gabrieli, J. D. E., & Schmahmann, J. D. (2018). Embodied cognition and the cerebellum: Perspectives from the Dysmetria of Thought and the Universal Cerebellar Transform theories. *Cortex*, 100, 140–148. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.07.005>
- Guell, X., & Schmahmann, J. (2020). Cerebellar Functional Anatomy: a Didactic Summary Based on Human fMRI Evidence. In *Cerebellum* (Vol. 19, Issue 1). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01083-9>
- Hamada, M., Strigaro, G., Murase, N., Sadnicka, A., Galea, J. M., Edwards, M. J., & Rothwell, J. C. (2012). Cerebellar modulation of human associative plasticity. *Journal of Physiology*, 590(10), 2365–2374. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.230540>
- Heath, S., McMahon, K.L., Nickels, L., Angwin, A., MacDonald, A.D., van Hees, S., . . . Copland, D.A. (2013). Facilitation of naming in aphasia with auditory repetition: An investigation of neurocognitive mechanisms. *Neuropsychologia*, 51(8), 1534-1548
- Hoche, F., Guell, X., Vangel, M. G., Sherman, J. C., & Schmahmann, J. D. (2018). The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome scale. *Brain*, 141(1), 248–270. <https://doi.org/10.1093/brain/awx317>

- Jayaram, G., Galea, J. M., Bastian, A. J., and Celnik, P. (2011). Human locomotor adaptive learning is proportional to depression of cerebellar excitability. *Cereb. Cortex* 21, 1901–1909. doi: 10.1093/cercor/bhq263
- Jayasekeran V, Rothwell J, Hamdy S. Non-invasive magnetic stimulation of the human cerebellum facilitates cortico-bulbar projections in the swallowing motor system. *Neurogastroenterol Motil.* 2011 Sep;23(9):831-e341. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01747.x
- Inukai, Y., Saito, K., Sasaki, R., Kotan, S., Nakagawa, M., & Onishi, H. (2016). Influence of transcranial direct current stimulation to the cerebellum on standing posture control. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10(JULY2016). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00325>
- Ishikawa, T., Tomatsu, S., Izawa, J., & Kakei, S. (2016). The cerebro-cerebellum: Could it be loci of forward models? In *Neuroscience Research* (Vol. 104, pp. 72–79). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2015.12.003>
- Israely, S., & Leisman, G. (2019). Can neuromodulation techniques optimally exploit cerebello-thalamo-cortical circuit properties to enhance motor learning post-stroke? *Reviews in the Neurosciences*. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2019-0008>
- Ito, M. (2000). Mechanisms of motor learning in the cerebellum. *Brain Res.* 886, 237–245. doi: 10.1016/S0006-8993(00)03142-5
- Kalinosky, B. T., Berrios Barillas, R., & Schmit, B. D. (2017). Structurofunctional resting-state networks correlate with motor function in chronic stroke. *NeuroImage: Clinical*, 16, 610–623. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.07.002>
- Kawato M. Internal models for motor control and trajectory planning. *Curr Opin Neurobiol.* 1999 Dec;9(6):718-27. doi: 10.1016/s0959-4388(99)00028-8.
- King, M., Hernandez-Castillo, C. R., Poldrack, R. A., Ivry, R. B., & Diedrichsen, J. (2019). Functional boundaries in the human cerebellum revealed by a multi-domain task battery. *Nature Neuroscience*, 22(8), 1371–1378. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0436-x>
- Kitago, T., and Krakauer, J. W. (2013). “Chapter 8 - Motor learning principles for neurorehabilitation,” in *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 110, eds M. P. Barnes and D. C. Good (New York, NY: Elsevier), 93–103. doi: 10.1016/B978-0-444-52901-5.00008-3
- Koch, G., Bonni, S., Casula, E. P., Iosa, M., Paolucci, S., Pellicciari, M. C., Cinnera, A. M., Ponso, V., Maiella, M., Picazio, S., Sallustio, F., & Caltagirone, C. (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. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3639>
- Kumari, N., Taylor, D., & Signal, N. (2019). The Effect of Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation on Motor Learning: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in human neuroscience*, 13, 328. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00328>

- Li, J., Zuo, Z., Zhang, X., Shao, X., Lu, J., Xue, R., Fan, Y., Guan, Y., & Zhang, W. (2018). Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces contralesional cortico-cerebellar pathways after acute ischemic stroke: A preliminary DTI study. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00160>
- Liao, L. Y., Xie, Y. J., Chen, Y., & Gao, Q. (2021). Cerebellar Theta-Burst Stimulation Combined With Physiotherapy in Subacute and Chronic Stroke Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *35*(1), 23–32. <https://doi.org/10.1177/1545968320971735>
- Marangolo, P., Fiori, V., Caltagirone, C., Pisano, F., & Priori, A. (2018). Transcranial cerebellar direct current stimulation enhances verb generation but not verb naming in poststroke Aphasia. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *30*(2), 188–199. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01201
- Mariën, P., & Borgatti, R. (2018). Language and the cerebellum. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 154, pp. 181–202). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00011-4>
- Grigorios Nasios, Efthymios Dardiotis, Lambros Messinis, "From Broca and Wernicke to the Neuromodulation Era: Insights of Brain Language Networks for Neurorehabilitation", *Behavioural Neurology*, vol. 2019, ArticleID 9894571, 10 pages, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/9894571>
- Nicolson, R. I., & Fawcett, A. J. (2011). Dyslexia, dysgraphia, procedural learning and the cerebellum. *Cortex: A Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *47*(1), 117–127. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.08.016>
- Oldrati, V., & Schutter, D. J. L. G. (2018). Targeting the Human Cerebellum with Transcranial Direct Current Stimulation to Modulate Behavior: a Meta-Analysis. In *Cerebellum* (Vol. 17, Issue 2, pp. 228–236). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s12311-017-0877-2>
- Pateraki G, Anargyros K, Aloizou AM, Siokas V, Bakirtzis C, Liampas I, Tsouris Z, Ziogka P, Sgantzios M, Folia V, Peristeri E, Dardiotis E. Therapeutic application of rTMS in neurodegenerative and movement disorders: A review. *J Electromyogr Kinesiol.* 2022;62:102622. doi: 10.1016/j.jelekin.2021.102622.
- Petsani C, Aloizou AM, Siokas V, Messinis L, Peristeri E, Bakirtzis C, Nasios G, Dardiotis E. Therapeutic Application of rTMS in Atypical Parkinsonian Disorders. *Behav Neurol.* 2021;2021:3419907. doi: 10.1155/2021/3419907.
- Picelli, A., Brugnera, A., Filippetti, M., Mattiuz, N., Chemello, E., Modenese, A., Gandolfi, M., Waldner, A., Saltuari, L., & Smania, N. (2019). Effects of two different protocols of cerebellar transcranial direct current stimulation combined with transcutaneous spinal direct current stimulation on robot-assisted gait training in patients with chronic supratentorial stroke: A single blind, randomized controlled trial. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *37*(2), 97–107. <https://doi.org/10.3233/RNN-180895>

- Picelli, A., Chemello, E., Castellazzi, P., Filippetti, M., Brugnera, A., Gandolfi, M., Waldner, A., Saltuari, L., & Smania, N. (2018). Combined effects of cerebellar transcranial direct current stimulation and transcutaneous spinal direct current stimulation on robot-assisted gait training in patients with chronic brain stroke: A pilot, single blind, randomized controlled trial. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 36(2), 161–171. <https://doi.org/10.3233/RNN-170784>
- Popa, L. S., & Ebner, T. J. (2019). Cerebellum, predictions and errors. In *Frontiers in Cellular Neuroscience* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00524>
- Pope, P. A. (2015). Modulating cognition using transcranial direct current stimulation of the cerebellum. *Journal of Visualized Experiments*, 96. <https://doi.org/10.3791/52302>
- Ramnani, N. (2006). The primate cortico-cerebellar system: Anatomy and function. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 7, Issue 7, pp. 511–522). <https://doi.org/10.1038/nrn1953>
- Sandrini, M., & Cohen, L. G. (2013). Noninvasive brain stimulation in neurorehabilitation. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 116, pp. 499–524). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53497-2.00040-1>
- Santos Ferreira, I., Teixeira Costa, B., Lima Ramos, C., Lucena, P., Thibaut, A., & Fregni, F. (2019). Searching for the optimal tDCS target for motor rehabilitation. In *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* (Vol. 16, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0561-5>
- Sasegbon A, Niziolek N, Zhang M, Smith CJ, Bath PM, Rothwell J, et al. The effects of midline cerebellar rTMS on human pharyngeal cortical activity in the intact swallowing motor system. *Cerebellum*. (2021) 20:101–15. doi: 10.1007/s12311-020-01191-x
- Sasegbon A, Smith CJ, Bath P, Rothwell J, Hamdy S. The effects of unilateral and bilateral cerebellar rTMS on human pharyngeal motor cortical activity and swallowing behavior. *Exp Brain Res*. (2020) 238:1719–33. doi: 10.1007/s00221-020-05787-x
- Sasegbon A, Watanabe M, Simons A, Michou E, Vasant DH, Magara J, et al. Cerebellar repetitive transcranial magnetic stimulation restores pharyngeal brain activity and swallowing behaviour after disruption by a cortical virtual lesion. *J Physiol*. (2019) 597:2533–46. doi: 10.1113/JP277545
- Schmidt, R. A., and Lee, T. D. (2011). *Motor Control and Learning: A Behavioral Emphasis*, 5th Edn. Champaign, IL: Human Kinetics.
- Schulz, R., Frey, B. M., Koch, P., Zimerman, M., Bönstrup, M., Feldheim, J., Timmermann, J. E., Schön, G., Cheng, B., Thomalla, G., Gerloff, C., & Hummel, F. C. (2017). Cortico-cerebellar structural connectivity is related to residual motor output in chronic stroke. *Cerebral Cortex*, 27(1), 635–645. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv251>

- Schweighofer, N., Lang, E. J., & Kawato, M. (2013). Role of the olivo-cerebellar complex in motor learning and control. *Frontiers in Neural Circuits*, *APR 2013*. <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00094>
- Sebastian, R., Kim, J. H., Brenowitz, R., Tippett, D. C., Desmond, J. E., Celnik, P. A., & Hillis, A. E. (2020). Cerebellar neuromodulation improves naming in post-stroke aphasia. *Brain Communications*, *2*(2). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa179>
- Sebastian, R., Saxena, S., Tsapkini, K., Faria, A. v., Long, C., Wright, A., Davis, C., Tippett, D. C., Mourdoukoutas, A. P., Bikson, M., Celnik, P., & Hillis, A. E. (2017). Cerebellar tDCS: A novel approach to augment language treatment post-stroke. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00695>
- Small, S. L., Hlustik, P., Noll, D. C., Genovese, C., Solodkin, A., & Small, S. L. (n.d.). (2002). Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke. *Brain* *125*, 1544-1557
- Sotelo, M. R., Kalinosky, B. T., Goodfriend, K., Hyingstrom, A. S., & Schmit, B. D. (2020). Indirect Structural Connectivity Identifies Changes in Brain Networks after Stroke. *Brain Connectivity*, *10*(8), 399–410. <https://doi.org/10.1089/brain.2019.0725>
- Spampinato, D., and Celnik, P. (2017). Temporal dynamics of cerebellar and motor cortex physiological processes during motor skill learning. *Sci. Rep.* *7*:40715. doi: 10.1038/srep40715
- Stoodley, C. J., Valera, E. M., & Schmahmann, J. D. (2012). Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: An fMRI study. *NeuroImage*, *59*(2), 1560–1570. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.065>
- Strelnikov, K. N., Vorobyev, V. A., Chernigovskaya, T. v., & Medvedev, S. v. (2006). Prosodic clues to syntactic processing - A PET and ERP study. *NeuroImage*, *29*(4), 1127–1134. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.08.021>
- Summers, R. L. S., Chen, M., Hatch, A., & Kimberley, T. J. (2018). Cerebellar transcranial direct current stimulation modulates corticospinal excitability during motor training. *Frontiers in Human Neuroscience*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00118>
- Szaflarski, J.P., Allendorfer, J.B., Banks, C., Vannest, J., & Holland, S.K. (2013). Recovered vs. not-recovered from poststroke aphasia: The contributions from the dominant and non-dominant hemispheres. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *31*(4), 347-360
- Taylor, J. A., and Ivry, R. B. (2014). Cerebellar and prefrontal cortex contributions to adaptation, strategies, and reinforcement learning. *Prog. Brain Res.* *210*, 217–253. doi: 10.1016/B978-0-444-63356-9.00009-1
- Thibaut, A., di Perri, C., Chatelle, C., Bruno, M. A., Bahri, M. A., Wannez, S., Piarulli, A., Bernard, C., Martial, C., Heine, L., Hustinx, R., & Laureys, S. (2015). Clinical response to tDCS depends

- on residual brain metabolism and grey matter integrity in patients with minimally conscious state. *Brain Stimulation*, 8(6), 1116–1123. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.07.024>
- Ting, W. K. C., Fadul, F. A. R., Fecteau, S., & Ethier, C. (2021). Neurostimulation for Stroke Rehabilitation. In *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 15). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.649459>
- Tremblay, S., Austin, D., Hannah, R., & Rothwell, J. C. (2016). Non-invasive brain stimulation as a tool to study cerebellar-M1 interactions in humans. In *Cerebellum and Ataxias*. BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40673-016-0057-z>
- Turkeltaub, P. E., Swears, M. K., D’Mello, A. M., & Stoodley, C. J. (2016). Cerebellar tDCS as a novel treatment for aphasia? Evidence from behavioral and resting-state functional connectivity data in healthy adults. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 34(4), 491–505. <https://doi.org/10.3233/RNN-150633>
- Ugawa, Y., Uesaka, Y., Terao, Y., Hanajima, R., & Kanazawa, I. (1995). *Magnetic Stimulation over the Cerebellum T T in Humans*.
- van Dun, K., Bodranghien, F., Manto, M., & Mariën, P. (2017). Targeting the Cerebellum by Noninvasive Neurostimulation: a Review. In *Cerebellum* (Vol. 16, Issue 3, pp. 695–741). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0840-7>
- Wessel, M. J., & Hummel, F. C. (2018). Non-invasive Cerebellar Stimulation: a Promising Approach for Stroke Recovery? In *Cerebellum* (Vol. 17, Issue 3, pp. 359–371). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s12311-017-0906-1>
- Xie, Y. J., Wei, Q. C., Chen, Y., Liao, L. Y., Li, B. J., Tan, H. X., Jiang, H. H., Guo, Q. F., & Gao, Q. (2021). Cerebellar Theta Burst Stimulation on Walking Function in Stroke Patients: A Randomized Clinical Trial. *Frontiers in Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.688569>
- Xing, S., Lacey, E.H., Skipper-Kallal, L.M., Jiang, X., Harris-Love, M.L., Zeng, J., & Turkeltaub, P.E. (2016). Right hemisphere grey matter structure and language outcomes in chronic left hemisphere stroke. *Brain*, 139 (Pt 1), 227-241
- Zandvliet, S. B., Meskers, C. G. M., Kwakkel, G., & van Wegen, E. E. H. (2018). Short-Term Effects of Cerebellar tDCS on Standing Balance Performance in Patients with Chronic Stroke and Healthy Age-Matched Elderly. *Cerebellum*, 17(5), 575–589. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0939-0>
- Zhong, L., Rao, J., Wang, J., Li, F., Peng, Y., Liu, H., Zhang, Y., & Wang, P. (2021). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation at Different Sites for Dysphagia After Stroke: A Randomized, Observer-Blind Clinical Trial. *Frontiers in Neurology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.625683>
- <https://www.amboss.com/us/knowledge/Cerebellum>, Νοέμβριος 2021

